

**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

Amsparity 20 mg solução injetável em seringa pré-cheia

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia de 0,4 ml para dose única contém 20 mg de adalimumab.

Adalimumab é um anticorpo monoclonal humano recombinante produzido em células de ovário do hamster chinês.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida, incolor a castanho muito claro.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Artrite idiopática juvenil

##### *Artrite idiopática juvenil poliarticular*

Amsparity em associação com metotrexato está indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa, em doentes a partir dos 2 anos de idade, que tiveram uma resposta inadequada a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). Amsparity pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância a 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.

##### *Artrite relacionada com entesite*

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

#### Psoríase pediátrica em placas

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

## Doença de Crohn pediátrica

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

## Uveíte pediátrica

Amsparity está indicado no tratamento da uveíte pediátrica anterior não infecciosa, 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 Amsparity deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas experientes no diagnóstico e tratamento das patologias para as quais Amsparity está indicado. Recomenda-se que os oftalmologistas consultem um especialista apropriado, antes de iniciar o tratamento com Amsparity (ver secção 4.4). Os doentes tratados com Amsparity devem receber o cartão de segurança do doente.

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

Durante o tratamento com Amsparity, a utilização de outras terapêuticas concomitantes (por ex., 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 Amsparity em doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular, a partir dos 2 anos de idade, é baseada no peso corporal (Tabela 1). Amsparity é administrado em semanas alternadas, por injeção subcutânea.

**Tabela 1. Dose de Amsparity em doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular**

<b>Peso do doente</b>	<b>Regime posológico</b>
10 kg até < 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 responderam dentro deste período de tempo.

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

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

### Artrite relacionada com entesite

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

**Tabela 2. Dose de Amsparity em doentes com artrite relacionada com entesite**

<b>Peso do doente</b>	<b>Regime posológico</b>
15 kg até < 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.

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

### *Psoríase pediátrica em placas*

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

**Tabela 3. Dose de Amsparity em doentes pediátricos com psoríase em placas**

<b>Peso do doente</b>	<b>Regime posológico</b>
15 kg até < 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

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

Se estiver indicado um novo tratamento com Amsparity, 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.

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

### *Doença de Crohn pediátrica*

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

**Tabela 4. Dose de Amsparity em doentes pediátricos com doença de Crohn**

<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 a utilização 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 a utilização 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, poderão 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

A terapêutica continuada deve ser cuidadosamente reconsiderada nos doentes que não responderem até à Semana 12.

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

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

#### *Uveíte pediátrica*

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

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

**Tabela 5. Dose de Amsparity em doentes pediátricos com uveíte**

<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 Amsparity, pode ser administrada uma dose de carga de 40 mg em doentes com < 30 kg ou de 80 mg em doentes com ≥ 30 kg, uma semana antes do início do tratamento de manutenção. Não existem dados clínicos sobre a utilização de uma dose de carga de Amsparity 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).

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

#### Compromisso renal e/ou hepático

O adalimumab não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser feitas recomendações acerca da dose.

#### Modo de administração

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

Amsparity está disponível em outras dosagens e apresentações.

### **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, sepsis e infeções oportunistas (ver secção 4.4).

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

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

#### Rastreabilidade

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

#### Infeções

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

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

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

### *Infeções graves*

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

Outras infeções graves observadas em ensaios clínicos incluem pneumonia, pielonefrite, artrite séptica e septicemia. Foram notificadas hospitalizações ou casos fatais associados 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 Amsparity, todos os doentes têm de 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). Recomenda-se que a realização e o resultado destes exames sejam registados no cartão de segurança do doente. Os médicos prescritores devem ser avisados sobre o risco de resultados falsos negativos nos testes de tuberculina, especialmente nos doentes em estado grave ou imunocomprometidos.

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

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

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

Em caso de diagnóstico de tuberculose latente, tem de ser iniciado uma terapêutica apropriada de profilaxia antituberculose, antes do início do tratamento com Amsparity, e de acordo com as recomendações locais.

A utilização de um tratamento profilático da tuberculose deve também ser considerada, antes do início do tratamento com Amsparity, 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, nos quais não pode ser confirmado um adequado curso de tratamento.

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

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

### *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.

Em 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 sistêmicas graves, com ou sem choque concomitante, deve suspeitar-se de uma infeção fúngica invasiva e a administração de Amsparity 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 no tratamento de doentes com infeção fúngica invasiva.

### Reativação da hepatite B

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

Portadores de HBV que requerem tratamento com Amsparity devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de uma infeção pelo 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, Amsparity deve ser suspenso e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral eficaz com tratamento de suporte adequado.

### Efeitos neurológicos

Os antagonistas TNF, incluindo o 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 prescriptor deve ter precaução ao considerar a utilização de Amsparity em doentes com patologias desmielinizantes do sistema nervoso central ou periférico preexistentes ou de início recente; a descontinuação da terapêutica com Amsparity 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 Amsparity e regularmente durante o tratamento, para avaliação de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central preexistentes ou em desenvolvimento.

### Reações alérgicas

No decurso dos ensaios clínicos foram raras as reações alérgicas graves associadas a adalimumab. No decurso dos ensaios clínicos foram pouco frequentes os casos de reações alérgicas não graves associadas a adalimumab. Foram notificados casos de reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, associadas à administração de adalimumab. Caso se verifique uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave, deve suspender-se imediatamente a administração de Amsparity e instituir-se 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 T efetores, B, células NK, monócitos/macrófagos e neutrófilos.



## Doenças malignas e doenças linfoproliferativas

Em partes controladas de ensaios clínicos de antagonistas TNF, foram observados mais casos de doenças malignas, 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 doenças malignas em doentes tratados com um antagonista TNF.

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

Após a comercialização, foram notificados casos raros de linfoma hepatoesplênico de células T (LHET) em doentes tratados com adalimumab. Este tipo raro de linfoma de células T tem uma progressão muito agressiva e é geralmente fatal. Alguns destes linfomas hepatoesplênicos de células 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 hepatoesplênico de células T em doentes que recebam tratamento com Amsparity não pode ser excluído (ver secção 4.8).

Não foram efetuados estudos em doentes com história de doenças malignas ou nos quais o tratamento com adalimumab foi continuado após o desenvolvimento de doenças malignas. Deste modo, deve-se exercer 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-melanoma, antes e durante o tratamento com Amsparity. 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 outro antagonista TNF, infliximab, em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) 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 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 aplásica com antagonistas TNF. Acontecimentos adversos do sistema hematológico, incluindo citopenia clinicamente significativa (trombocitopenia, leucopenia) foram notificados com o adalimumab. Todos os doentes devem ser aconselhados a consultar de imediato o médico, caso desenvolvam sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas (por ex., febre persistente, equimoses, hemorragia, palidez) durante a terapêutica com Amsparity. A descontinuação da terapêutica com Amsparity 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 imunitária similares à vacinação com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente padrão 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 (por ex., vacina da BCG) a crianças com exposição intrauterina a 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 também notificados casos de agravamento de insuficiência cardíaca congestiva em doentes tratados com adalimumab. Amsparity deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca ligeira (classe I/II da NYHA). Amsparity está contraindicado na insuficiência cardíaca moderada a grave (ver secção 4.3). O tratamento com Amsparity tem de ser interrompido em doentes que desenvolvam novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.

## Processos autoimunes

O tratamento com Amsparity 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 Amsparity se um doente apresentar sintomas sugestivos de uma síndrome do tipo lúpus e se for positivo para anticorpos contra o ADN de cadeia dupla, após o tratamento com Amsparity (ver secção 4.8).

## Administração concomitante de DMARDs biológicos ou antagonistas TNF

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

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

## Cirurgia

A experiência existente, em termos de segurança de intervenções cirúrgicas em doentes tratados com adalimumab, é limitada. A semivida longa de adalimumab deve ser tida em consideração se for planeada uma intervenção cirúrgica. Os doentes com necessidade de cirurgia durante o tratamento com Amsparity devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a 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 o 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 ter-se particular atenção ao risco de infeções.

## População pediátrica

Ver acima “Vacinação”.

## Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento 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**

O 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 inferior quando o adalimumab foi administrado com metotrexato relativamente à utilização em monoterapia. A administração de adalimumab sem metotrexato resultou numa formação aumentada de anticorpos, depuração aumentada e eficácia reduzida de adalimumab (ver secção 5.1).

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

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

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

### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem considerar a utilização de um método contraceutivo adequado para evitar a gravidez e continuar a utilizá-lo durante, pelo menos, cinco meses após o último tratamento com Amsparity.

### 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.

Num coorte prospetivo, 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 de 5/74 (6,8%) nas mulheres com AR não tratadas (*odds ratio* [OR] não ajustada: 1,31, IC 95% 0,38-4,52) e de 16/152 (10,5%) nas mulheres com DC tratadas com adalimumab e de 3/32 (9,4%) nas mulheres com DC não tratadas (OR não ajustada: 1,14, IC 95% 0,31-4,16). A OR ajustada (tendo em conta 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 de avaliação indesejáveis de abortos espontâneos, malformações congénitas menores, partos prematuros, tamanho à nascença e infeções graves ou oportunistas e não foi notificado qualquer morte à nascença ou doença 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 estão disponíveis dados pré-clínicos sobre a toxicidade pós-natal de adalimumab (ver secção 5.3).

Devido à sua inibição do TNF $\alpha$ , a administração de adalimumab durante a gravidez pode afetar as respostas imunitárias normais no recém-nascido. O adalimumab apenas deve ser utilizado na gravidez se for estritamente necessário.

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

#### Amamentação

Informação limitada na literatura publicada indica que adalimumab é excretado no leite materno em concentrações muito baixas, com a presença de adalimumab no leite humano com 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, Amsparity pode ser usado durante a amamentação.

#### Fertilidade

Não estão disponíveis dados pré-clínicos sobre os efeitos de adalimumab na fertilidade.

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

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

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

O adalimumab foi estudado em 9.506 doentes no âmbito de ensaios principais controlados e de fase aberta até 60 meses ou mais. Estes ensaios incluíram doentes com artrite reumatoide de curta evolução

e com doença de evolução prolongada, artrite idiopática juvenil (artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite), bem como doentes com espondilartrite axial [espondilite anquilosante (EA) 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 comparador ativo durante o período controlo.

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 tumefação), cefaleias e dor musculoesquelética.

Foram notificadas reações adversas graves com adalimumab. Os antagonistas TNF, tais como o adalimumab, atuam no sistema imunitário e a sua utilização pode afetar os mecanismos de defesa do organismo contra infeções e cancro. Durante o tratamento com adalimumab foram também notificadas infeções fatais e potencialmente fatais (incluindo sepsis, infeções oportunistas e TB), reativação de VHB e várias doenças malignas (incluindo leucemia, linfoma e LHET).

Foram também notificadas reações graves hematológicas, neurológicas e autoimunes, incluindo casos raros de pancitopenia, anemia aplásica, 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.

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas baseadas na experiência em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização e 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 calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. Foi incluída a frequência mais elevada observada nas várias indicações. Caso estejam disponíveis informações adicionais nas secções 4.3, 4.4 e 4.8 aparece um asterisco (\*) na coluna das CSO.

**Tabela 6. Efeitos indesejáveis**

<b>Classes de sistema de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
Infeções e infestações*	Muito frequentes	Infeções do trato respiratório (incluindo infeção do trato respiratório superior e inferior, pneumonia, sinusite, faringite, nasofaringite e pneumonia por herpes vírus)

Classes de sistema de órgãos	Frequência	Reação adversa
	Frequentes	Infeções sistêmicas (incluindo sepsis, candidíase e gripe), infeções intestinais (incluindo gastroenterite viral), infeções da pele e tecidos moles (incluindo paroníquia, celulite, impetigo, fasciite necrosante e herpes zóster), infeções auriculares, infeções orais (incluindo herpes simplex, herpes oral e infeções odontológicas), infeçõesno sistema reprodutor (incluindo infeção 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, histoplasmose e infeção pelo complexo <i>Mycobacterium avium</i> ), 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 epidermoide), neoplasias benignas

<b>Classes de sistema de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
	Pouco frequentes	Linfoma**, neoplasias de órgãos sólidos (incluindo cancro da mama, neoplasias do pulmão e tireoide), melanoma**
	Raras	Leucemia <sup>1</sup>
	Desconhecido	Linfoma hepatoesplênico de células T <sup>1</sup> , carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendócrino da pele) <sup>1</sup> , sarcoma de Kaposi
Doenças do sangue e do sistema linfático*	Muito frequentes	Leucopenia (incluindo neutropenia e agranulocitose), anemia
	Frequentes	Leucocitose, trombocitopenia
	Pouco frequentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia
Doenças do sistema imunitário*	Frequentes	Hipersensibilidade, alergias (incluindo alergia sazonal)
	Pouco frequentes	Sarcoidose <sup>1</sup> , vasculite
	Raras	Anafilaxia <sup>1</sup>
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Aumento dos lípidos
	Frequentes	Hipocaliemia, aumento do ácido úrico, nível de sódio anormal, hipocalcemia, hiperglicemia, hipofosfatemia, desidratação

<b>Classes de sistema de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Alterações do humor (incluindo depressão), ansiedade, insónia
Doenças do sistema nervoso*	Muito frequentes	Cefaleias
	Frequentes	Parestesias (incluindo hipestesia), enxaqueca, compressão de raiz nervosa
	Pouco frequentes	Acidente vascular cerebral <sup>1</sup> tremores, neuropatia
	Raras	Esclerose múltipla, doenças desmielinizantes (por ex., nevrite ótica, síndrome de Guillain-Barré) <sup>1</sup>
Afeções oculares	Frequentes	Compromisso da visão, conjuntivite, blefarite, tumefação dos olhos
	Pouco frequentes	Diplopia
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Vertigens
	Pouco frequentes	Surdez, acufenos
Cardiopatias*	Frequentes	Taquicardia
	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio <sup>1</sup> , arritmia, insuficiência cardíaca congestiva
	Raras	Paragem cardíaca
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão, afrontamentos, hematoma



<b>Classes de sistema de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
	Pouco frequentes	Aneurisma da aorta, oclusão vascular arterial, tromboflebite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino*	Frequentes	Asma, dispneia, tosse
	Pouco frequentes	Embolia pulmonar <sup>1</sup> , doença pulmonar intersticial, doença pulmonar obstrutiva crónica, pneumonite, efusão pleural <sup>1</sup>
	Raras	Fibrose pulmonar <sup>1</sup>
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Dor abdominal, náuseas e vômitos
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, doença de refluxo gastroesofágico, síndrome de Sjögren
	Pouco frequentes	Pancreatite, disfagia, edema da face
	Raras	Perfuração intestinal <sup>1</sup>
Afeções hepatobiliares*	Muito frequentes	Aumento de enzimas hepáticas
	Pouco frequentes	Colecistite e colelitíase, esteatose hepática, aumento da bilirrubina
	Raras	Hepatite, reativação da hepatite B <sup>1</sup> , hepatite autoimune <sup>1</sup>
	Desconhecido	Insuficiência hepática <sup>1</sup>

<b>Classes de sistema de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea (incluindo erupção esfoliativa)
	Frequentes	Íncio ou agravamento ou da psoríase (incluindo psoríase pustular palmoplantar) <sup>1</sup> , urticária, equimoses (incluindo púrpura), dermatite (incluindo eczema), onicoclasia, hiperidrose, alopecia <sup>1</sup> , prurido
	Pouco frequentes	Suores noturnos, cicatriz
	Raras	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>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor musculoesquelética
	Frequentes	Espasmo muscular (incluindo nível sérico de creatinafosfoquinase aumentado)
	Pouco frequentes	Rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico
	Raras	Síndrome tipo lúpus <sup>1</sup>
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Compromisso renal, hematúria
	Pouco frequentes	Noctúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Disfunção erétil

<b>Classes de sistema de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
Perturbações gerais e alterações no local de administração*	Muito frequentes	Reação no local da injeção (incluindo eritema no local da injeção)
	Frequentes	Dor torácica, edema, febre <sup>1</sup>
	Pouco frequentes	Inflamação
Exames complementares de diagnóstico*	Frequentes	Alterações da coagulação e hemorragia (incluindo prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada), teste positivo para autoanticorpos (incluindo anticorpos contra a cadeia dupla de ADN), nível sérico de desidrogenase láctica sérica aumentado
	Desconhecido	Aumento de peso <sup>2</sup>
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	Alteração da cicatrização

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

\*\* incluindo estudos de extensão em fase aberta

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

<sup>2</sup> A alteração média de peso em relação à avaliação inicial para o adalimumab variou entre 0,3 kg e 1,0 kg nas indicações para adultos, em comparação com (negativo) -0,4 kg a 0,4 kg para o placebo, durante um período de tratamento de 4-6 meses. Foi também observado um aumento de peso de 5-6 kg em estudos de extensão a longo prazo com exposições médias de aproximadamente 1-2 anos sem grupo de controlo, particularmente em doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa. O mecanismo subjacente a este efeito não é claro, mas pode estar associado ao efeito anti-inflamatório do adalimumab

### Uveíte

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

### Descrição de reações adversas seleccionadas

#### *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 tumefação) em relação a 7,2% dos doentes que receberam placebo ou controlo ativo. As reações no local da injeção, de uma forma geral, não justificaram a suspensão do medicamento.

## *Infeções*

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

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

Em estudos controlados e de fase aberta com adalimumab, em adultos e pediátricos foram notificadas infeções graves (incluindo infeções fatais, as quais ocorreram raramente), que incluíram casos de tuberculose (incluindo localizações miliares e extrapulmonares) e infeções oportunistas invasivas (por 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.

## *Doenças malignas e doenças linfoproliferativas*

Não se observaram doenças malignas 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 doenças malignas 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 doenças malignas em 77 doentes pediátricos com uma exposição de 80,0 doentes-ano durante um ensaio de adalimumab em doentes pediátricos com psoríase crónica em placas. Não se observaram doenças malignas em 60 doentes pediátricos com uma exposição de 58,4 doentes-ano durante um ensaio de adalimumab em doentes pediátricos com uveíte.

Durante a parte controlada dos principais ensaios clínicos com adalimumab em adultos 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 doenças malignas, para além de linfomas e neoplasias cutâneas não-melanomas numataxa (intervalo de confiança de 95%) de 6,8 (4,4; 10,5) por 1.000 doentes-ano entre os 5.291 doentes tratados com adalimumab *versus* uma taxa de 6,3 (3,4; 11,8) por 1.000 doentes-ano entre os 3.444 doentes tratados com controlo (a duração mediana do tratamento foi 4,0 meses para adalimumab e de 3,8 meses para os doentes do grupo controlo). A taxa (intervalo de confiança de 95%) de cancro da pele não-melanoma foi de 8,8 (6,0; 13,0) por 1.000 doentes-ano entre os doentes tratados com adalimumab e de 3,2 (1,3; 7,6) por 1.000 doentes-ano em doentes controlo. Destes cancros de pele, ocorreram carcinomas de células escamosas com uma taxa (intervalo de confiança de 95%) de 2,7 (1,4; 5,4) por 1.000 doentes-ano em doentes tratados com adalimumab e de 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 doentes-ano em doentes controlo. A taxa (intervalo de confiança de 95%) de linfomas foi de 0,7 (0,2; 2,7) por 1.000 doentes-ano entre os doentes tratados com adalimumab e de 0,6 (0,1; 4,5) por 1.000 doentes-ano em doentes controlo.

Quando associados estes ensaios controlados com os estudos de fase aberta a decorrerem e completos com uma mediana de duração de aproximadamente 3,3 anos, incluindo 6.427 doentes e mais de 26.439 doentes-ano de terapêutica, a taxa observada de doenças malignas, para além de linfoma e cancro da pele não-melanoma, é de aproximadamente 8,5 por 1.000 doentes-ano. A taxa observada cancro da pele 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 desde janeiro de 2003 a dezembro de 2010, predominantemente em doentes com artrite reumatoide, a taxa notificada de doenças malignas é de aproximadamente 2,7 por 1.000 doentes-ano de tratamento. As taxas notificadas de cancro da pele não-melanoma e linfomas

são de aproximadamente 0,2 e 0,3 por 1.000 doentes-ano de tratamento, respetivamente (ver secção 4.4).

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

#### *Autoanticorpos*

Foram analisadas 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 na artrite reumatoide e artrite psoriática desenvolveram pela primeira vez, sinais clínicos sugestivos de uma síndrome tipo lúpus. O estado dos doentes melhorou após a suspensão da terapêutica. Nenhum doente desenvolveu nefrite lúpica ou sintomas a nível do sistema nervoso central.

#### *Efeitos hepatobiliares*

Nos ensaios clínicos de Fase 3 controlados de adalimumab em doentes com artrite reumatoide (AR) e artrite psoriática, com um período de controlo compreendido entre 4 e 104 semanas, os aumentos de ALT  $\geq 3$  x LNS 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 poliarticular dos 4 a 17 anos de idade e com artrite relacionada com entesite com 6 a 17 anos de idade, os aumentos de ALT  $\geq 3$  x LNS 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 o metotrexato. Nos ensaios clínicos de Fase 3 de adalimumab, não se registaram casos de aumento de ALT  $\geq 3$  x LNS em doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular com idades compreendidas entre os 2 a < 4 anos de idade.

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  $\geq 3$  x LNS ocorreram em 0,9% dos doentes tratados com adalimumab e em 0,9% dos doentes tratados com controlo.

No ensaio 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  $\geq 3$  x LNS ocorreram em 2,6% (5/192), doentes, dos quais 4 receberam medicação imunossupressora concomitante no início do tratamento.

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

No ensaios clínicos de Fase 3 de adalimumab em doentes pediátricos com psoríase em placas, não se registaram aumentos de ALT  $\geq 3$  x LNS.

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 até 80 semanas, com uma exposição mediana de 166,5 dias e de 105,0 dias em doentes tratados com adalimumab e doentes tratados com controlo, respetivamente, os aumentos de ALT  $\geq 3$  x 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 notificados em fase de pós comercialização, casos de insuficiência hepática e afeções hepáticas menos graves que podem preceder a insuficiência hepática, tal como hepatite, incluindo hepatite autoimune, em doentes tratados com adalimumab.

#### Tratamento concomitante com azatioprina/6-mercaptopurina

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

Amsparity 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

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

O 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 IC<sub>50</sub> 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 velocidade de sedimentação (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 tecidual 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

#### *Adultos com artrite reumatoide*

O adalimumab foi avaliado em mais de 3.000 doentes com artrite reumatoide que participaram em todos os ensaios clínicos. A eficácia e segurança de adalimumab foram avaliadas em cinco estudos aleatorizados, com dupla ocultação, bem controlados. Alguns doentes foram tratados durante um período até 120 meses.

O estudo AR I avaliou 271 doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave, com idade  $\geq 18$  anos, em que uma terapêutica com, pelo menos, um medicamento antirreumático modificador da doença não foi bem sucedida em que a eficácia de metotrexato em doses semanais de 12,5 mg a 25 mg (10 mg em caso de intolerância a metotrexato) foi insuficiente e em que a dose semanal de metotrexato de 10 mg 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 a terapêutica com, pelo menos, um medicamento antirreumático modificador da doença não foi bem sucedida. Foram administradas doses de 20 mg 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 a metotrexato nas doses de 12,5 mg 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 nas restantes semanas. Após completarem as primeiras 52 semanas, 457 doentes foram incluídos numa extensão de fase aberta, na qual 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, leflunomida, 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 adultos com artrite reumatoide precoce ativa moderada a grave, não tratados previamente com metotrexato (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 da taxa de progressão das lesões articulares na artrite reumatoide. Após a conclusão das primeiras 104 semanas, 497 doentes foram incluídos numa extensão de fase aberta aos quais foram administrados 40 mg de adalimumab em semanas alternadas até 10 anos.

O objetivo primário dos estudos AR I, II e III e o objetivo secundário do estudo AR IV era a percentagem de doentes que atingia uma resposta ACR 20 na Semana 24 ou 26. O objetivo primário do estudo AR V era a percentagem de doentes que atingia uma resposta ACR 50 na Semana 52. Os estudos AR III e V tinham um objetivo primário adicional na semana 52, nomeadamente de atraso na progressão da doença (avaliado por radiografia). O estudo AR III tinha também um objetivo 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 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 por placebo (percentagem de doentes)**

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

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

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

<sup>c</sup> MTX = metotrexato

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

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

Na extensão de fase aberta do estudo AR III, a maioria dos doentes que foram respondedores ACR mantiveram a resposta quando acompanhados até 10 anos. Dos 207 doentes que foram 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 (79,0%) obtiveram uma resposta ACR 20; 56 doentes (69,1%) obtiveram uma resposta ACR 50; e 43 doentes (53,1%) obtiveram uma resposta ACR 70.

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

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



No estudo AR V em doentes com artrite reumatoide precoce não tratados previamente com metotrexato, a associação terapêutica adalimumab e metotrexato originou respostas ACR mais rápidas e significativamente superiores do que metotrexato e adalimumab em monoterapia na Semana 52, sendo as respostas mantidas até à Semana 104 (ver Tabela 8).

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

Resposta	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	Valor-p <sup>a</sup>	Valor-p <sup>b</sup>	Valor-p <sup>c</sup>
ACR 20						
Semana 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
Semana 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Semana 52	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
Semana 104	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Semana 52	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
Semana 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

<sup>a</sup> valor-p obtido da comparação emparelhada de metotrexato em monoterapia e da associação terapêutica adalimumab/metotrexato usando o teste U de Mann-Whitney.

<sup>b</sup> valor-p obtido da comparação emparelhada de adalimumab em monoterapia e da associação terapêutica adalimumab/metotrexato usando o teste U de Mann-Whitney.

<sup>c</sup> valor-p obtido da comparação emparelhada de adalimumab em monoterapia e de metotrexato em monoterapia usando o teste U de Mann-Whitney.

Na extensão de fase aberta do estudo AR V, as percentagens de resposta ACR forma 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 (DAS28 [PCR] < 2,6) comparativamente a 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 clínica e estatisticamente superior a metotrexato ( $p < 0,001$ ) e a adalimumab em monoterapia ( $p < 0,001$ ) na redução da atividade da doença. A resposta foi similar nos dois braços de monoterapia ( $p = 0,447$ ). Dos 342 doentes incluídos na extensão de fase aberta do estudo, originalmente aleatorizados para receber adalimumab em monoterapia ou associação terapêutica de adalimumab/metotrexato, 171 doentes completaram 10 anos de tratamento com adalimumab. Entre estes, 109 doentes (63,7%) apresentaram remissão aos 10 anos.

### Resposta radiográfica

No estudo AR III, em que os doentes tratados com adalimumab tinham uma duração média da artrite reumatoide de aproximadamente 11 anos, a lesão estrutural articular foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração na Escala Total de Sharp (TSS-*Total Sharp Score*) modificada e respetivos componentes: a escala de erosão e a escala do estreitamento do espaço articular. Doentes tratados com adalimumab/metotrexato demonstraram uma progressão radiográfica significativamente menor do que os doentes tratados apenas com metotrexato aos 6 e 12 meses (ver Tabela 9).

Na extensão de fase aberta do estudo AR III, a redução da taxa de progressão de 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 radiograficamente. 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 40 mg de adalimumab 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 radiográfica durante 12 meses no estudo AR III**

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

<sup>a</sup> metotrexato

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

<sup>c</sup> Com base em análise de rank

<sup>d</sup> Estreitamento do espaço articular

No estudo AR V, a lesão estrutural articular foi avaliada radiograficamente e expressa como uma alteração na Escala Total de Sharp modificada (ver Tabela 10).

**Tabela 10. Alteração média radiográfica à Semana 52 no estudo AR V**

	MTX n = 257 (intervalo de confiança de 95%)	Adalimumab n = 274 (intervalo de confiança de 95%)	Adalimumab/M TX n = 268 (intervalo de confiança de 95%)	Valor- p <sup>a</sup>	Valor-p <sup>b</sup>	Valor- p <sup>c</sup>
Escala Total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Escala de erosão	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Escala de EEA	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 com a associação terapêutica adalimumab/metotrexato (63,8% e 61,2%, respetivamente) comparada com metotrexato em monoterapia (37,4% e 33,5%, respetivamente,  $p < 0,001$ ) e com adalimumab em monoterapia (50,7%,  $p < 0,002$  e 44,5%,  $p < 0,001$ , respetivamente).

Na extensão de fase aberta do estudo AR V, a alteração média desde o início do estudo ao Ano 10 na Escala Total de Sharp modificada foi de 10,8, 9,2 e 3,9 em doentes originalmente aleatorizados para metotrexato em monoterapia, adalimumab em monoterapia e associação terapêutica adalimumab/metotrexato, respetivamente. As proporções correspondentes de doentes sem progressão radiográfica foram de 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 objetivo 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 do componente físico (PCS) bem como pontuações nos domínios da dor e vitalidade estatisticamente significativas para 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-*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) 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 que continuaram o tratamento mantiveram a melhoria até à Semana 520 (120 meses) do tratamento de fase aberta. A melhoria da qualidade de vida foi avaliada até à Semana 156 (36 meses) e a melhoria foi mantida durante este período de tempo.

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

### *Psoríase em placas no adulto*

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas em estudos aleatorizados, com dupla ocultação, em doentes adultos com psoríase em placas crónica (envolvimento  $\geq 10\%$  da ASC e PASI  $\geq 12$  ou  $\geq 10$ ), que foram candidatos para terapêutica sistémica ou fototerapia. Setenta e três por cento (73%) dos doentes incluídos nos estudos I e II da psoríase receberam previamente terapêutica sistémica ou fototerapia. A segurança e a eficácia de adalimumab foram também avaliadas num estudo aleatorizado, em dupla ocultação (Estudo III da psoríase) em doentes adultos com psoríase crónica em placas moderada a grave com psoríase palmar e/ou plantar concomitante, que eram candidatos a uma terapêutica sistémica.

O estudo I da psoríase (REVEAL) avaliou 1.212 doentes em três períodos de tratamento. No período A, os doentes receberam placebo ou adalimumab com uma dose inicial de 80 mg seguida de 40 mg em semanas alternadas, com início uma semana após a dose inicial. Após 16 semanas de terapêutica, os doentes que atingiram, pelo menos, uma resposta PASI 75 (melhoria de, pelo menos, 75% no PASI em relação à avaliação basal), entraram no período B e receberam 40 mg de adalimumab em fase aberta, em semanas alternadas. Os doentes que atingiram pelo menos uma resposta PASI 75 (melhoria de pelo menos 75% no PASI em relação à avaliação basal), após 16 semanas de terapêutica, entraram no período B e receberam 40 mg de adalimumab em semanas alternadas ou placebo, por um período adicional de 19 semanas. Em todos os grupos de tratamento, a pontuação basal média PASI foi de 18,9 e o PGA basal variava entre “moderado” (53% dos doentes incluídos) a “grave” (41%) a “muito grave” (6%).

O estudo II da psoríase (CHAMPION) comparou a eficácia e segurança de adalimumab *versus* metotrexato e placebo em 271 doentes. Os doentes receberam placebo, uma 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 (com início uma semana após a dose inicial), durante 16 semanas. Não existem dados disponíveis sobre a comparação do 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 de 19,7 e o PGA foi classificada 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 da psoríase foram elegíveis para inclusão num ensaio de extensão de fase aberta, no qual o adalimumab foi administrado durante, pelo menos, 108 semanas adicionais.

Nos estudos I e II da psoríase, o objetivo primário foi a percentagem de doentes que atingiram uma resposta PASI 75, desde a avaliação basal à Semana 16 (ver Tabelas 11 e 12).

**Tabela 11. Estudo I na psoríase (REVEAL) - Resultados da eficácia à semana 16**

	<b>Placebo</b> N = 398 n (%)	<b>Adalimumab 40 mg em</b> <b>semanas alternadas</b> N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA: Limpa/quase limpa	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 12. Estudo II na psoríase (CHAMPION) - Resultados da eficácia às 16 semanas**

	<b>Placebo</b> N = 53 n (%)	<b>MTX</b> N = 110 n (%)	<b>Adalimumab 40 mg</b> <b>em semanas</b> <b>alternadas</b> N = 108 n (%)
$\geq$ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a,b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c,d</sup>
PGA: Limpa/quase limpa	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 da psoríase, 28% dos doentes que tiveram resposta PASI 75 e que foram de novo aleatorizados para placebo na Semana 33 comparativamente a 5% dos que continuaram com adalimumab,  $p < 0,001$ , tiveram “perda de resposta adequada” (pontuação PASI após a Semana 33 e na Semana 52 ou antes que resultou numa resposta < PASI 50 em relação à avaliação basal, com um mínimo de 6 pontos de aumento na pontuação PASI em relação à Semana 33). Dos doentes que perderam resposta adequada após uma nova aleatorização para placebo e que depois foram integrados no ensaio de extensão de fase aberta, 38% (25/66) e 55% (36/66) recuperaram resposta PASI 75 após 12 e 24 semanas do novo tratamento, respetivamente.

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

ou “quase limpa” nestes doentes foram de 69,6% e 55,7%, respetivamente, após um tratamento adicional de 108 semanas em fase aberta (total de 160 semanas).

Um total de 347 doentes respondedores estáveis participaram numa avaliação de suspensão do tratamento e novo tratamento num estudo de extensão em fase aberta. Durante o período de suspensão, os sintomas da psoríase reapareceram ao longo do tempo com um tempo mediano até recidiva (diminuição para um PGA “moderada” ou “pior”) de aproximadamente 5 meses. Nenhum destes doentes apresentaram efeito *rebound* durante o período de suspensão. Um total de 76,5% (218/285) dos doentes que entraram no período de novo tratamento apresentaram uma resposta de PGA “limpa” ou “quase limpa” 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 ao placebo (Estudos I e II) e MTX (Estudo II) no *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). No Estudo I, foram demonstradas melhorias nas pontuações das componentes física e mental do SF36, comparativamente ao placebo.

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

O Estudo III na Psoríase (REACH) comparou a eficácia e 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 “limpa” ou “quase limpa” 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 da psoríase comparou a eficácia e a segurança de adalimumab *versus* placebo em 217 doentes adultos com psoríase ungueal moderada a grave. Os doentes receberam uma dose inicial de 80 mg de adalimumab, seguida de 40 mg em semanas alternadas (com início uma semana após a dose inicial) ou placebo, durante 26 semanas, seguido de tratamento em fase aberta com adalimumab durante mais 26 semanas. As avaliações da psoríase ungueal incluíram o Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal Modificado (mNAPSI-*Modified Nail Psoriasis Severity Index*), a Avaliação Global de Médicos da Psoríase Ungueal (PGA-F-*Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis*) e o Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal (NAPSI-*Nail Psoriasis Severity Index*) (ver Tabela 13). O adalimumab demonstrou um benefício do tratamento em doentes com psoríase ungueal com diferentes graus de envolvimento cutâneo [ $\geq 10\%$  da ASC (60% dos doentes) e  $< 10\%$  dae ASC e  $\geq 5\%$  (40% dos doentes)].

**Tabela 13. Estudo IV da psoríase – Resultados da eficácia às semanas 16, 26 e 52**

Objetivo	Semana 16		Semana 26		Semana 52
	Controlado por placebo		Controlado por placebo		Fase aberta
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 109	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F limpa/quase limpa e melhoria ≥ 2 graus de (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Alteração percentual no NAPSI das unhas total (%)	-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 na Semana 26 comparativamente com placebo, avaliadas pelo DLQI.

#### *Doença de Crohn no adulto*

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) ≥ 220 e ≤ 450)] em estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por 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 de 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 de 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 deixaram de responder ou foram intolerantes ao infliximab foram aleatorizados para receber 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 em fase aberta 80 mg 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 do estudo de 56 semanas. Os doentes com resposta clínica (diminuição do CDAI ≥ 70) na Semana 4 foram estratificados e analisados separadamente dos que não responderam clinicamente na Semana 4. A redução dos corticosteroides era permitida após a Semana 8.

As taxas de indução de remissão e de resposta dos estudos CD I e CD II são apresentadas na Tabela 14.

**Tabela 14. Indução de remissão e resposta clínicas (percentagem de doentes)**

	Estudo DC I: doentes não tratados previamente com infliximab			Estudo DC II: doentes tratados previamente 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
Semana 4					
Remissão clínica	12%	24%	36%*	7%	21%*
Resposta clínica (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

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

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

Foram observadas taxas de remissão similares para os regimes de indução com 160/80 mg e 80/40 mg na Semana 8 e os acontecimentos adversos foram mais frequentemente observados no grupo de 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 15. Os resultados da remissão clínica permaneceram relativamente constantes independentemente de uma exposição prévia a antagonistas 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 15. Manutenção da remissão e resposta clínicas (percentagem de doentes)**

	Placebo	40 mg de adalimumab em semanas alternadas	40 mg de adalimumab todas as semanas
<b>Semana 26</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Remissão clínica	17%	40%*	47%*
Resposta clínica (CR-100)	27%	52%*	52%*
Doentes em remissão sem esteroides durante $\geq 90$ 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 esteroides durante $\geq 90$ 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 tinham resposta na Semana 4, 43% dos doentes em manutenção com adalimumab responderam na Semana 12 comparativamente a 30% dos doentes em manutenção com

placebo. Estes resultados sugerem que alguns doentes que não tinham respondido até à Semana 4 beneficiaram 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).

Foram seguidos 117/276 doentes do estudo DC I e 272/777 doentes dos estudos DC II e III durante, pelo menos, 3 anos de terapêutica com adalimumab em fase aberta. Oitenta e oito (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 foi alcançada uma melhoria estatisticamente significativa na pontuação total do *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) específica da doença na Semana 4 em doentes aleatorizados para adalimumab 80/40 mg e 160/80 mg comparativamente ao placebo e foi também observada nas Semanas 26 e 56 no Estudo DC III entre os grupos de tratamento com adalimumab comparativamente com o grupo de placebo.

### 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 por placebo (UV I e II). Os doentes receberam placebo ou adalimumab com uma dose inicial de 80 mg seguida de 40 mg em semanas alternadas, com início uma semana após a dose inicial. Eram permitidas doses estáveis concomitantes de um imunossupressor não biológico.

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

O estudo UV II avaliou 226 doentes com uveíte inativa com necessidade de tratamento crónico com corticosteroide (10 mg/dia a 35 mg/dia de prednisona oral) 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 da eficácia em ambos os estudos era 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 opacificação do vítreo (OV) 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 a 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 16). Ambos os estudos demonstraram um efeito precoce e sustentado do adalimumab na taxa de falha do tratamento versus placebo (ver Figura 1).



**Tabela 16. Tempo até falha do tratamento nos estudos UV I e UV II**

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

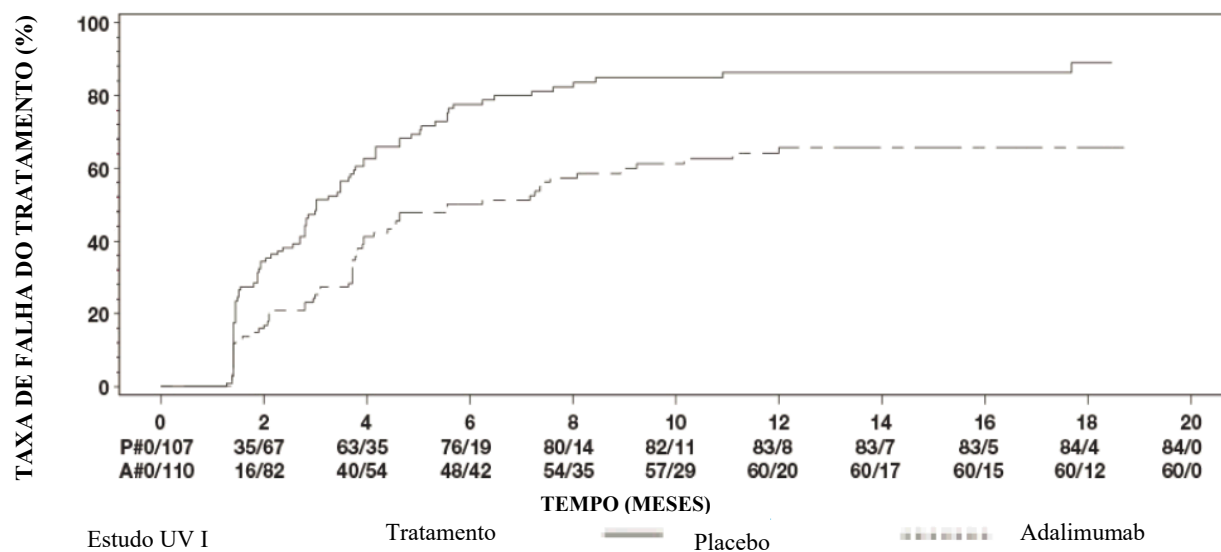
Nota: o tempo até falha do tratamento na ou após a Semana 6 (Estudo UV I), ou na ou após a Semana 2 (Estudo UV II), foi registada como evento. Os doentes que abandonaram o estudo por outras razões, que não a falha do tratamento, foram censurados no momento dos abandonos.

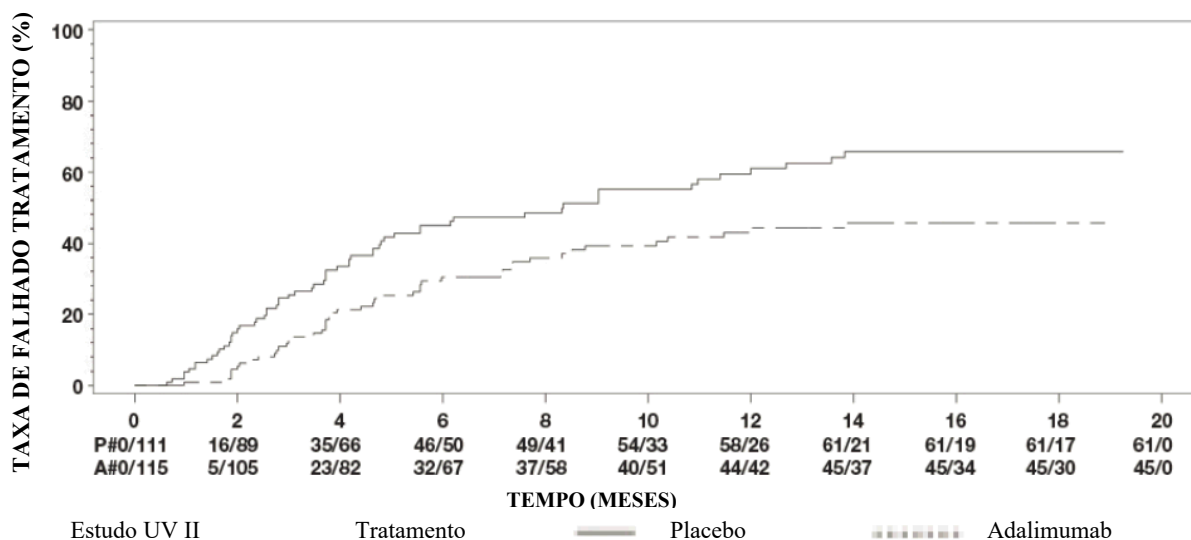
<sup>a</sup> RR de adalimumab vs placebo da regressão de riscos proporcionais com o tratamento como fator.

<sup>b</sup> valor P bilateral do teste de *log-rank*.

<sup>c</sup> NE = não estimado. Pouco menos de metade dos participantes em risco teve um evento.

**Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier resumindo o tempo até falha do tratamento na ou após a Semana 6 (Estudo UV I) ou na Semana 2 (Estudo UV II)**





Nota: N.º P = Placebo (número de acontecimentos/número em risco); N.º 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 do 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, 46 indivíduos foram considerados inelegíveis (por ex., devido a desvios ou devido a complicações secundárias à retinopatia diabética, devido a cirurgia às cataratas ou vitrectomia) e foram excluídos da análise primária da eficácia. Dos 364 doentes restantes, 269 doentes avaliáveis (74%) atingiram as 78 semanas de tratamento com adalimumab em fase aberta. Com base na abordagem de dados observados, 216 (80,43%) estavam em fase de repouso (sem lesões inflamatórias ativas, grau de células AC  $\leq 0,5+$ , grau de OV  $\leq 0,5+$ ) com uma dose concomitante de esteroides  $\leq 7,5$  mg por dia, e 178 (66,72%) estavam em repouso isentos de esteroides. Na semana 78, a MAVC tinha-se mantido ou melhorado (deterioração  $< 5$  letras) em 88,4% dos olhos. Os dados para além da semana 78 foram na generalidade consistentes com estes resultados, mas o número de indivíduos inscritos diminuiu após este tempo. Globalmente, entre os doentes que descontinuaram o estudo, 18% descontinuaram devido a acontecimentos adversos e 8% devido a uma resposta terapêutica insuficiente ao tratamento com adalimumab.

### Qualidade de vida

Os resultados reportados pelos doentes relativamente ao funcionamento relacionado com visão foram avaliados em ambos os estudos clínicos, usando a NEI VFQ-25. O adalimumab foi numericamente favorável para a maioria das subpontuações com diferenças médias 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 a adalimumab na visão das cores no Estudo UV I e na visão das cores, visão periférica e visão ao perto no Estudo UV II.

### Imunogenicidade

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

## População pediátrica

### *Artrite idiopática juvenil (AIJ)*

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

A segurança e eficácia de 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 extensa).

#### AIJp I

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, de grupo paralelo em 171 crianças (4-17 anos de idade) com AIJ poliarticular. Na fase aberta de introdução (OL LI) os doentes foram distribuídos por dois grupos: tratados com MTX (metotrexato) e não tratados com MTX. Os doentes que se encontravam no grupo dos não tratados com MTX eram doentes sem terapêutica prévia com MTX ou que haviam abandonado MTX, pelo menos, duas semanas antes da administração do medicamento em estudo. Os doentes permaneceram com doses estáveis de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (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 doses mínima, média e máxima recebida durante a fase OL LI são apresentadas na Tabela 17.

**Tabela 17. 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 ACR Pediátrico 30 à Semana 16 foram elegíveis para aleatorização na fase em 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  $\geq 3$  dos 6 critérios principais do ACR Pediátrico,  $\geq 2$  articulações ativas e melhoria  $> 30\%$  em não mais de 1 dos 6 critérios. Após 32 semanas ou em caso de agravamento da doença, os doentes eram elegíveis para participação na extensão de fase aberta.

**Tabela 18. Respostas ACR Pediátrico 30 no estudo AIJ**

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

Estratificação	MTX		Sem MTX	
<b>Fase</b>				
agravamento da doença				

<sup>a</sup> Respostas ACR Ped 30/50/70 na 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 ACR Pediátrico 30/50/70/90 foram mantidas até seis anos na extensão da fase aberta (OLE) nos doentes que receberam adalimumab durante o estudo. Um total de 19 doentes, dos quais 11 do grupo etário de base 4-12 anos e 8 do grupo etário de base de 13 a 17 anos foram tratados durante 6 anos ou mais.

As respostas globais foram geralmente melhores e um menor número de doentes desenvolveu 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 de 4 anos de idade e com peso < 15 kg) com AIJ poliarticular ativa moderada a grave. Os doentes receberam 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal até uma dose máxima única de 20 mg de adalimumab, administrada como dose única em semanas alternadas, por injeção subcutânea (SC) durante, pelo menos, 24 semanas. Durante o estudo, a maior parte dos doentes foi tratada concomitantemente com MTX e poucos reportaram o uso de corticosteroides ou AINEs.

Nas Semanas 12 e 24 a resposta ACR Pediátrico 30 (ACR Ped 30) foi de 93,5% e 90%, respetivamente, com base na abordagem de dados observados. As proporções de doentes com resposta ACR Ped 50/70/90 nas Semanas 12 e 24 foram 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, em dupla ocultação, em 46 doentes pediátricos (entre os 6 e os 17 anos de idade) com artrite relacionada com entesite moderada. Os doentes foram aleatorizados para receberem 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (ASC) de adalimumab até uma dose máxima de 40 mg, ou placebo, em semanas alternadas, durante 12 semanas. O período em dupla ocultação foi seguido de um período aberto (OL), durante o qual os doentes receberam 24 mg/m<sup>2</sup> de ASC de adalimumab até uma dose máxima de 40 mg, em semanas alternadas, por via subcutânea, adicionalmente até um máximo de 192 semanas. O parâmetro de avaliação primário foi a variação percentual da avaliação basal 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 mediana de -88,9%) no grupo de doentes que receberam adalimumab comparativamente a -11,6% (variação percentual mediana de -50,0%) no grupo de doentes tratados com placebo. A melhoria no número de articulações ativas com artrite foi mantida durante o OL até à Semana 156 para 26 dos 31 doentes (84%) do grupo do adalimumab que permaneceram no estudo. Embora sem significância estatística, a maioria dos doentes demonstraram melhoria clínica nos parâmetros de avaliação secundários, tais como número de locais com entesite,

contagem de articulações dolorosas (CAD), contagem de articulações tumefactas (CAT), resposta ACR Pediátrico 50, e resposta ACR Pediátrico 70.

### *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 Global Assessment* (PGA)  $\geq 4$  ou envolvimento  $> 20\%$  da ASC ou envolvimento  $> 10\%$  da ASC com lesões muito espessas, ou PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)  $\geq 20$  ou  $\geq 10$  com envolvimento facial, genital ou das mãos/pés clinicamente relevante], que não estavam controlados adequadamente com tratamento tópico e helioterapia ou fototerapia.

Os doentes receberam adalimumab 0,8 mg/kg em semanas alternadas (até um máximo de 40 mg), 0,4 mg/kg em semanas alternadas (até um máximo de 20 mg) ou metotrexato 0,1–0,4 mg/kg por semana (até um 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 (por ex., PASI 75) comparativamente com os doentes aleatorizados para 0,4 mg/kg em semanas alternadas ou MTX.

**Tabela 19. Resultados da eficácia à semana 16 na psoríase pediátrica em placas**

	<b>MTX<sup>a</sup></b> <b>N = 37</b>	<b>Adalimumab 0,8 mg/kg em</b> <b>semanas alternadas</b> <b>N = 38</b>
PASI75 <sup>b</sup>	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Limpa/quase limpa <sup>c</sup>	15 (40,5%)	23 (60,5%)

<sup>a</sup> MTX = metotrexato

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

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

Os doentes que obtiveram PASI 75 e PGA “limpa” ou “quase limpa” suspenderam o tratamento até um período máximo de 36 semanas e foram monitorizados relativamente à perda de controlo da doença (i.e., agravamento do PGA de, 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 taxas de resposta observadas durante o novo tratamento foram semelhantes às observadas no período anterior em dupla ocultação: resposta PASI75 de 78,9% (15 de 19 indivíduos) e PGA “limpa” ou “quase limpa” de 52,6% (10 de 19 indivíduos).

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

### *Doença de Crohn pediátrica*

O 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 (inclusive), com doença de Crohn (DC) moderada a grave, definida pelo Índice de Atividade de Doença Pediátrica de Crohn (*PCDAI-Paediatric Crohn's Disease Activity Index*)  $> 30$ . Os doentes não tinham respondido a uma terapêutica convencional (incluindo um corticoesteróide e/ou um imunomodulador) para a DC ou tinham deixado de responder ou tornaram-se intolerantes ao infliximab.

Todos os doentes receberam terapêutica de indução em fase aberta com uma dose baseada no peso corporal no início do estudo: 160 mg na Semana 0 e 80 mg na Semana 2 para doentes com  $\geq 40$  kg e 80 mg e 40 mg, respetivamente, para doentes com  $< 40$  kg.

Na Semana 4, os doentes foram aleatorizados segundo um rácio 1:1 com base no seu peso corporal nessa altura para receberem regimes de manutenção de dose baixa ou dose padrão, conforme ilustrado na Tabela 20.

**Tabela 20. Regime de manutenção**

Peso do doente	Dose baixa	Dose padrão
< 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 parâmetro de avaliação primário do estudo foi a remissão clínica na Semana 26, definida como uma pontuação na escala PCDAI ≤ 10.

Taxas de remissão clínica e de resposta clínica (definida como uma redução na escala PCDAI de, pelo menos, 15 pontos desde a avaliação basal) são apresentadas na Tabela 21. Taxas de descontinuação de corticosteroides ou imunomoduladores são apresentadas na Tabela 22.

**Tabela 21. Estudo de DC pediátrica - Resposta e remissão clínica PCDAI**

	Dose padrão 40/20 mg em semanas alternadas N = 93	Dose baixa 20/10 mg em semanas alternadas N = 95	Valor p*
<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 de dose padrão *versus* dose baixa.

**Tabela 22. Estudo de DC pediátrica - Descontinuação de corticosteroides ou imunomoduladores e remissão das fístulas**

	Dose padrão 40/20 mg em semanas alternadas	Dose baixa 20/10 mg em semanas alternadas	Valor p <sup>1</sup>
<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 de dose padrão *versus* dose baixa.

<sup>2</sup> A terapêutica imunossupressora só podia ser descontinuada durante ou após a Semana 26, ao critério do investigador, se o doente alcançasse 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 às Semanas 26 e 52.

Foram também observados melhorias estatística e clinicamente significativas nos parâmetros de qualidade de vida (incluindo IMPACT III) em ambos os grupos de tratamento em relação ao início do estudo.

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

### *Uveíte pediátrica*

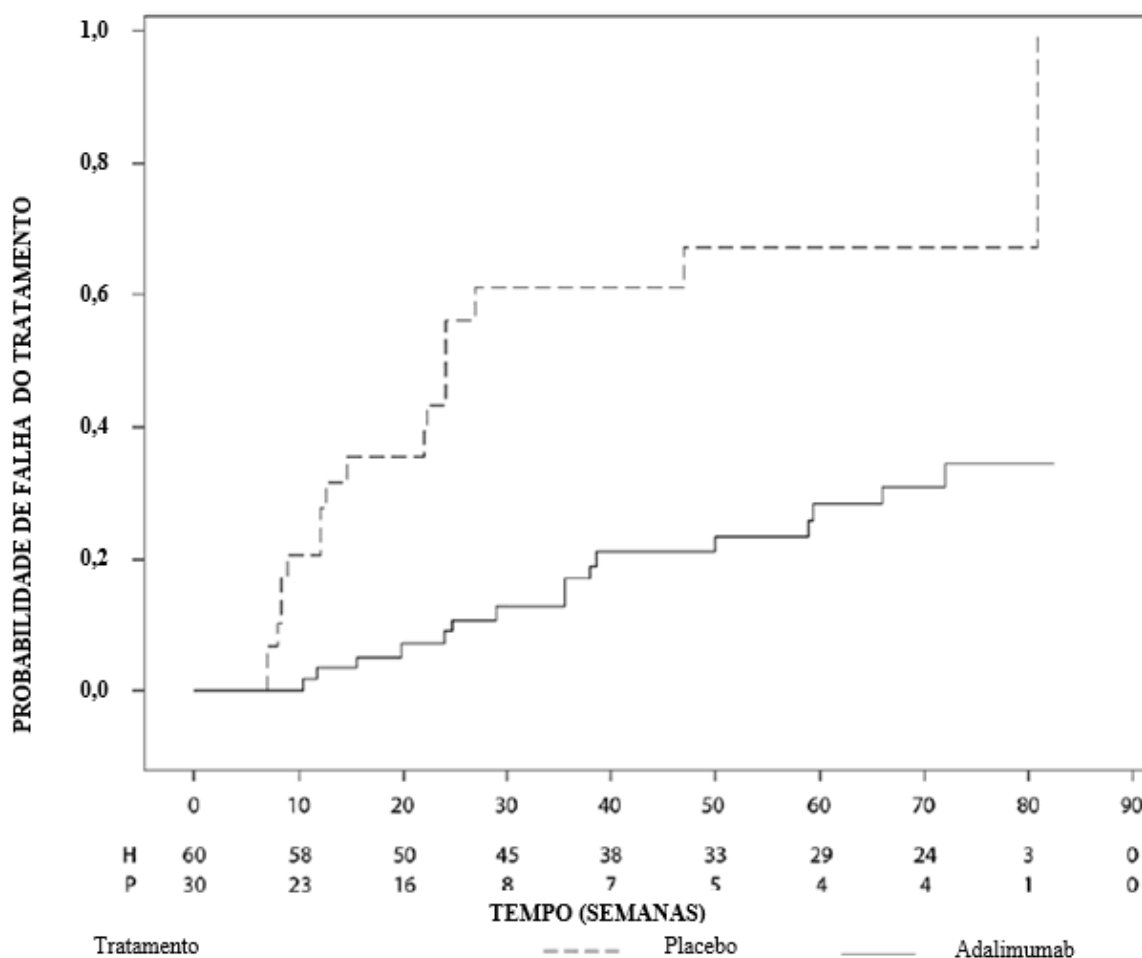
A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo aleatorizado, controlado, em dupla ocultação, realizado em 90 doentes pediátricos com idade desde os 2 a < 18 anos com uveíte anterior não infecciosa associada a AIJ ativa, que eram refratários a, pelo menos, 12 semanas de tratamento com 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 parâmetro de avaliação 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 de comorbilidades oculares, utilização não permitida de medicações concomitantes 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 2,  $p < 0,0001$  do teste de *log-rank*). O tempo mediano até falha do tratamento foi de 24,1 semanas em indivíduos tratados com placebo, ao passo que tempo mediano até falha do tratamento em indivíduos tratados com adalimumab não foi calculável, uma vez que menos de metade destes indivíduos tiveram falha do tratamento. O adalimumab reduziu significativamente o risco de falha do tratamento em 75% relativamente ao placebo, conforme demonstrado pela razão de riscos (RR = 0,25 [IC 95%: 0,12; 0,49]).

**Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier resumindo o tempo até falha do tratamento no estudo da uveíte pediátrica**



Nota: P = Placebo (número em risco); H = adalimumab (número em risco).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção e distribuição

Após a administração de 24 mg/m<sup>2</sup> (máximo de 40 mg) por via subcutânea, em semanas alternadas, em doentes com artite idiopática juvenil poliarticular (AIJ) com idade entre os 4 e os 17 anos, as concentrações séricas médias de adalimumab na região de vale da curva no estado estacionário (valores medidos da Semana 20 à 48) foram de 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) para adalimumab sem metotrexato concomitante e de 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) com metotrexato concomitante.

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

Após a administração de 24 mg/m<sup>2</sup> (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 de adalimumab na região 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 de 11,8 ± 4,3 µg/ml com metotrexato concomitante.



Após a administração de 0,8 mg/kg (máximo de 40 mg) por via subcutânea, em semanas alternadas, em doentes pediátricos com psoríase crónica em placas, a média  $\pm$  DP da concentração de vale de adalimumab foi de aproximadamente  $7,4 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$  (79% CV).

Em doentes pediátricos com DC moderada a grave, a dose de indução de adalimumab em fase aberta foi de 160/80 mg ou de 80/40 mg nas Semanas 0 e 2, respetivamente, dependendo do limiar do peso corporal de 40 kg. Na Semana 4, os doentes foram aleatorizados 1:1 para dose padrão (40/20 mg em semanas alternadas) ou dose baixa (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 vale de adalimumab atingida na Semana 4 foi de  $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$  para doentes com  $\geq 40$  kg (160/80 mg) e de  $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$  para doentes com  $< 40$  kg (80/40 mg).

Nos doentes que mantiveram a terapêutica randomizada, a média ( $\pm$ DP) das concentrações de vale de adalimumab na Semana 52 foi de  $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$  para o grupo da dose padrão e de  $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$  para o grupo da dose baixa. As médias das concentrações de vale 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, as médias ( $\pm$ DP) das concentrações séricas de adalimumab na Semana 52 foram de  $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/ml}$  (40/20 mg, semanalmente) e de  $6,7 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$  (20/10 mg, semanalmente).

A exposição a adalimumab em doentes pediátricos com uveíte foi avaliada utilizando modelos farmacocinéticos e de simulação na população com base 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 com  $< 6$  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 exposição-resposta na população pediátrica

Com base nos dados obtidos dos ensaios clínicos efetuados em doentes com AIJ (AIJp e artrite relacionada com entesite), foi estabelecida uma relação exposição/resposta entre as concentrações plasmáticas e a resposta ACR Ped50. A concentração plasmática aparente de adalimumab que produz metade da probabilidade máxima de resposta ACR Ped 50 (EC50) foi de  $3 \mu\text{g/ml}$  (IC 95%: 1-6  $\mu\text{g/ml}$ ).

As relações 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. O PASI 75 e PGA “limpo” ou “mínimo” aumentaram com o aumento das concentrações de adalimumab, ambos com um EC50 aparentemente idêntico de aproximadamente  $4,5 \mu\text{g/ml}$  (IC 95% 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 do adalimumab foram lentas, sendo os picos das concentrações séricas atingidos cerca de 5 dias após a administração. A biodisponibilidade absoluta média do adalimumab foi de 64%, calculada a partir de três estudos após uma dose única subcutânea de 40 mg. Após a administração de doses intravenosas únicas compreendidas entre 0,25 mg/kg 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 ml/hora 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% e 96% das 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 no estado equilíbrio foram de aproximadamente  $5 \mu\text{g/ml}$  (sem administração concomitante de metotrexato) e de  $8 \mu\text{g/ml}$  a  $9 \mu\text{g/ml}$  (com administração concomitante de metotrexato), respetivamente. Os níveis séricos de vale de

adalimumab no estado equilíbrio 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 média da concentração de vale em estado de equilíbrio foi de 5 µg/ml.

Em doentes com doença de Crohn, a dose de carga de 80 mg de adalimumab na Semana 0 seguida de 40 mg de adalimumab na Semana 2 atinge uma concentração sérica de vale 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 atinge uma concentração sérica de vale de adalimumab de aproximadamente 12 µg/ml durante o período de indução. Observaram-se níveis médios de vale no estado 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 de carga de 80 mg de adalimumab na Semana 0, seguida de 40 mg de adalimumab em semanas alternadas começando na Semana 1, originou concentrações médias no estado de equilíbrio de aproximadamente 8 µg/ml a 10 µg/ml.

A farmacocinética populacional e a modelação e simulação farmacocinética/farmacodinâmica previram uma 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 AR, HS, CU, DC ou psoríase, doentes adolescentes com HS e doentes pediátricos com  $\geq 40$  kg com DC).

### 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 na depuração do adalimumab. Verificou-se que os níveis séricos de adalimumab livre (não ligado a anticorpos anti-adalimumab, AAA) eram mais baixos nos doentes com AAA mensuráveis.

### Compromisso renal ou hepático

O adalimumab não foi estudado em doentes com compromisso renal ou hepático.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Um estudo de toxicidade do desenvolvimento embriofetal/desenvolvimento perinatal em macacos cynomolgus com doses de 0 mg/kg, 30 mg/kg e 100 mg/kg (9-17 macacos/grupo) não revelou qualquer evidência de lesão fetal resultante de adalimumab. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade, nem uma avaliação 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 neutralizantes em roedores.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

L-histidina  
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado  
Sacarose

Edetato dissódico di-hidratado  
L-metionina  
Polissorbato 80  
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 dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Uma única seringa pré-cheia de Amsparity pode ser conservada durante um período de 30 dias até uma temperatura máxima de 30° C. A seringa tem de ser protegida da luz e eliminada se não for utilizada dentro do período de 30 dias.

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

Amsparity 20 mg solução injetável em seringa pré-cheia de dose única (vidro tipo I) com um êmbolo (borracha clorobutílica) e uma agulha com proteção (elastómero termoplástico).

Embalagens com:

- 2 seringas pré-cheias (0,4 ml de solução estéril) com 2 compressas embebidas em álcool, cada seringa pré-cheia está num blister.

## **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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

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

EU/1/19/1415/001

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

Data da primeira autorização: 13 de fevereiro de 2020

## **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

Amsparity 40 mg/0,8 ml solução injetável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis 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.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida, incolor a castanho muito claro.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Artrite idiopática juvenil

##### *Artrite idiopática juvenil poliarticular*

Amsparity em associação com metotrexato está indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa, em doentes a partir dos 2 anos de idade, que tiveram uma resposta inadequada a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). Amsparity pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância a 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.

##### *Artrite relacionada com entesite*

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

#### Psoríase pediátrica em placas

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

### Hidradenite supurativa no adolescente

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

### Doença de Crohn pediátrica

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

### Colite ulcerosa pediátrica

Amsparity está indicado no tratamento da colite ulcerosa ativa moderada a grave em doentes pediátricos (a partir dos 6 anos de idade), 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 pediátrica

Amsparity está indicado no tratamento da uveíte pediátrica anterior não infecciosa, 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 Amsparity deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas experientes no diagnóstico e tratamento das patologias para as quais Amsparity está indicado. Recomenda-se que os oftalmologistas consultem um especialista apropriado, antes de iniciar o tratamento com Amsparity (ver secção 4.4). Os doentes tratados com Amsparity devem receber o cartão de segurança do doente.

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

Durante o tratamento com Amsparity, a utilização de outras terapêuticas concomitantes (por ex., 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 Amsparity em doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular, a partir dos 2 anos de idade, é baseada no peso corporal (Tabela 1). Amsparity é administrado em semanas alternadas, por injeção subcutânea.

**Tabela 1. Dose de Amsparity em doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular**

<b>Peso do doente</b>	<b>Regime posológico</b>
10 kg até < 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 responderam dentro deste período de tempo.

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

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

#### Artrite relacionada com entesite

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

**Tabela 2. Dose de Amsparity em doentes com artrite relacionada com entesite**

<b>Peso do doente</b>	<b>Regime posológico</b>
15 kg até < 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.

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

#### Psoríase pediátrica em placas

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

**Tabela 3. Dose de Amsparity em doentes pediátricos com psoríase em placas**

<b>Peso do doente</b>	<b>Regime posológico</b>
15 kg até < 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

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

Se estiver indicado um novo tratamento com Amsparity, 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 durante 13 meses.

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

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

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

Não existem ensaios clínicos com adalimumab em doentes adolescentes com HS.

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

A dose recomendada de Amsparity 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 a 40 mg de Amsparity 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 Amsparity pode manter-se o tratamento com antibióticos, se necessário. Recomenda-se que o doente use diariamente um antisséptico tópico de lavagem nas lesões de HS durante o tratamento com Amsparity.

A 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, Amsparity pode ser reintroduzido conforme apropriado.

O benefício e risco da continuação do tratamento a longo prazo devem ser avaliados periodicamente (ver dados em adultos na secção 5.1).

Não existe utilização relevante de adalimumab em crianças com menos de 12 anos de idade, para esta indicação.

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

### *Doença de Crohn pediátrica*

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

**Tabela 4. Dose de Amsparity em doentes pediátricos com doença de Crohn**

<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 a utilização 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 a utilização de uma dose de indução maior, pode ser usada a seguinte dose:</p>	40 mg em semanas alternadas



<b>Peso do doente</b>	<b>Dose de indução</b>	<b>Dose de manutenção com início na Semana 4</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg na Semana 0 e 80 mg na Semana 2</li> </ul>	

Os doentes que apresentarem resposta terapêutica insuficiente, poderão 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

A terapêutica continuada deve ser cuidadosamente reconsiderada nos doentes que não responderam até à Semana 12.

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

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

#### *Colite ulcerosa pediátrica*

A dose recomendada de Amsparity em doentes com colite ulcerosa, com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos, é baseada no peso corporal (Tabela 5). Amsparity é administrado por injeção subcutânea.

**Tabela 5. Dose de Amsparity em doentes pediátricos com colite ulcerosa**

<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>• 80 mg na Semana 0 (administrada em duas injeções de 40 mg num dia) e</li> <li>• 40 mg na Semana 2 (administrada numa injeção de 40 mg)</li> </ul>	40 mg em semanas alternadas
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• 80 mg na Semana 2 (administrada em duas injeções de 40 mg num dia)</li> </ul>	80 mg em semanas alternadas

\* Os doentes pediátricos que completem 18 anos de idade durante o tratamento com Amsparity devem continuar com a dose de manutenção prescrita.

Uma terapêutica continuada para além das 8 semanas deve ser cuidadosamente considerada nos doentes que não apresentam sinais de resposta neste período de tempo.

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

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

#### *Uveíte pediátrica*

A dose recomendada de Amsparity em doentes com uveíte pediátrica, a partir dos 2 anos de idade, é baseada no peso corporal (Tabela 6). Amsparity é administrado por injeção subcutânea.

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

**Tabela 6. Dose de Amsparity em doentes pediátricos com uveíte**

<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 Amsparity, pode ser administrada uma dose de carga de 40 mg em doentes com < 30 kg ou de 80 mg em doentes com ≥ 30 kg, uma semana antes do início do tratamento de manutenção. Não existem dados clínicos sobre a utilização de uma dose de carga de Amsparity 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).

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

#### Compromisso renal e/ou hepático

O adalimumab não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser feitas recomendações acerca da dose.

#### Modo de administração

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

Amsparity está disponível em outras dosagens e apresentações.

### **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, sepsis e infeções oportunistas (ver secção 4.4).

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

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

#### Rastreabilidade

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

#### Infeções

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

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

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

### *Infeções graves*

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

Outras infeções graves observadas em ensaios clínicos incluem pneumonia, pielonefrite, artrite séptica e septicemia. Foram notificadas hospitalizações ou casos fatais associados 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 Amsparity, todos os doentes têm de 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). Recomenda-se que a realização e o resultado destes exames sejam registados no cartão de segurança do doente. Os médicos prescritores devem ser avisados sobre o risco de resultados falsos negativos nos testes de tuberculina, especialmente nos doentes em estado grave ou imunocomprometidos.

Não se pode iniciar a terapêutica com Amsparity em caso de diagnóstico de tuberculose ativa (*ver secção 4.3*).

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

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

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

A utilização de um tratamento profilático da tuberculose deve também ser considerada, antes do início do tratamento com Amsparity, 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, nos quais ue não pode ser confirmado um adequado curso de tratamento,.

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

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

#### *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.

Em 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 Amsparity 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 no tratamento de doentes com infeção fúngica invasiva.

#### Reativação da hepatite B

Ocorreu reativação de hepatite B nos doentes tratados com um antagonista TNF, incluindo o adalimumab, e que são portadores crónicos deste vírus (por ex., antígeno de superfície positivo). Alguns casos foram fatais. Antes do início do tratamento com Amsparity, os doentes devem ser avaliados para uma possível infeção pelo VHB. 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 VHB que requerem tratamento com Amsparity devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de uma infeção pelo VHB ativa durante o tratamento e alguns meses depois de terminada a terapêutica. Não estão disponíveis dados adequados relativos ao tratamento de doentes portadores de VHB com terapêutica antiviral em associação com antagonistas TNF, na prevenção de reativação de VHB. Em doentes que desenvolvem reativação de VHB, Amsparity deve ser suspenso e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral eficaz com tratamento de suporte adequado.

#### Efeitos neurológicos

Os antagonistas TNF, incluindo o 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 prescriptor deve ter precaução ao considerar o uso de Amsparity em doentes com patologias desmielinizantes do sistema nervoso central ou periférico preexistentes ou de início recente; a descontinuação da terapêutica com Amsparity 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 Amsparity e regularmente durante o tratamento, para avaliação de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central preexistentes ou em desenvolvimento.

## Reações alérgicas

No decurso dos ensaios clínicos foram raras as reações alérgicas graves associadas a adalimumab. No decurso dos ensaios clínicos foram pouco frequentes os casos de reações alérgicas não graves associadas a adalimumab. Foram notificados casos de reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, associadas à administração de adalimumab. Caso se verifique uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave, deve suspender-se imediatamente a administração de Amsparity 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 T efetores, B, células NK, monócitos/macrófagos e neutrófilos.

## Doenças malignas e doenças linfoproliferativas

Nas partes controladas de ensaios clínicos de antagonistas TNF, foram observados mais casos de doenças malignas, incluindo linfoma, 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 doenças malignas em doentes tratados com um antagonista TNF.

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

Após a comercialização, foram notificados casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T (LHET) em doentes tratados com adalimumab. Este tipo raro de linfoma de células T tem uma progressão muito agressiva e é geralmente fatal. Alguns destes linfomas hepatoesplénicos de células 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 células T em doentes que receberam tratamento com Amsparity não pode ser excluído (ver secção 4.8).

Não foram efetuados estudos em doentes com história de doenças malignas ou nos quais o tratamento com adalimumab foi continuado após o desenvolvimento de doenças malignas. Deste modo deve-se exercer 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 cutanêas não-melanoma, antes e durante o tratamento com Amsparity. Melanoma e carcinoma de células de Merkel foram também notificados em doentes tratados com antagonistas TNF, incluindo o adalimumab (ver secção 4.8).

Num ensaio clínico exploratório realizado para avaliar o uso de outro antagonista TNF, infliximab, em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) moderada a grave, foram notificadas mais

doenças malignas, principalmente nos pulmões ou cabeça e pescoço, no grupo de doentes tratados com infliximab do que nos doentes controlo. 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 aplásica com antagonistas TNF. Acontecimentos adversos do sistema hematológico, incluindo citopenia clinicamente significativa (trombocitopenia, leucopenia) foram notificados com o adalimumab. Todos os doentes devem ser aconselhados a consultar de imediato o médico, caso desenvolvam sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas (por ex., febre persistente, equimoses, hemorragia, palidez) durante a terapêutica com Amsparity. A descontinuação da terapêutica com Amsparity 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 à vacinação com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente padrão 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 (por ex., vacina da BCG) a crianças com exposição intrauterina a 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 também notificados casos de agravamento de insuficiência cardíaca congestiva em doentes tratados com adalimumab. Amsparity deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca ligeira (classe I/II da NYHA). Amsparity está contraindicado na insuficiência cardíaca moderada a grave (ver secção 4.3). O tratamento com Amsparity tem de ser interrompido em doentes que desenvolvam novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.

### Processos autoimunes

O tratamento com Amsparity 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 Amsparity se um doente apresentar sintomas sugestivos de uma síndrome do tipo lúpus e se for positivo para anticorpos contra a cadeia dupla de ADN de, após tratamento com Amsparity (ver secção 4.8).

## Administração concomitante de DMARDs biológicos ou antagonistas TNF

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

Não se recomenda a administração concomitante de adalimumab com outros DMARDs biológicos (por ex., anacinra 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. Os doentes com necessidade de cirurgia durante o tratamento com Amsparity deve ser cuidadosamente monitorizado quanto a infeções e devem ser tomadas acções 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 o 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 destes casos foram fatais. No tratamento em idosos deve ter-se particular atenção ao risco de infeções.

## População pediátrica

Ver acima “Vacinação”.

## Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento 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**

O 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 inferior quando o adalimumab foi administrado com metotrexato relativamente à utilização em monoterapia. A administração de adalimumab sem metotrexato resultou numa formação aumentada de anticorpos, depuração aumentada e eficácia reduzida de adalimumab (ver secção 5.1).

Não se recomenda a associação de Amsparity e anacinra (ver secção 4.4 “Administração concomitante de DMARDs biológicos ou antagonistas TNF”).

Não se recomenda a associação de Amsparity e abatacept (ver secção 4.4 “Administração concomitante de DMARDs biológicos 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 Amsparity.

### Gravidez

Um grande número de gravidezes (aproximadamente 2100) recolhidas de forma prospetiva, em que ocorreu exposição a adalimumab, resultando em nados vivos com desfecho conhecido e incluindo mais de 1500 com exposição durante o primeiro trimestre, não indica um aumento na taxa de malformações no recém-nascido.

Num coorte prospetivo, 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 de 5/74 (6,8%) nas mulheres com AR não tratadas (*odds ratio* [OR] não ajustada: 1,31, IC 95% 0,38-4,52) e de 16/152 (10,5%) nas mulheres com DC tratadas com adalimumab e de 3/32 (9,4%) nas mulheres com DC não tratadas (OR não ajustada: 1,14, IC 95% 0,31-4,16). A OR ajustada (tendo em conta 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 morte à nascença ou doença 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 estão disponíveis dados pré-clínicos sobre a toxicidade pós-natal de adalimumab (ver secção 5.3).

Devido à sua inibição TNF $\alpha$ , a administração de adalimumab durante a gravidez pode afetar as respostas imunitárias normais no recém-nascido. O adalimumab apenas deve ser utilizado na gravidez se for estritamente necessário.

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

### Amamentação

Informação limitada na literatura publicada indica que adalimumab é excretado no leite materno em concentrações muito baixas, com a presença de adalimumab no leite humano com 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, Amsparity pode ser usado durante a amamentação.



## Fertilidade

Não estão disponíveis dados pré-clínicos sobre os efeitos de adalimumab na fertilidade.

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

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

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

O adalimumab foi estudado em 9.506 doentes em ensaios principais controlados e de fase aberta até 60 meses ou mais. Estes ensaios incluíram doentes com artrite reumatoide de curta evolução e com doença de evolução prolongada, artrite idiopática juvenil (artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite), bem como doentes com espondilartrite axial [espondilite anquilosante (EA)] 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 3801 doentes que receberam placebo ou comparador ativo durante o período controlo.

A percentagem de doentes que suspendeu o tratamento devido a acontecimentos adversos durante a fase controlada de dupla ocultação dos estudos principais 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 tumefação), cefaleias e dor musculoesquelética.

Foram notificadas reações adversas graves com adalimumab. Os antagonistas TNF, tais como o adalimumab, atuam no sistema imunitário e a sua utilização pode afetar os mecanismos de defesa do organismo contra infeções e cancro. Durante o tratamento com adalimumab foram também notificadas infeções fatais e potencialmente fatais (incluindo sepsis, infeções oportunistas e TB), reativação de VHB e várias doenças malignas (incluindo leucemia, linfoma e LHET).

Foram também notificadas reações graves hematológicas, neurológicas e autoimunes, incluindo casos raros de pancitopenia, anemia aplásica, 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.

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas baseadas na experiência em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização e são indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência na Tabela 7 abaixo: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. Foi incluída a frequência mais elevada observada nas várias indicações. Caso estejam disponíveis informações adicionais nas secções 4.3, 4.4 e 4.8 aparece um asterisco (\*) na coluna das CSO.

**Tabela 7. Efeitos indesejáveis**

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
Infeções e infestações*	Muito frequentes	Infeções do trato respiratório (incluindo infecção do trato respiratório superior e inferior, pneumonia, sinusite, faringite, nasofaringite e pneumonia por herpes vírus)
	Frequentes	Infeções sistêmicas (incluindo sepsis, candidíase e gripe), infeções intestinais (incluindo gastroenterite viral), infeções da pele e tecidos moles (incluindo paroníquia, celulite, impetigo, fasciite necrosante e herpes zóster), infeções auriculares, infeções orais (incluindo herpes simplex, herpes oral e infeções odontológicas), infeções do 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, histoplasmose e infecção pelo complexo <i>Mycobacterium avium</i> ), 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 epidermoide), neoplasias benignas
	Pouco frequentes	Linfoma**, neoplasias de órgãos sólidos (incluindo cancro da mama, neoplasias do pulmão e tireoide), melanoma**
	Raras	Leucemia <sup>1</sup>
	Desconhecido	Linfoma hepatoesplênico de células T <sup>1</sup> , carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendócrino da pele) <sup>1</sup> , sarcoma de Kaposi

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
Doenças do sangue e do sistema linfático*	Muito frequentes	Leucopenia (incluindo neutropenia e agranulocitose), anemia
	Frequentes	Leucocitose, trombocitopenia
	Pouco frequentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia
Doenças do sistema imunitário*	Frequentes	Hipersensibilidade, alergias (incluindo alergia sazonal)
	Pouco frequentes	Sarcoidose <sup>1</sup> , vasculite
	Raras	Anafilaxia <sup>1</sup>
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Aumento dos lípidos
	Frequentes	Hipocaliemia, aumento do ácido úrico, nível de sódio anormal, hipocalcemia, hiperglicemia, hipofosfatemia, desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Alterações do humor (incluindo depressão), ansiedade, insónia
Doenças do sistema nervoso *	Muito frequentes	Cefaleias
	Frequentes	Parestesias (incluindo hipestesia), enxaqueca, compressão de raiz nervosa
	Pouco frequentes	Acidente vascular cerebral <sup>1</sup> tremores, neuropatia
	Raras	Esclerose múltipla, doenças desmielinizantes (por ex., nevrite ótica, síndrome de Guillain-Barré) <sup>1</sup>

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
Afeções oculares	Frequentes	Compromisso da visão, conjuntivite, blefarite, tumefação dos olhos
	Pouco frequentes	Diplopia
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Vertigens
	Pouco frequentes	Surdez, acúfenos
Cardiopatias*	Frequentes	Taquicardia
	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio <sup>1</sup> , arritmia, insuficiência cardíaca congestiva
	Raras	Paragem cardíaca
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão, afrentamentos, hematoma
	Pouco frequentes	Aneurisma da aorta, oclusão vascular arterial, tromboflebite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino*	Frequentes	Asma, dispneia, tosse
	Pouco frequentes	Embolia pulmonar <sup>1</sup> , doença pulmonar intersticial, doença pulmonar obstrutiva crónica, pneumonite, efusão pleural <sup>1</sup>
	Raras	Fibrose pulmonar <sup>1</sup>

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Dor abdominal, náuseas e vômitos
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, doença de refluxo gastroesofágico, síndrome de Sjögren
	Pouco frequentes	Pancreatite, disfagia, edema da face
	Raras	Perfuração intestinal <sup>1</sup>
Afeções hepatobiliares*	Muito frequentes	Aumento de enzimas hepáticas
	Pouco frequentes	Colecistite e colelitíase, esteatose hepática, aumento da bilirrubina
	Raras	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	Íncio ou agravamento ou da psoríase (incluindo psoríase pustular palmoplantar) <sup>1</sup> , urticária, equimoses (incluindo púrpura), dermatite (incluindo eczema), onicoclasia, hiperidrose, alopecia <sup>1</sup> , prurido
	Pouco frequentes	Suores noturnos, cicatriz
	Raras	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 sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor musculoesquelética
	Frequentes	Espasmo muscular (incluindo nível sérico de creatinafosfoquinase sérica aumentado)
	Pouco frequentes	Rabdomiólise, lúpus eritematoso sistémico
	Raras	Síndrome tipo lúpus <sup>1</sup>
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Compromisso renal, hematuria
	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 da injeção)
	Frequentes	Dor torácica, edema, febre <sup>1</sup>
	Pouco frequentes	Inflamação
Exames complementares de diagnóstico*	Frequentes	Alterações da coagulação e hemorragia (incluindo prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada), teste positivo para autoanticorpos (incluindo anticorpos contra a cadeia dupla de ADN), nível sérico da desidrogenase láctica sérica aumentado
	Desconhecido	Aumento de peso <sup>2</sup>
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	Alteração da cicatrização

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

\*\* incluindo estudos de extensão em fase aberta

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

<sup>2</sup> A alteração média de peso em relação à avaliação inicial para o adalimumab variou entre 0,3 kg e 1,0 kg nas indicações para adultos, em comparação com (negativo) -0,4 kg a 0,4 kg para o placebo, durante um período de tratamento de 4-6 meses. Foi também observado um aumento de peso de 5-6 kg em estudos de extensão a longo prazo com exposições médias de aproximadamente 1-2 anos sem grupo de controlo, particularmente em doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa. O mecanismo subjacente a este efeito não é claro, mas pode estar associado ao efeito anti-inflamatório do adalimumab

### 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 tumefação) em relação a 7,2% dos doentes que receberam placebo ou controlo ativo. As reações no local da injeção, de uma forma geral, não justificaram a suspensão do medicamento.

### *Infeções*

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

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

Em estudos controlados e de fase aberta com adalimumab, em doentes adultos e pediátricos, foram notificadas infeções graves (incluindo infeções fatais, as quais ocorreram raramente), que incluíram casos de tuberculose (incluindo localizações miliares e extrapulmonares) e infeções oportunistas invasivas (por ex., histoplasmosse 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.

### *Doenças malignas e doenças linfoproliferativas*

Não se observaram doenças malignas 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 doenças malignas 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 doenças malignas em 77 doentes pediátricos com uma exposição de 80,0 doentes-ano durante um ensaio de adalimumab em doentes pediátricos com psoríase crónica em placas. Não se observaram doenças malignas em 93 doentes pediátricos com uma exposição de 65,3 doentes-ano durante um ensaio clínico de adalimumab em doentes pediátricos com colite ulcerosa. Não se observaram doenças malignas em 60 doentes pediátricos com uma exposição de 58,4 doentes-ano durante um ensaio de adalimumab em doentes pediátricos com uveíte.

Durante a parte controlada dos principais ensaios clínicos com adalimumab em adultos 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 doenças malignas, para além de linfomas e cancro da pele não-melanoma numa taxa (intervalo de confiança de 95%) de 6,8 (4,4; 10,5) por 1.000 doentes-ano entre os 5291 doentes tratados com adalimumab versus uma taxa de 6,3 (3,4; 11,8) por 1.000 doentes-ano entre os 3.444 doentes tratados com controlo (a duração mediana do tratamento foi de 4,0 meses para adalimumab e de 3,8 meses para os doentes do grupo controlo). A taxa (intervalo de confiança de 95%) de cancro da pele não-melanoma foi de 8,8 (6,0; 13,0) por 1.000 doentes-ano entre os doentes tratados com adalimumab e de 3,2 (1,3; 7,6) por 1.000 doentes-ano em doentes controlo. Destes cancros de pele, ocorreram carcinomas de células

escamosas com uma taxa (intervalo de confiança de 95%) de 2,7 (1,4; 5,4) por 1.000 doentes-ano entre os doentes tratados com adalimumab e de 0,6 (0,1; 4,5) por 1.000 doentes-ano entre os doentes controlo. A taxa (intervalo de confiança de 95%) de linfomas foi de 0,7 (0,2; 2,7) por 1.000 doentes-ano entre os doentes tratados com adalimumab e de 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 doentes-ano em doentes controlo.

Quando associados estes ensaios controlados com os estudos de extensão de fase aberta a decorrerem e completos com uma mediana de duração de aproximadamente 3,3 anos, incluindo 6.427 doentes e mais de 26.439 doentes-ano de terapêutica, a taxa observada de doenças malignas, para além de linfoma e cancro da pele não-melanoma, é de aproximadamente 8,5 por 1.000 doentes-ano. A taxa observada cancro da pele 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 desde janeiro de 2003 a dezembro de 2010, predominantemente em doentes com artrite reumatoide, a taxa notificada de doenças malignas é de aproximadamente 2,7 por 1.000 doentes-ano de tratamento. As taxas notificadas de cancro da pele não-melanoma e linfomas são de aproximadamente 0,2 e 0,3 por 1.000 doentes-ano de tratamento, respetivamente (ver secção 4.4).

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

#### *Autoanticorpos*

Foram analisadas 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 3441 doentes tratados com adalimumab nos estudos na artrite reumatoide e artrite psoriática desenvolveram pela primeira vez sinais clínicos sugestivos de uma síndrome tipo lúpus. O estado dos doentes melhorou após a suspensão da terapêutica. Nenhum doente desenvolveu nefrite lúpica ou sintomas a nível do sistema nervoso central.

#### *Efeitos hepatobiliares*

Nos ensaios clínicos de Fase 3 controlados de adalimumab, em doentes com artrite reumatoide (AR) e artrite psoriática, com um período de controlo compreendido entre 4 e 104 semanas, os aumentos de ALT  $\geq 3$  x LNS 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 poliarticular dos 4 a 17 anos de idade e com artrite relacionada com entesite com 6 a 17 anos de idade, os aumentos da ALT  $\geq 3$  x LNS 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 aumentos da ALT  $\geq 3$  x LNS em doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular com idades compreendidas entre os 2 a < 4 anos de idade.

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  $\geq 3$  x 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 da ALT  $\geq 3$  x LNS ocorreram em 2,6% (5/192) dos doentes, dos quais 4 receberam medicação imunossupressora concomitante no início do tratamento.



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

No ensaio clínicos de Fase 3 de adalimumab em doentes pediátricos com psoríase em placas, não se registaram aumentos de ALT  $\geq 3$  x LNS.

Nos ensaios clínicos controlados de adalimumab (doses iniciais de 160 mg na Semana 0 e 80 mg na Semana 2, seguido 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 da ALT  $\geq 3$  x LNS ocorreram em 0,3% dos doentes tratados com adalimumab e em 0,6% dos doentes tratados com controlo.

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

No ensaio clínico controlado de Fase 3 de adalimumab em doentes com colite ulcerosa pediátrica (N = 93) que avaliou a eficácia e segurança de uma dose de manutenção de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) em semanas alternadas (N = 31) e uma dose de manutenção de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) todas as semanas (N = 32) após a dose de indução ajustada ao peso corporal de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0 e na Semana 1 e de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2 (N = 63) ou uma dose de indução de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0, placebo na Semana 1 e de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2 (N = 30), ocorreram aumentos da ALT  $\geq 3$  x LNS em 1,1% (1/93) dos doentes.

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 notificados em fase de pós comercialização, casos de insuficiência hepática e afeções hepáticas menos graves que podem preceder a insuficiência hepática, tal como hepatite, incluindo hepatite autoimune, em doentes tratados com adalimumab.

#### Tratamento concomitante com azatioprina/6-mercaptopurina

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

Amsparity 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

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

O adalimumab modula também as respostas biológicas induzidas ou reguladas pelo FNT, incluindo as alterações dos níveis das moléculas de adesão responsáveis pela migração leucocitária (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 com uma IC<sub>50</sub> 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 velocidade de sedimentação (VS)] e das citocinas séricas (IL-6) relativamente aos valores basais. Na sequência da administração de adalimumab verificou-se igualmente uma descida dos níveis séricos das metaloproteinases da matriz (MMP-1 e MMP-3) que produzem remodelação tidualar 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 evidências de cicatrização da mucosa, em doentes tratados com adalimumab.

#### Eficácia e segurança clínicas

##### *Adultos com artrite reumatoide*

O adalimumab foi avaliado em mais de 3.000 doentes com artrite reumatoide que participaram em todos os ensaios clínicos. A eficácia e segurança de adalimumab foram avaliadas em cinco estudos com distribuição aleatória, com dupla ocultação, bem controlados. Alguns doentes foram tratados durante um período de até 120 meses.

O estudo AR I avaliou 271 doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave, com idade  $\geq$  18 anos, em que uma terapêutica com, pelo menos, um medicamento antirreumático da doença não foi bem sucedida em que a eficácia de metotrexato em doses semanais de 12,5 mg a 25 mg (10 mg em caso de intolerância ao metotrexato) foi insuficiente e em que a dose semanal de metotrexato de 10 mg 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 a terapêutica com, pelo menos, um medicamento antorreumático modificador da doença não foi bem sucedida. Foram administradas doses de 20 mg 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 da evolução 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 a metotrexato nas doses de 12,5 mg 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 nas restantes semanas. Após completarem as primeiras 52 semanas, 457 doentes foram incluídos numa extensão de fase aberta, na qual 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 mínimo de 28 dias. Estes tratamentos incluíram metotrexato, leflunomida, 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 adultos com artrite reumatoide precoce ativa moderada a grave, não tratados previamente com metotrexato (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 da taxa de progressão das lesões articulares na artrite reumatoide. Após a conclusão das primeiras 104 semanas, 497 doentes foram incluídos numa extensão de fase aberta aos quais foram administrados 40 mg de adalimumab em semanas alternadas até 10 anos.

O objetivo primário dos estudos AR I, II e III e o objetivo secundário do estudo AR IV era a percentagem de doentes que atingia uma resposta ACR20 na Semana 24 ou 26. O objetivo primário do estudo AR V era a percentagem de doentes que atingia uma resposta ACR 50 na Semana 52. Os estudos AR III e V tinham um objetivo primário adicional na semana 52, nomeadamente de atraso na progressão da doença (avaliado por radiografia). O estudo AR III tinha também um objetivo 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 8, apresenta-se um resumo dos resultados obtidos com a dose de 40 mg administrada em semanas alternadas.

**Tabela 8. Respostas ACR nos ensaios controlados por placebo (percentagem de doentes)**

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

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

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

<sup>c</sup> MTX = metotrexato

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

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

Na extensão de fase aberta do estudo AR III, a maioria dos doentes que foram respondedores ACR mantiveram a resposta quando acompanhados durante 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 (79,0%) obtiveram uma resposta ACR 20; 56 doentes (69,1%) obtiveram uma resposta ACR 50; e 43 doentes (53,1%) obtiveram uma resposta ACR 70.

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

Nos estudos AR I-IV, os doentes tratados com adalimumab atingiram, logo após uma a duas semanas a seguir ao início do tratamento, respostas ACR 20 e 50 estatisticamente significativas comparativamente 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 9).

**Tabela 9. Respostas ACR no Estudo AR V (percentagem de doentes)**

Resposta	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	Valor-p <sup>a</sup>	Valor-p <sup>b</sup>	Valor-p <sup>c</sup>
ACR 20						
Semana 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
Semana 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Semana 52	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
Semana 104	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Semana 52	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
Semana 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

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

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

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

Na extensão de fase aberta do estudo AR V, as percentagens de resposta de taxas 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 (DAS28 [PCR] < 2,6) comparativamente a 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 clínica e estatisticamente superior ao metotrexato ( $p < 0,001$ ) e a adalimumab em monoterapia ( $p < 0,001$ ) na redução da doença. A resposta foi similar nos dois braços de monoterapia ( $p = 0,447$ ). Dos 342 doentes originalmente aleatorizados para receber adalimumab em monoterapia ou associação terapêutica de adalimumab/metotrexato que foram incluídos no estudo de extensão aberto, 171 doentes completaram 10 anos de tratamento com adalimumab. Entre estes, 109 doentes (63,7%) apresentaram remissão aos 10 anos.

### Resposta radiográfica

No estudo AR III, em que os doentes tratados com adalimumab tinham uma duração média da artrite reumatoide de aproximadamente 11 anos, a lesão estrutural articular foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração na escala total de Sharp (TSS-*Total Sharp Score*) modificada e respetivos componentes: a escala de erosão e a escala do estreitamento do espaço articular. Dos doentes tratados com adalimumab/metotrexato demonstraram uma progressão radiográfica significativamente menor do que os doentes tratados apenas com metotrexato aos 6 e 12 meses (ver Tabela 10).

Na extensão em fase aberta do estudo AR III, a redução da taxa de progressão de lesão estrutural manteve-se durante 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 radiograficamente. 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 originalmente tratados com 40 mg de adalimumab em semanas alternadas foram avaliados radiologicamente. Entre estes, 40 doentes não mostraram progressão da lesão estrutural definida por uma alteração desde o início do estudo de 0,5 ou menos na mTSS.

**Tabela 10. Alteração média radiográfica durante 12 meses no estudo AR III**

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

<sup>a</sup> metotrexato

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

<sup>c</sup> Com base em análise de rank

<sup>d</sup> Estreitamento do espaço articular

No estudo AR V, a lesão estrutural articular foi avaliada radiograficamente e expressa como uma alteração na Escala Total de Sharp modificada (ver Tabela 11).

**Tabela 11. Alteração média radiográfica à Semana 52 no estudo AR V**

	<b>MTX n = 257 (intervalo de confiança</b>	<b>Adalimumab n = 274 (intervalo de confiança de 95%)</b>	<b>Adalimumab/ MTX n = 268 (intervalo de confiança de</b>	<b>Valor-p<sup>a</sup></b>	<b>Valor-p<sup>b</sup></b>	<b>Valor-p<sup>c</sup></b>
Escala Total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Escala de erosão	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Escala de	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 com a 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 em fase aberta do estudo AR V, a alteração média no Ano 10 desde o início do estudo 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 radiográfica foram de 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 de Saúde (HAQ-*Health Assessment Questionnaire*) nos quatro ensaios originais bem controlados e adequados, e era um objetivo pré-especificado na Semana 52 no estudo AR III. Todas as doses/regimes posológicos de adalimumab utilizados nos quatro estudos associaram-se 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 forma comprovadas as 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 do componente físico (PCS) bem como pontuações nos domínios da dor e vitalidade estatisticamente significativas para 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 do *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (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 que continuaram o tratamento mantiveram a melhoria até à Semana 520 (120 meses) do tratamento de fase aberta. A melhoria da qualidade de vida foi avaliada até à Semana 156 (36 meses) e a melhoria foi mantida durante este período de tempo.

No estudo AR V, a associação terapêutica adalimumab/metotrexato demonstrou uma melhoria superior no índice de incapacidade do HAQ e no componente físico do SF-36 ( $p < 0,001$ ) comparativamente com metotrexato e adalimumab em monoterapia na Semana 52, a qual foi mantida

até à Semana 104. Entre os 250 doentes que completaram a fase aberta do estudo, as melhorias na função física foram mantidas ao longo dos 10 anos de tratamento.

### *Psoríase em placas no adulto*

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas em estudos aleatorizados, com dupla ocultação, em doentes adultos com psoríase em placas crónica (envolvimento  $\geq 10\%$  da ASC e PASI  $\geq 12$  ou  $\geq 10$ ), que foram candidatos para terapêutica sistémica ou fototerapia. Setenta e três por cento (73%) dos doentes incluídos nos estudos I e II da psoríase receberam previamente terapêutica sistémica ou fototerapia. A segurança e a eficácia de adalimumab foram também avaliadas num estudo aleatorizado em dupla ocultação (Estudo III da psoríase) em doentes adultos com psoríase crónica em placas moderada a grave com psoríase palmar e/ou plantarconcomitante, que eram candidatos a terapêutica sistémica.

O estudo I da psoríase (REVEAL) avaliou 1212 doentes em três períodos de tratamento. No período A, os doentes receberam placebo ou adalimumab com uma dose inicial de 80 mg seguida de 40 mg em semanas alternadas, com início uma semana após a dose inicial. Após 16 semanas de terapêutica, os doentes que atingiram, pelo menos, uma resposta PASI 75 (melhoria de, pelo menos, 75% no PASI em relação à avaliação basal), entraram no período B e receberam 40 mg de adalimumab em fase aberta, em semanas alternadas. Os doentes que mantiveram uma resposta  $\geq$  PASI 75 na Semana 33 e tinham sido originalmente aleatorizados para 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 de 18,9 e o PGA basal variava entre “moderado” (53% dos doentes incluídos) a “grave” (41%) a “muito grave” (6%).

O estudo II da psoríase (CHAMPION) comparou a eficácia e segurança de adalimumab *versus* metotrexato e placebo em 271 doentes. Os doentes receberam placebo, uma dose inicial de 7,5 mg de MTX e, daí em diante, aumentos 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 (com início uma semana após a dose inicial), durante 16 semanas. Não existem dados disponíveis sobre a comparação do 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 de 19,7 e o PGA basal variou entre “ligeiro” (< 1%) a “moderado” (48%) a “grave” (46%) a “muito grave” (6%).

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

Nos estudos I e II da psoríase, o objetivo primário foi a percentagem de doentes que atingiram uma resposta PASI 75, entre a avaliação basal e a Semana 16 (ver Tabelas 12 e 13).

**Tabela 12. Estudo I na psoríase (REVEAL) - Resultados da eficácia à semana 16**

	<b>Placebo N = 398 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 814 n (%)</b>
$\geq$ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA: Limpa/quase limpa	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 13. Estudo II na psoríase (CHAMPION) - Resultados da eficácia à semana 16**

	<b>Placebo N = 53 n (%)</b>	<b>MTX N = 110 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 108 n (%)</b>
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a,b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c,d</sup>
PGA: Limpa/quase limpa	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 da psoríase, 28% dos doentes que eram respondedores PASI 75 e que foram de novo aleatorizados para placebo na Semana 33 comparativamente a 5% que continuaram com adalimumab, p < 0,001, tiveram “perda de resposta adequada” (pontuação PASI após a Semana 33 e na Semana 52 ou antes que resultou numa resposta < PASI 50 em relação ao início do estudo, com um mínimo de 6 pontos de aumento na pontuação PASI em relação à Semana 33). Dos doentes que perderam resposta adequada após uma nova aleatorização para placebo e que depois foram integrados no ensaio de extensão de fase aberta, 38% (25/66) e 55% (36/66) recuperaram resposta PASI 75 após 12 e 24 semanas do novo tratamento, respetivamente.

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

Um total de 347 doentes respondedores estáveis participaram numa avaliação de suspensão e novo tratamento num estudo de extensão em fase aberta. Durante o período de suspensão, os sintomas da psoríase reapareceram ao longo do tempo com um tempo mediano até recidiva (declínio para PGA “moderado” ou “pior”) de aproximadamente 5 meses. Nenhum destes doentes apresentou fenómeno *rebound* durante o período de suspensão. Um total de 76,5% (218/285) dos doentes que entraram no período de novo tratamento apresentaram uma resposta de PGA “limpa” ou “quase limpa” 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 ao placebo (Estudos I e II) e MTX (Estudo II) no *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). No Estudo I, foram demonstradas melhorias nas pontuações das componentes física e mental do SF36 comparativamente ao placebo.

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

O Estudo III da psoríase (REACH) comparou a eficácia e a segurança de adalimumab *versus* placebo em 72 doentes com psoríase em placas crónica moderada a grave e psoríase palmar e/ou plantar. Os



doentes receberam uma dose inicial de 80 mg de adalimumab, seguida de 40 mg em semanas alternadas (uma semana após a dose inicial) ou placebo, durante 16 semanas. Na Semana 16, uma proporção superior estatisticamente significativa de doentes que receberam adalimumab apresentava uma resposta de PGA “limpa” ou “quase limpa” nas mãos e/ou pés comparativamente aos doentes que receberam placebo (30,6% versus 4,3%, respetivamente [P = 0,014]).

O Estudo IV da psoríase comparou a eficácia e a segurança de adalimumab versus placebo em 217 doentes adultos com psoríase ungueal moderada a grave. Os doentes receberam uma dose inicial de 80 mg de adalimumab, seguida de 40 mg em semanas alternadas (com início uma semana após a dose inicial) ou placebo, durante 26 semanas, seguido de tratamento em regime de fase aberta com adalimumab durante mais 26 semanas. As avaliações da psoríase ungueal incluíram o Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal modificado (mNAPSI-*Modified Nail Psoriasis Severity Index*), a Avaliação Global dos Médicos da Psoríase Ungueal (PGA-F *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*) e o Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal (NAPSI-*Nail Psoriasis Severity Index*) (ver Tabela 14). O adalimumab demonstrou um benefício do tratamento em doentes com psoríase ungueal com diferentes graus de envolvimento cutâneo [ $\geq 10\%$  da ASC (60% dos doentes) e  $< 10\%$  dae ASC e  $\geq 5\%$  (40% dos doentes)].

**Tabela 14. Estudo IV da psoríase - Resultados da eficácia às semanas 16, 26 e 52**

Objetivo	Semana 16		Semana 26		Semana 52
	Controlado por placebo		Controlado por placebo		Fase aberta
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 109	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F limpa/quase limpa e melhoria $\geq 2$ graus de (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Alteração percentual no NAPSI das unhas total (%)	-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 na Semana 26 comparativamente com placebo, avaliadas pelo DLQI.

#### *Hidradenite supurativa no adulto*

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

No estudo HS-I (PIONEER I) foram avaliados 307 doentes com 2 períodos de tratamento. No período A, os doentes receberam placebo ou adalimumab, com uma dose inicial de 160 mg na Semana 0, 80 mg na Semana 2 e 40 mg por semana, da Semana 4 à Semana 11. A utilização concomitante de antibióticos não era permitida durante o estudo. Após 12 semanas de tratamento, os doentes que tinham recebido 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 foram atribuídos para receber adalimumab 40 mg todas as semanas no período B.

No estudo HS-II (PIONEER II) foram avaliados 326 doentes com 2 períodos de tratamento. No Período A, os doentes receberam placebo ou adalimumab com uma 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. Uma percentagem de 19,3% dos doentes tinham prosseguido com antibioterapia oral durante o estudo. Após 12 semanas de tratamento, os doentes que tinham recebido adalimumab no Período A foram realeatorizados 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 foram atribuídos para receber placebo no período B.

Os doentes que participaram nos estudos HS-I e HS-II eram elegíveis para participação num estudo de extensão em fase aberta, no qual foi administrado adalimumab 40 mg 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 diariamente.

### Resposta clínica

A redução de lesões inflamatórias e a prevenção do agravamento de abscessos e fistulas drenantes foram avaliadas utilizando o índice HiSCR (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*; pelo menos 50% de redução na contagem total de abscessos e nódulos inflamatórios, sem aumento na contagem de abscessos e sem aumento na contagem de fistulas drenantes, relativamente ao início do estudo). A redução da dor na pele relacionada com HS foi avaliada utilizando uma escala numérica nos doentes que entraram para o 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, uma percentagem significativamente superior de doentes no Estudo HS-II apresentavam uma diminuição clinicamente relevante da dor na pele relacionada com HS (ver Tabela 15). Os doentes tratados com adalimumab tinham uma redução significativa do risco de agravamento da doença durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

**Tabela 15. Estudos HS I e II - Resultados da eficácia à semana 12**

	Estudos HS I		Estudos HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg Semanalmente	Placebo	Adalimumab 40 mg Semanalmente
Resposta clínica da hidradenite supurativa (HiSCR) <sup>a</sup>	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
≥ 30% de redução da dor na pele <sup>b</sup>	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)*

\*  $P < 0,05$ , \*\*\* $P < 0,001$ , adalimumab versus placebo

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

<sup>b</sup> Entre os doentes com avaliação inicial da dor da pele relacionada com HS  $\geq 3$ , baseada na escala numérica de 0 a 10; 0 = sem dor na pele, 10 = dor muito intensa e acentuada na pele

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

Observaram-se melhorias significativas relativas ao valor inicial no grupo de adalimumab, comparativamente ao placebo, à semana 12, na qualidade de vida relacionada com a saúde específica da pele, tal como determinado pelo *Dermatology Life Quality Index* (DLQI ; Estudos HS-I e HS-II), na satisfação global do doente com o tratamento farmacológico, tal como determinado pelo *Treatment Satisfaction Questionnaire-Medication* (TSQM; Estudos HS-I e HS-II) e na saúde física, tal como determinado pela pontuação do resumo do componente físico do SF-36 (Estudo HS-I).

Nos doentes que apresentaram, pelo menos, uma resposta parcial à semana 12 com adalimumab 40 mg todas as semanas, a taxa de HiSCR na Semana 36 foi superior nos doentes que continuaram com adalimumab semanal comparativamente aos doentes cuja frequência de administração foi reduzida para semanas alternadas ou para quem o tratamento foi suspenso (ver Tabela 16).

**Tabela 16. Percentagem de doentes<sup>a</sup> que alcançaram HiSCR<sup>b</sup> nas Semanas 24 e 36 após realocação do tratamento de adalimumab semanal na Semana 12**

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

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

<sup>b</sup> Os doentes que cumpriram os critérios específicos do protocolo para perda de resposta ou sem melhoria tinham de abandonar os estudos e foram considerados como não respondedores.

Entre os doentes que foram, pelo menos, respondedores parciais na Semana 12, e que receberam tratamento contínuo com adalimumab todas as semanas, a taxa HiSCR na Semana 48 foi de 68,3% e na Semana 96 foi de 65,1%. O tratamento mais prolongado com adalimumab 40 mg todas as semanas durante 96 semanas não identificou novos achados de segurança.

Entre os doentes cujo tratamento com adalimumab foi suspenso na Semana 12 nos Estudos HS-I e HS-II, 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 no adulto*

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 por 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 de 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 deixaram de responder ou foram intolerantes ao infliximab foram aleatorizados para receber 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 em fase aberta 80 mg 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 do estudo de 56 semanas. Os doentes com resposta clínica (diminuição do

CDAI  $\geq$  70) na Semana 4 foram estratificados e analisados separadamente dos sem resposta clínica na Semana 4. A redução dos corticosteroides era permitida após a Semana 8.

As taxas de indução de remissão e de resposta dos estudos CD I e CD II são apresentadas na Tabela 17.

**Tabela 17. Indução de remissão e resposta clínicas (percentagem de doentes)**

	Estudo DC I: doentes não tratados previamente com infliximab			Estudo DC II: doentes tratados previamente 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
Semana 4					
Remissão clínica	12%	24%	36%*	7%	21%*
Resposta clínica (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

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

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

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

No Estudo DC III, na Semana 4, 58% (499/854) dos doentes apresentavam resposta clínica e foram avaliados na análise primária. Dos doentes com resposta clínica na semana 4, 48% tinham sido expostos previamente a outros antagonistas TNF. As taxas de manutenção da remissão e de resposta são apresentadas na Tabela 18. Os resultados da remissão clínica permaneceram relativamente constantes independentemente de exposição anterior a antagonistas 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 18. Manutenção da remissão e resposta clínicas (percentagem de doentes)**

	<b>Placebo</b>	<b>40 mg de adalimumab em semanas alternadas</b>	<b>40 mg de 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 esteroides durante $\geq 90$ 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 esteroides durante $\geq 90$ 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 tinham resposta na Semana 4, 43% dos doentes em manutenção com adalimumab responderam na Semana 12 comparativamente a 30% dos doentes em manutenção com placebo. Estes resultados sugerem que alguns doentes que não tinham respondido até à Semana 4 beneficiaram 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).

Foram seguidos 117/276 doentes do estudo DC I e 272/777 doentes dos estudos DC II e III durante, pelo menos, 3 anos de terapêutica com adalimumab em fase aberta. Oitenta e oito (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 foi alcançada uma melhoria estatisticamente significativa na pontuação total do *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) específica da doença na Semana 4 em doentes aleatorizados para adalimumab 80/40 mg e 160/80 mg comparativamente ao placebo e foi também observada nas Semanas 26 e 56 no Estudo DC III entre os grupos de tratamento com adalimumab comparativamente com o grupo de placebo.

#### 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 por placebo (UV I e II). Os doentes receberam placebo ou adalimumab com uma dose inicial de 80 mg seguida de 40 mg em semanas alternadas, com início uma semana após a dose inicial. Eram permitidas doses estáveis concomitantes de um imunossupressor não biológico.

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

O estudo UV II avaliou 226 doentes com uveíte inativa com necessidade de tratamento crónico com corticosteroide (10 mg/dia a 35 mg/dia de prednisona oral) 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 da eficácia em ambos os estudos era o “tempo até falha do tratamento”. A falha do tratamento foi definida por um resultado multi-componentes baseado em lesões inflamatórias coriorretinianas e/ou lesões inflamatórias vasculares da retina, grau de células da câmara anterior (CA), grau de opacificação do vítreo (OV) 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 a 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 19). Ambos os estudos demonstraram um efeito precoce e sustentado do adalimumab, na taxa de falha do tratamento versus placebo (ver Figura 1).

**Tabela 19 Tempo até falha do tratamento nos estudos UV I e UV II**

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

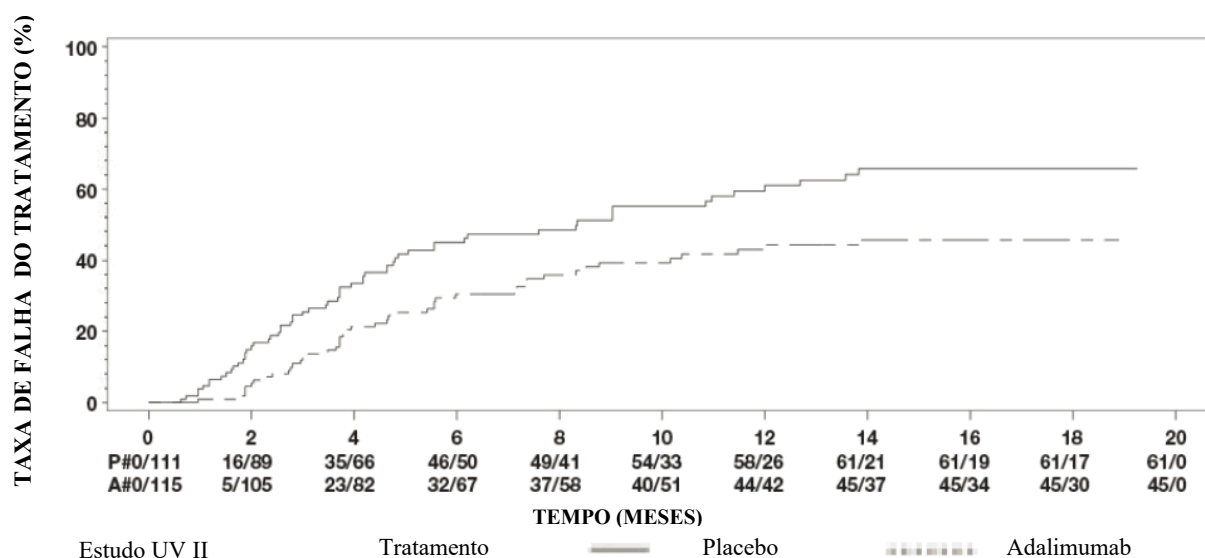
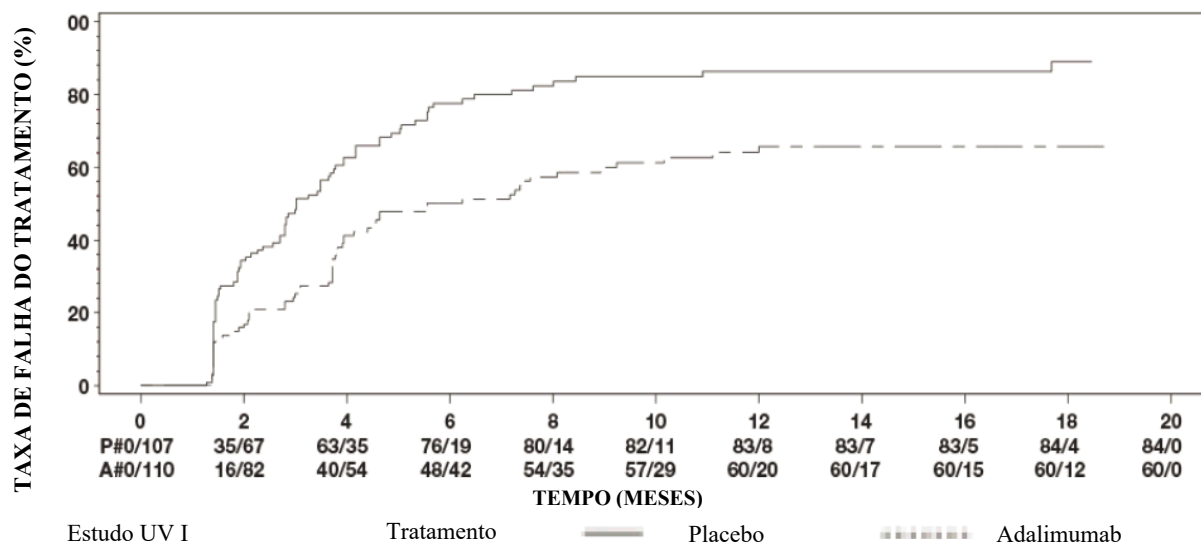
Nota: o tempo até falha do tratamento na ou após a Semana 6 (Estudo UV I), ou na ou após a Semana 2 (Estudo UV II), foi contabilizado como um acontecimento. Os doentes que abandonaram o estudo por outras razões, que não o falha de tratamento, foram censurados no momento do abandono.

<sup>a</sup> RR de adalimumab vs placebo da regressão de riscos proporcionais com o tratamento como fator.

<sup>b</sup> valor P bilateral do teste de *log-rank*.

<sup>c</sup> NE = não estimado. Pouco menos de metade dos participantes em risco teve um acontecimento.

**Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier resumindo o tempo até falha do tratamento na ou após a Semana 6 (Estudo UV I) ou na Semana 2 (Estudo UV II)**



Nota: N.º P = Placebo (número de acontecimentos/número em risco); N.º 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 de falha do 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 de longa duração, não controlada dos Estudos UV I e UV II, 46 indivíduos foram considerados inelegíveis (por ex., devido a desvios ou devido a complicações secundárias à retinopatia diabética, devido a cirurgia às cataratas ou vitrectomia) e foram excluídos da análise primária da eficácia. Dos 364 doentes restantes, 269 doentes elegíveis (74%) atingiram as 78 semanas de tratamento com adalimumab em fase aberta. Com base na abordagem de dados observados, 216 (80,43%) estavam em quiescência (sem lesões inflamatórias ativas, grau de células AC  $\leq 0,5+$ , grau OV  $\leq 0,5+$ ) com uma dose concomitante de esteroides  $\leq 7,5$  mg por dia, e 178 (66,72%) estavam em quiescência sem esteroides. Na semana 78, a MAVC tinha-se mantido ou melhorado (deterioração  $< 5$  letras) em 88,4% dos olhos. Os dados para além da semana 78 foram na generalidade consistentes com estes resultados, mas o número de indivíduos inscritos diminuiu após

este tempo. Globalmente, entre os doentes que descontinuaram o estudo 18% descontinuaram devido a acontecimentos adversos e 8% devido a uma resposta insuficiente ao tratamento com adalimumab.

### Qualidade de vida

Os resultados reportados pelos doentes relativamente ao funcionamento relacionado com visão foram avaliados em ambos os estudos clínicos, usando a NEI VFQ-25. O adalimumab foi numericamente favorecido para a maioria das subpontuações com diferenças médias 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 a adalimumab na visão das cores no Estudo UV I e na visão das cores, visão periférica e visão ao perto no Estudo UV II.

### Imunogenicidade

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

### População pediátrica

#### Artrite idiopática juvenil (AIJ)

#### Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

A segurança e eficácia de 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 extensa).

#### AIJp I

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, de grupo paralelo em 171 crianças (4-17 anos de idade) com AIJ poliarticular. Na fase aberta de introdução (OL LI) os doentes foram distribuídos por dois grupos: tratados com MTX (metotrexato) e não tratados com MTX. Os doentes que se encontravam no grupo dos não tratados com MTX eram doentes sem terapêutica prévia com MTX ou que haviam abandonado MTX, pelo menos, duas semanas antes da administração do medicamento em estudo. Os doentes permaneceram com doses estáveis de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (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 doses mínima, média e máxima recebida durante a fase OL LI são apresentadas na Tabela 20.

**Tabela 20. 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 ACR Pediátrico 30 à Semana 16 foram elegíveis para aleatorização na fase em 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  $\geq 3$  dos 6 critérios principais do ACR Pediátrico,  $\geq 2$  articulações ativas e melhoria  $> 30\%$  em não mais de 1 dos 6 critérios. Após 32 semanas ou em caso de agravamento da doença, os doentes eram elegíveis para participação na extensão de fase aberta.

**Tabela 21. Respostas ACR Pediátrico 30 no estudo AIJ**

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

<sup>a</sup> Respostas ACR Ped 30/50/70 na 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 ACR Pediátrico 30/50/70/90 foram mantidas até seis anos na extensão da fase aberta nos doentes que receberam adalimumab durante o estudo. Um total de 19 doentes, dos quais 11 do grupo etário de base 4-12 anos e 8 do grupo etário de base de 13 a 17 anos foram tratados durante 6 anos ou mais.

As respostas globais foram geralmente melhores e um menor número de doentes desenvolveu 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 de 4 anos de idade e com peso < 15 kg) com AIJ poliarticular ativa moderada a grave. Os doentes receberam 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (ASC) até uma dose máxima única de 20 mg de adalimumab, administrada como dose única em semanas alternadas, por injeção subcutânea (SC) durante, pelo menos, 24 semanas. Durante o estudo, a maior parte dos doentes foi tratada concomitantemente com MTX e poucos reportaram o uso de corticosteroides ou AINEs.

Nas Semanas 12 e 24 a resposta ACR Pediátrico 30 (ACR Ped 30) foi de 93,5% e 90%, respetivamente, com base na abordagem de dados observados. As proporções de doentes com resposta ACR Ped 50/70/90 nas Semanas 12 e 24 foram 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, em dupla ocultação, em 46 doentes pediátricos (entre os 6 e os 17 anos de idade) com artrite relacionada com entesite moderada. Os doentes foram aleatorizados para receberem 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (ASC) de adalimumab até uma dose máxima de 40 mg, ou placebo, em semanas alternadas, durante 12 semanas. O período em dupla ocultação foi seguido de um período aberto (OL), durante o qual os doentes receberam 24 mg/m<sup>2</sup> de ASC de adalimumab até uma dose máxima de 40 mg, em semanas alternadas, por via subcutânea, adicionalmente até um máximo de 192 semanas. O parâmetro de avaliação primário foi a variação percentual da avaliação basal 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 mediana de -88,9%) no grupo de doentes que receberam adalimumab comparativamente a -11,6% (variação percentual mediana de -50,0%) no grupo de doentes tratados com placebo. A melhoria no número de articulações ativas com artrite foi mantida durante o OL até à Semana 156 para 26 dos 31 doentes (84%) do grupo do adalimumab que permaneceram no estudo. Embora sem significância estatística, a maioria dos doentes demonstraram melhoria clínica nos parâmetros de avaliação secundários, tais como número de locais com entesite, contagem de articulações dolorosas (CAD), contagem de articulações tumefactas (CAT), resposta ACR Pediátrico 50, e resposta ACR Pediátrico 70.

### 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 Global Assessment* (PGA)  $\geq 4$  ou envolvimento  $> 20\%$  da ASC ou envolvimento  $> 10\%$  da ASC com lesões muito espessas, ou PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)  $\geq 20$  ou  $\geq 10$  com envolvimento facial, genital ou das mãos/pés clinicamente relevante], que não estavam controlados adequadamente com tratamento tópico e helioterapia ou fototerapia.

Os doentes receberam adalimumab 0,8 mg/kg em semanas alternadas (até um máximo de 40 mg), 0,4 mg/kg em semanas alternadas (até um máximo de 20 mg) ou metotrexato 0,1–0,4 mg/kg por semana (até um 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 (por ex., PASI 75) comparativamente com os doentes aleatorizados para 0,4 mg/kg em semanas alternadas ou MTX.

**Tabela 22. Resultados da eficácia à semana 16 na psoríase pediátrica em placas**

	<b>MTX<sup>a</sup></b> <b>N = 37</b>	<b>Adalimumab 0,8 mg/kg em</b> <b>semanas alternadas</b> <b>N = 38</b>
PASI75 <sup>b</sup>	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Limpa/quase limpa <sup>c</sup>	15 (40,5%)	23 (60,5%)

<sup>a</sup> MTX = metotrexato

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

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

Os doentes que obtiveram PASI 75 e PGA “limpa” ou “quase limpa” suspenderam o tratamento até um período máximo de 36 semanas e foram monitorizados relativamente à perda de controlo da doença (i.e., agravamento do PGA de, 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 taxas de resposta observadas durante o novo tratamento foram semelhantes às observadas no período anterior em dupla ocultação: resposta PASI75 de 78,9% (15 de 19 indivíduos) e PGA “limpa” ou “quase limpa” de 52,6% (10 de 19 indivíduos).

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

#### *Hidradenite supurativa no adolescente*

Não existem estudos clínicos com Humira em doentes adolescentes com hidradenite supurativa. 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 de 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 pediátrica*

O 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 (inclusive), com doença de Crohn (DC) moderada a grave, definida pelo Índice de Atividade de Doença Pediátrica de Crohn (PCDAI-*Paediatric Crohn's Disease Activity Index*) > 30. Os doentes não tinham respondido a uma terapêutica convencional (incluindo um corticosteroide e/ou um imunomodulador) para a DC ou tinham deixado de responder ou tornaram-se intolerantes ao infliximab.

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

Na Semana 4, os doentes foram aleatorizados segundo um rácio 1:1 com base no seu peso corporal nessa altura para receberem regimes de manutenção de dose baixa ou dose padrão, conforme ilustrado na Tabela 23.

**Tabela 23. Regime de manutenção**

<b>Peso do doente</b>	<b>Dose baixa</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 parâmetro de avaliação primário do estudo foi a remissão clínica na Semana 26, definida como uma pontuação na escala PCDAI ≤ 10.

Taxas de remissão clínica e de resposta clínica (definida como uma redução na escala PCDAI de, pelo menos, 15 pontos desde a avaliação basal) são apresentadas na Tabela 24. Taxas de descontinuação de corticosteroides ou imunomoduladores são apresentadas na Tabela 25.

**Tabela 24. Estudo de DC pediátrica - Resposta e remissão clínica PCDAI**

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

\* Valor p para comparação de dose padrão *versus* dose baixa.

**Tabela 25. Estudo de DC pediátrica - Descontinuação de corticosteroides ou imunomoduladores e remissão das fístulas**

	<b>Dose padrão 40/20 mg em semanas alternadas</b>	<b>Dose baixa 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 de dose padrão *versus* dose baixa.

<sup>2</sup> A terapêutica imunossupressora só podia ser descontinuada durante ou após a Semana 26, ao critério do investigador, se o doente alcançasse 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 às Semanas 26 e 52.

Foram também observados melhorias estatística e clinicamente significativas nos parâmetros de qualidade de vida (incluindo IMPACT III) em ambos os grupos de tratamento em relação ao início do estudo.

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

### *Colite ulcerosa pediátrica*

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação em 93 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 5 e os 17 anos com colite ulcerosa moderada a grave (pontuação Mayo de 6 a 12 com subpontuação endoscópica de 2 a 3 pontos, confirmada por endoscopia avaliada centralmente) que apresentavam uma resposta inadequada ou intolerância à terapêutica convencional. Aproximadamente 16% dos doentes no estudo não tinham respondido à terapêutica prévia com um anti-TNF. Foi permitido que os doentes que recebiam

corticosteroides no momento do recrutamento reduzissem a terapêutica com corticosteroides após a Semana 4.

No período de indução do estudo, 77 doentes foram aleatorizados numa proporção de 3:2 para receberem o tratamento em dupla ocultação com adalimumab numa dose de indução de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0 e na Semana 1, e de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2; ou numa dose de indução de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0, placebo na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2. Ambos os grupos receberam 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) na Semana 4 e na Semana 6. Após uma alteração ao desenho do estudo, os restantes 16 doentes envolvidos no período de indução receberam tratamento em fase aberta com adalimumab numa dose de indução de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0 e na Semana 1, e de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2.

Na Semana 8, 62 doentes que demonstraram resposta clínica de acordo com a pontuação parcial de Mayo (PMS; definida como uma diminuição na PMS  $\geq 2$  pontos e  $\geq 30\%$  em comparação com os valores iniciais) foram aleatorizados para receberem tratamento de manutenção em dupla ocultação com adalimumab numa dose de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) semanalmente, ou numa dose de manutenção de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) em semanas alternadas. Antes de uma alteração ao desenho do estudo, 12 doentes adicionais que demonstraram resposta clínica de acordo com a PMS foram aleatorizados para receberem placebo, mas não foram incluídos na análise confirmatória da eficácia.

O agravamento da doença foi definido como um aumento na PMS de, pelo menos, 3 pontos (para doentes com uma PMS de 0 a 2 na Semana 8), 2 pontos (para doentes com uma PMS de 3 a 4 na Semana 8) ou 1 ponto (para doentes com uma PMS de 5 a 6 na Semana 8).

Os doentes que cumpriram os critérios de agravamento da doença na ou após a Semana 12 foram aleatorizados para receberem uma dose de reindução de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) ou uma dose de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) e continuaram a receber posteriormente a respetiva dose de manutenção.

### Resultados de eficácia

Os parâmetros de avaliação coprimários do estudo foram a remissão clínica de acordo com a PMS (definida como PMS  $\leq 2$  e sem subpontuação individual  $> 1$ ) na Semana 8, e a remissão clínica de acordo com a FMS (pontuação completa de Mayo) (definida como uma pontuação de Mayo  $\leq 2$  e sem subpontuação individual  $> 1$ ) na Semana 52 em doentes que obtiveram resposta clínica de acordo com a PMS na Semana 8.

As taxas de remissão clínica de acordo com a PMS na Semana 8 para os doentes em cada um dos grupos de indução de adalimumab em dupla ocultação são apresentadas na Tabela 26.

**Tabela 26. Remissão Clínica de acordo com a PMS à Semana 8**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Máximo de 160 mg na Semana 0 / Placebo na Semana 1 N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup> Máximo de 160 mg na Semana 0 e Semana 1 N = 47</b>
Remissão clínica	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0, placebo na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0 e na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2

<sup>c</sup> Sem incluir a dose de indução em fase aberta de 2,4 mg/kg de adalimumab (máximo de 160 mg) na Semana 0 e na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2

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

Nota 2: Considerou-se que os doentes com valores em falta na Semana 8 não atingiram o parâmetro de avaliação

Na Semana 52, foram avaliadas a remissão clínica de acordo com a FMS nos respondedores da Semana 8, a resposta clínica de acordo com a FMS (definida como uma diminuição na pontuação de Mayo  $\geq 3$  pontos e  $\geq 30\%$  em comparação com os valores iniciais) nos respondedores da Semana 8, a cicatrização da mucosa (definida como subpontuação de endoscopia de Mayo  $\leq 1$ ) nos respondedores da Semana 8, a remissão clínica de acordo com a FMS nos doentes em remissão da Semana 8 e a proporção dos indivíduos em remissão livre de corticosteroides de acordo com a FMS nos respondedores da Semana 8, em doentes que receberam as doses de manutenção de adalimumab em dupla ocultação de, no máximo, 40 mg em semanas alternadas (0,6 mg/kg) e de, no máximo, 40 mg semanalmente (0,6 mg/kg) (Tabela 27).

**Tabela 27. Resultados de eficácia à Semana 52**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Máximo de 40 mg em semanas alternadas N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>b</sup> Máximo de 40 mg semanalmente N = 31</b>
Remissão clínica nos respondedores PMS da Semana 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Resposta clínica nos respondedores PMS da Semana 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Cicatrização da mucosa nos respondedores PMS da Semana 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remissão clínica nos doentes em remissão PMS da Semana 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remissão livre de corticosteroides nos respondedores PMS da Semana 8 <sup>c</sup>	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) em semanas alternadas

<sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) semanalmente

<sup>c</sup> Em doentes a receber corticosteroides concomitantes no início do estudo

Nota: Os doentes com valores em falta na Semana 52 ou que foram aleatorizados para receberem tratamento de reindução ou manutenção foram considerados como não respondedores quanto aos parâmetros de avaliação da Semana 52

Os parâmetros de avaliação exploratórios adicionais de eficácia incluíram a resposta clínica de acordo com o Índice de Atividade de Colite Ulcerosa Pediátrica (PUCAI) (definida como uma diminuição do PUCAI  $\geq 20$  pontos em comparação com os valores iniciais) e a remissão clínica de acordo com o PUCAI (definida como PUCAI  $< 10$ ) na Semana 8 e na Semana 52 (Tabela 28).

**Tabela 28. Resultados dos parâmetros de avaliação exploratórios de acordo com o PUCAI**

	<b>Semana 8</b>	
	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Máximo de 160 mg na Semana 0 / Placebo na Semana 1 N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup> Máximo de 160 mg na Semana 0 e Semana 1 N = 47</b>
Remissão clínica de acordo com o PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Resposta clínica de acordo com o PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)

	<b>Semana 52</b>	
	<b>Adalimumab<sup>d</sup> Máximo de 40 mg em semanas alternadas N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>e</sup> Máximo de 40 mg semanalmente N = 31</b>
Remissão clínica de acordo com o PUCAI nos respondedores PMS da Semana 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Resposta clínica de acordo com o PUCAI nos respondedores PMS da Semana 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0, placebo na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0 e na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2

<sup>c</sup> Sem incluir a dose de indução em fase aberta de 2,4 mg/kg de adalimumab (máximo de 160 mg) na Semana 0 e na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2

<sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) em semanas alternadas

<sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) semanalmente

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

Nota 2: Considerou-se que os doentes com valores em falta na Semana 8 não atingiram os parâmetros de avaliação

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

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

### *Qualidade de vida*

Foram observadas melhorias clinicamente significativas em relação aos valores iniciais no questionário IMPACT III e nas pontuações do questionário *Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI) relativas ao prestador de cuidados para os grupos tratados com adalimumab.

Foram observados aumentos clinicamente significativos (melhoria) em relação aos valores iniciais na velocidade de crescimento nos grupos tratados com adalimumab, e foram observados aumentos clinicamente significativos (melhoria) em relação aos valores iniciais no índice de massa corporal em indivíduos a receberem uma dose de manutenção elevada de, no máximo, 40 mg (0,6 mg/kg) semanalmente.

### *Uveíte pediátrica*

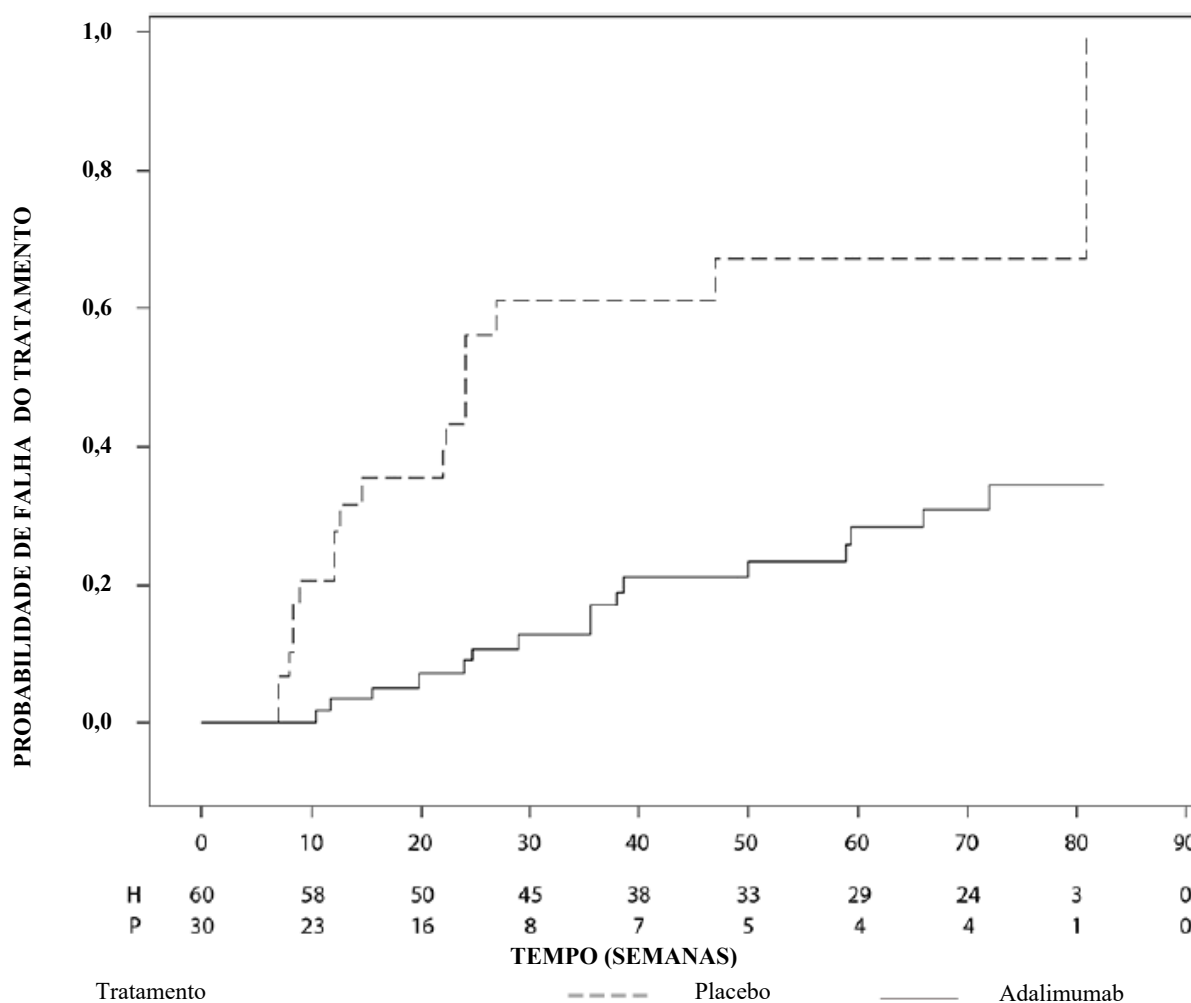
A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo aleatorizado, controlado, em dupla ocultação, realizado em 90 doentes pediátricos com idade desde os 2 a < 18 anos com uveíte anterior não infecciosa associada a AIJ ativa, que eram refratários a, pelo menos, 12 semanas de tratamento com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

O parâmetro de avaliação 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 de comorbilidades oculares, utilização não permitida de medicações concomitantes 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 2,  $p < 0,0001$  do teste de *log-rank*). O tempo mediano até falha do tratamento foi de 24,1 semanas em indivíduos tratados com placebo, ao passo que tempo mediano até falha do tratamento em indivíduos tratados com adalimumab não foi calculável, uma vez que menos de metade destes indivíduos tiveram falha do tratamento. O adalimumab reduziu significativamente o risco de falha do tratamento em 75% relativamente ao placebo, conforme demonstrado pela razão de riscos (RR = 0,25 [IC 95%: 0,12; 0,49]).

**Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier resumindo o tempo até falha do tratamento no estudo da uveíte pediátrica**



Nota: P = Placebo (número em risco); H = adalimumab (número em risco).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção e distribuição

Após a administração de 24 mg/m<sup>2</sup> (máximo de 40 mg) por via subcutânea, em semanas alternadas, em doentes com artrite idiopática juvenil (AIJ) poliarticular com idade entre os 4 e os 17 anos, as concentrações séricas médias de vale no estado equilíbrio do adalimumab (valores medidos da Semana 20 à 48) foram de 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) com adalimumab sem metotrexato concomitante e de 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) com metotrexato concomitante.

Em doentes com AIJ poliarticular com 2 a menos de 4 anos de idade ou com mais de 4 anos de idade e com peso < 15 kg que receberam 24 mg/m<sup>2</sup> de adalimumab, as concentrações séricas médias de



adalimumab na região vale da curva no estado estacionário foram de  $6,0 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$  (101% CV) com adalimumab sem metotrexato concomitante e de  $7,9 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$  (71,2% CV) com metotrexato concomitante.

Após a administração de  $24 \text{ mg/m}^2$  (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 de adalimumab na região vale da curva no estado estacionário (valores medidos na Semana 24) foram de  $8,8 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$  com adalimumab sem metotrexato concomitante e de  $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$  com metotrexato concomitante.

Após a administração de  $0,8 \text{ mg/kg}$  (máximo de 40 mg) por via subcutânea, em semanas alternadas, em doentes pediátricos com psoríase em placas crônica, a média  $\pm$  DP da concentração de vale adalimumab foi de aproximadamente  $7,4 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$  (79% CV).

A exposição a adalimumab em doentes pediátricos com HS foi predita utilizando simulação e modelos de farmacocinética populacional com base 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 HS é de 40 mg em semanas alternadas. Uma vez que a exposição a adalimumab pode ser afetada pelo peso corporal, os adolescentes com peso corporal mais elevado e resposta inadequada podem beneficiar de receber a 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 em fase aberta foi de 160/80 mg ou de 80/40 mg nas Semanas 0 e 2, respetivamente, dependendo do limiar do peso corporal de 40 kg. Na Semana 4, os doentes foram aleatorizados 1:1 para dose padrão (40/20 mg em semanas alternadas) ou dose baixa (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 vale de adalimumab atingidas na Semana 4 foi de  $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$  para doentes com  $\geq 40 \text{ kg}$  (160/80 mg) e de  $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$  para doentes com  $< 40 \text{ kg}$  (80/40 mg).

Nos doentes que mantiveram a terapêutica randomizada, a média ( $\pm$ DP) das concentrações de vale de adalimumab na Semana 52 foi de  $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$  para o grupo da dose padrão e de  $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$  para o grupo da dose baixa. 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 em semanas alternadas para regime semanal, a média ( $\pm$ DP) das concentrações séricas de adalimumab na Semana 52 foram de  $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/ml}$  (40/20 mg, semanalmente) e de  $6,7 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$  (20/10 mg, semanalmente).

Após a administração subcutânea da dose baseada no peso corporal de  $0,6 \text{ mg/kg}$  (máximo de 40 mg) em semanas alternadas a doentes pediátricos com colite ulcerosa, a média da concentração sérica de adalimumab na região de vale da curva em estado estacionário foi de  $5,01 \pm 3,28 \mu\text{g/ml}$  na Semana 52. Para os doentes que receberam  $0,6 \text{ mg/kg}$  (máximo de 40 mg) semanalmente, a média ( $\pm$  DP) da concentração sérica de adalimumab na região de vale da curva em estado estacionário foi de  $15,7 \pm 5,60 \mu\text{g/ml}$  na Semana 52.

A exposição a adalimumab em doentes pediátricos com uveíte foi predita utilizando simulação e modelos farmacocinéticos e de simulação na população com base 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 com  $< 6$  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 exposição-resposta na população pediátrica

Com base nos dados obtidos dos ensaios clínicos efetuados em doentes com AIJ (AIJ poliarticular e artrite relacionada com entesite), foi estabelecida uma relação exposição-resposta entre as

concentrações plasmáticas e a resposta Ped ACR 50. A concentração plasmática aparente de adalimumab que produz metade da probabilidade máxima de resposta Ped ACR 50 (EC50) foi de 3 µg/ml (IC 95%: 1-6 µg/ml).

As relações exposição-resposta entre a concentração de adalimumab e a eficácia em doentes pediátricos com psoríase em placas crónica grave foram estabelecidas para PASI 75 e PGA “limpo” ou “mínimo”, respetivamente. O PASI 75 e PGA “limpo” ou “mínimo” aumentaram com o aumento das concentrações de adalimumab, ambos com uma EC50 aparente semelhante de aproximadamente 4,5 µg/ml (IC 95% 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 do adalimumab foram lentas, sendo os picos das concentrações séricas atingidos cerca de 5 dias após a administração. A biodisponibilidade absoluta média do adalimumab foi de 64%, calculada a partir de três estudos após uma dose única subcutânea de 40 mg. Após a administração de doses intravenosas únicas compreendidas entre 0,25 mg/kg e 10 mg/kg, as concentrações foram proporcionais à dose. Após doses de 0,5 mg/kg (~ 40 mg) as depurações variaram entre 11 ml/hora 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% e 96% das 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 no estado equilíbrio foram de aproximadamente 5 µg/ml (sem administração concomitante de metotrexato) e de 8 µg/ml a 9 µg/ml (com administração concomitante de metotrexato), respetivamente. Os níveis séricos de vale de adalimumab no estado equilíbrio 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, a média da concentração de vale no estado de equilíbrio foi de 5 µg/ml durante o tratamento com adalimumab 40 mg em semanas alternadas em monoterapia.

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

Em doentes com doença de Crohn, a dose de carga de 80 mg de adalimumab na Semana 0 seguida de 40 mg de adalimumab na Semana 2 atinge uma concentração sérica de vale 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 na Semana 2 atinge uma concentração sérica de vale de adalimumab de aproximadamente 12 µg/ml durante o período de indução. Observaram-se níveis médios de vale no estado 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 de carga de 80 mg de adalimumab na Semana 0, seguida de 40 mg de adalimumab em semanas alternadas começando na Semana 1, resultou concentrações médias em estado equilíbrio de aproximadamente 8 µg/ml a 10 µg/ml.

A farmacocinética populacional e a modelação e simulação farmacocinética/farmacodinâmica previram uma 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 AR, HS, CU, DC ou psoríase, doentes adolescentes com HS e doentes pediátricos com  $\geq 40$  kg com DC e CU).

## Eliminação

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

## Compromisso renal ou hepático

O adalimumab não foi estudado em doentes com compromisso renal ou hepático.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Com base nos estudos de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade, dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano.

Foi efetuado um estudo de toxicidade do desenvolvimento embriofetal/desenvolvimento perinatal em macacos cynomolgus com doses de 0 mg/kg, 30 mg/kg e 100 mg/kg (9-17 macacos/grupo) e não revelou qualquer evidência de lesão fetal resultante de adalimumab. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade, nem uma avaliação 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 neutralizantes em roedores.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

L-histidina  
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado  
Sacarose  
Edetato dissódico di-hidratado  
L-metionina  
Polissorbato 80  
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 embalagem exterior para proteger da luz.

Um único frasco para injetáveis de Amsparity pode ser conservado durante um período de 30 dias até uma temperatura máxima de 30°C. O frasco tem de ser protegido da luz e eliminado se não for utilizado dentro do período de 30 dias.

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

Amsparity 40 mg solução injetável em frasco para injetáveis (vidro tipo I) para dose única, fechado com rolha de borracha, anel protetor de alumínio e selo *flip-off*.

1 embalagem com 2 caixas contendo cada uma:

1 frasco para injetáveis (0,8 ml de solução estéril), 1 seringa esterilizada vazia, 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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

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

EU/1/19/01415/002

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

Data da primeira autorização: 13 de fevereiro de 2020

## **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

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

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Amsparity 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia

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

Amsparity 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.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida, incolor a castanho muito claro.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide

Amsparity 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 metotrexato.
- no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em adultos não previamente tratados com metotrexato.

Amsparity pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância a 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*

Amsparity em associação com metotrexato está indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa, em doentes a partir dos 2 anos de idade, que tiveram uma resposta inadequada a um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). Amsparity pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância a 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.

### *Artrite relacionada com entesite*

Amsparity 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)*

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

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

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

## Artrite psoriática

Amsparity está indicado no tratamento da artrite psoriática ativa e progressiva em 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

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

### Psoríase pediátrica em placas

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

## Hidradenite supurativa

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

### Doença de Crohn

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

### Doença de Crohn pediátrica

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

### Colite ulcerosa

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

### Colite ulcerosa pediátrica

Amsparity está indicado no tratamento da colite ulcerosa ativa moderada a grave, em doentes pediátricos (a partir dos 6 anos de idade) que tiveram uma resposta inadequada à terapêutica convencional, incluindo corticosteroides e/ou 6-mercaptopurina (6-MP) ou azatioprina (AZA), ou que são intolerantes ou têm contraindicações médicas para essas terapêuticas.

### Uveíte

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

### Uveíte pediátrica

Amsparity está indicado no tratamento da uveíte pediátrica anterior não infecciosa, 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 Amsparity deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas experientes no diagnóstico e tratamento das patologias para as quais Amsparity está indicado. Recomenda-se que os oftalmologistas consultem um especialista apropriado, antes de iniciar o tratamento com Amsparity (ver secção 4.4). Os doentes tratados com Amsparity devem receber o cartão de segurança do doente.

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

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

## Posologia

### *Artrite reumatoide*

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

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

Em monoterapia, alguns doentes que apresentaram uma resposta diminuída com Amsparity 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.

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

### Interrupção de 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 de dose.

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

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

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

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

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



Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

#### *Hidradenite supurativa*

A dose inicial recomendada de Amsparity 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 Amsparity 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 Amsparity.

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, Amsparity 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas pode ser reintroduzido (ver secção 5.1).

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

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

#### *Doença de Crohn*

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

Após o tratamento de indução, a dose recomendada é de 40 mg em semanas alternadas por injeção subcutânea. Se um doente suspender Amsparity e se houver recorrência dos sinais e sintomas da doença, Amsparity 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 40 mg de Amsparity em semanas alternadas, podem beneficiar com um aumento da dose para 40 mg de Amsparity 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.

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

### *Colite ulcerosa*

A dose de indução recomendada de Amsparity 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 40 mg de Amsparity em semanas alternadas, podem beneficiar com um aumento da dose para 40 mg de Amsparity 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 Amsparity não deve ser continuado em doentes que não responderam dentro deste período de tempo.

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

### *Uveíte*

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

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

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não é necessário efetuar ajustes posológicos.

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

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

#### *População pediátrica*

#### *Artrite idiopática juvenil*

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

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

**Tabela 1. Dose de Amsparity em doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular**

<b>Peso do doente</b>	<b>Regime posológico</b>
10 kg até < 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 responderam dentro deste período de tempo.

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

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

*Artrite relacionada com entesite*

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

**Tabela 2. Dose de Amsparity em doentes com artrite relacionada com entesite**

<b>Peso do doente</b>	<b>Regime posológico</b>
15 kg até < 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.

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

*Artrite psoriática e espondilartrite axial incluindo espondilite anquilosante*

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

*Psoríase pediátrica em placas*

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

**Tabela 3. Dose de Amsparity em doentes pediátricos com psoríase em placas**

<b>Peso do doente</b>	<b>Regime posológico</b>
15 kg até < 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 Amsparity, 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.

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

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

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

A dose recomendada de Amsparity 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 Amsparity 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 Amsparity 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 Amsparity.

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

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

O benefício e risco da continuação do tratamento a longo prazo devem ser avaliados periodicamente (ver dados em adultos na secção 5.1).

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

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

*Doença de Crohn pediátrica*

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

**Tabela 4. Dose de Amsparity em doentes pediátricos com doença de Crohn**

<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 a utilização 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 a utilização de uma dose de indução maior, pode ser usada a seguinte dose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>160 mg na Semana 0 e 80 mg na Semana 2</li> </ul>	40 mg em semanas alternadas

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

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

A terapêutica continuada deve ser cuidadosamente reconsiderada nos doentes que não responderam até à Semana 12.

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

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

#### *Colite ulcerosa pediátrica*

A dose recomendada de Amsparity em doentes com colite ulcerosa, com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos, é baseada no peso corporal (Tabela 5). Amsparity é administrado por injeção subcutânea.

**Tabela 5. Dose de Amsparity em doentes pediátricos com colite ulcerosa**

<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>80 mg na Semana 0 (administrada em duas injeções de 40 mg num dia) e</li> <li>40 mg na Semana 2 (administrada numa injeção de 40 mg)</li> </ul>	40 mg em semanas alternadas
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>80 mg na Semana 2 (administrada em duas injeções de 40 mg num dia)</li> </ul>	80 mg em semanas alternadas

\* Os doentes pediátricos que completam 18 anos de idade durante o tratamento com Amsparity devem continuar com a dose de manutenção prescrita.

Uma terapêutica continuada para além das 8 semanas deve ser cuidadosamente considerada nos doentes que não apresentam sinais de resposta neste período de tempo.

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

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

#### *Uveíte pediátrica*

A dose recomendada de Amsparity em doentes com uveíte pediátrica, a partir dos 2 anos de idade, é baseada no peso corporal (Tabela 6). Amsparity é administrado por injeção subcutânea.

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

**Tabela 6. Dose de Amsparity em doentes pediátricos com uveíte**

<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 Amsparity, pode ser administrada uma dose de carga de 40 mg em doentes com < 30 kg ou de 80 mg em doentes com ≥ 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 Amsparity 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).

Amsparity pode estar disponível em outras dosagens e/ou apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

#### Modo de administração

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

Amsparity está disponível em outras dosagens e apresentações.

### **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, sepsis e infeções oportunistas (ver secção 4.4).

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

## 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

### Rastreabilidade

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

### Infeções

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

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

Os doentes que desenvolvam uma nova infeção no decurso do tratamento com Amsparity, devem ser cuidadosamente monitorizados e submetidos a uma avaliação completa do diagnóstico. A administração de Amsparity deve ser interrompida se um doente desenvolver uma nova infeção grave ou sepsis, e deve ser iniciada uma terapêutica antimicrobiana ou antifúngica apropriada até controlo da infeção. Os médicos devem ter precaução quando consideram o uso de Amsparity 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 sepsis, devido a infeções bacterianas, micobacterianas, fúngicas, parasitárias e virais invasivas, ou outras infeções oportunistas, tais como listeriose, legionelose e pneumocistose, em doentes tratados com adalimumab.

Outras infeções graves observadas em ensaios clínicos incluem pneumonia, pielonefrite, artrite séptica e septicemia. Foram notificadas hospitalizações ou casos fatais associados 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 Amsparity, todos os doentes têm de 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 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 pode iniciar a terapêutica com Amsparity em caso de diagnóstico de tuberculose ativa (*ver secção 4.3*).

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

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

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

A utilização de um tratamento profilático da tuberculose deve também ser considerada, antes do início do tratamento com Amsparity, 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, nos quais não pode ser confirmado um adequado curso de tratamento.

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

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

#### *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.

Em 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 sistêmicas graves, com ou sem choque concomitante, deve suspeitar-se de uma infeção fúngica invasiva e a administração de Amsparity 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 no tratamento de doentes com infeção fúngica invasiva.

#### Reativação da hepatite B

Ocorreu reativação de hepatite B nos doentes tratados com um antagonista TNF, incluindo o adalimumab, e que são portadores crónicos deste vírus (por ex., antígeno de superfície positivo). Alguns casos foram fatais. Antes do início do tratamento com Amsparity, os doentes devem ser avaliados para uma possível infeção de VHB. 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 VHB que requerem tratamento com Amsparity devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de uma infeção VHB ativa durante o tratamento e alguns meses depois de terminada a terapêutica. Não estão disponíveis dados adequados relativos ao tratamento de doentes portadores de VHB com terapêutica antiviral em associação com antagonistas TNF, na prevenção de reativação de VHB. Em doentes que desenvolvem reativação de VHB, Amsparity deve ser suspenso e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral eficaz com tratamento de suporte adequado.



## Efeitos neurológicos

Os antagonistas TNF, incluindo o 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 Amsparity em doentes com patologias desmielinizantes do sistema nervoso central ou periférico preexistentes ou de início recente; a descontinuação da terapêutica com Amsparity 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 Amsparity e regularmente durante o tratamento, para avaliação de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central preexistentes ou em desenvolvimento.

## Reações alérgicas

No decurso dos ensaios clínicos foram raras as reações alérgicas graves associadas a adalimumab. No decurso dos ensaios clínicos foram pouco frequentes os casos de reações alérgicas não graves associadas a adalimumab. Foram notificados casos de reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, associadas à administração de adalimumab. Caso se verifique uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave, deve suspender-se imediatamente a administração de Amsparity 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 T efetores, B, células NK, monócitos/macrófagos e neutrófilos.

## Doenças malignas e doenças linfoproliferativas

Em partes controladas de ensaios clínicos de antagonistas TNF, foram observados mais casos de doenças malignas, incluindo linfoma, 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 doenças malignas em doentes tratados com um antagonista TNF.

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

Após a comercialização, foram notificados casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T (LHET) em doentes tratados com adalimumab. Este tipo raro de linfoma de células T tem uma progressão muito agressiva e é geralmente fatal. Alguns destes linfomas hepatoesplénicos de células 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 células T em doentes que receberam tratamento com Amsparity não pode ser excluído (ver secção 4.8).

Não foram efetuados estudos em doentes com história de doenças malignas ou nos quais o tratamento com adalimumab foi continuado após o desenvolvimento de doenças malignas. Deste modo deve-se exercer 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 cancro da pele não-melanoma, antes e durante o tratamento com Amsparity. Melanoma e carcinoma de células de Merkel foram também notificadas em doentes tratados com antagonistas TNF, incluindo adalimumab (ver secção 4.8).

Num ensaio clínico exploratório realizado para avaliar a utilização de outro antagonista TNF, o infliximab, em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) 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 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 biópsias, de acordo com as recomendações locais.

### Reações hematológicas

Foram notificados casos raros de pancitopenia, incluindo anemia aplásica com antagonistas TNF. Acontecimentos adversos do sistema hematológico, incluindo citopenia clinicamente significativa (por ex., trombocitopenia, leucopenia) foram notificados com o adalimumab. Todos os doentes devem ser aconselhados a consultar de imediato o médico, caso desenvolvam sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas (por ex., febre persistente, equimoses, hemorragia, palidez) durante a terapêutica com Amsparity. A descontinuação da terapêutica com Amsparity 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 polissacárida 23-valente 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* a 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 também notificados casos de agravamento de insuficiência cardíaca congestiva em doentes tratados com adalimumab. Amsparity deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca ligeira (classe I/II da NYHA). Amsparity está contraindicado na insuficiência cardíaca moderada a grave (ver secção 4.3). O tratamento com Amsparity tem de ser interrompido em doentes que desenvolvam novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.

### Processos autoimunes

O tratamento com Amsparity 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 Amsparity se um doente apresentar sintomas sugestivos de uma síndrome do tipo lúpus e se for positivo para anticorpos contra a cadeia dupla ADN, após tratamento com Amsparity (ver secção 4.8).

### Administração concomitante de DMARDs biológicos ou antagonistas TNF

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

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

### Cirurgia

A experiência existente, em termos de segurança de intervenções cirúrgicas em doentes tratados com adalimumab, é limitada. A semivida longa de adalimumab deve ser tida em consideração se for planeada uma intervenção cirúrgica. Um doente que requeira cirurgia durante o tratamento com Amsparity deve ser cuidadosamente monitorizado para infeções e devem ser tomadas medidas 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 o 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 ter-se particular atenção ao risco de infeções.

### População pediátrica

Ver acima “Vacinação”.

### Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento 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**

O 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 inferior quando o adalimumab foi administrado com metotrexato relativamente à utilização em monoterapia. A administração de adalimumab sem metotrexato resultou numa formação aumentada de anticorpos, depuração aumentada e eficácia reduzida de adalimumab (ver secção 5.1).

Não se recomenda a associação de Amsparity e anacinra (ver secção 4.4 “Administração concomitante de DMARDs biológicos ou antagonistas TNF”).

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

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

### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar 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 Amsparity.

### 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.

Num coorte prospetivo, 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 de 5/74 (6,8%) nas mulheres com AR não tratadas (*odds ratio* [OR] não ajustada: 1,31, IC 95% 0,38-4,52) e de 16/152 (10,5%) nas mulheres com DC tratadas com adalimumab e de 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 doença 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 estão disponíveis dados pré-clínicos sobre a toxicidade pós-natal de adalimumab (ver secção 5.3).

Devido à sua inibição TNF $\alpha$ , a administração de adalimumab durante a gravidez pode afetar as respostas imunitárias normais no recém-nascido. O adalimumab apenas deve ser utilizado na gravidez se for estritamente necessário.

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 infecção. Não se recomenda a administração de vacinas vivas (p. ex., vacina da BCG) a crianças com exposição *intrauterina* a 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 com concentrações muito baixas, com a presença de adalimumab no leite humano com 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, Amsparity pode ser usado durante a amamentação.

#### Fertilidade

Não estão disponíveis dados pré-clínicos sobre os efeitos de adalimumab na fertilidade.

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

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

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

O adalimumab foi estudado em 9.506 doentes no âmbito de ensaios principais controlados e de fase aberta até 60 meses ou mais. Estes ensaios incluíram doentes com artrite reumatoide de curta evolução e com doença de evolução prolongada, artrite idiopática juvenil (artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite), bem como doentes com espondilartrite axial [espondilite anquilosante (EA) 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 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 estudos principais 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 tumefação), cefaleias e dor musculoesquelética.

Foram notificadas reações adversas graves com adalimumab. Os antagonistas TNF, tais como o adalimumab, atuam no sistema imunitário e a sua utilização pode afetar os mecanismos de defesa do organismo contra infeções e cancro.

Durante o tratamento com adalimumab foram também notificadas infeções fatais e potencialmente fatais (incluindo sepsis, infeções oportunistas e TB), reativação de VHB e várias doenças malignas (incluindo leucemia, linfoma e LHET).

Foram também notificadas reações graves hematológicas, neurológicas e autoimunes, incluindo casos raros de pancitopenia, anemia aplásica, 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.

### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas baseadas na experiência em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização e são indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência na Tabela 7 abaixo : muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. Foi incluída a frequência mais elevada observada nas várias indicações. Caso estejam disponíveis informações adicionais nas secções 4.3, 4.4 e 4.8 aparece um asterisco (\*) na coluna das CSO.

**Tabela 7. Efeitos indesejáveis**

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
Infeções e infestações*	Muito frequentes	Infeções do trato respiratório (incluindo infeção do trato respiratório superior e inferior, pneumonia, sinusite, faringite, nasofaringite e pneumonia por herpes vírus)
	Frequentes	Infeções sistémicas (incluindo sepsis, candidíase e influenza), infeções intestinais (incluindo gastroenterite viral), infeções da pele e tecidos moles (incluindo paroníquia, celulite, impetigo, fasciite necrosante e herpes zóster), infeções auriculares, infeções orais (incluindo herpes simplex, herpes oral e infeções odontológicas), infeções do sistema reprodutor (incluindo infeção 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, histoplasmose e infeção pelo complexo <i>Mycobacterium avium</i> ), infeções bacterianas, infeções oculares, diverticulite <sup>1</sup>

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)*	Frequentes	Cancro de pele excluindo melanoma (incluindo carcinoma basocelular e carcinoma epidermoide), neoplasias benignas
	Pouco frequentes	Linfoma**, neoplasias dos órgãos sólidos (incluindo cancro da mama, neoplasias do pulmão e tiroide), melanoma**
	Raras	Leucemia <sup>1</sup>
	Desconhecido	Linfoma hepatoesplênico de células T <sup>1</sup> , carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendócrino da pele) <sup>1</sup> , sarcoma de Kaposi
Doenças do sangue e do sistema linfático*	Muito frequentes	Leucopenia (incluindo neutropenia e agranulocitose), anemia
	Frequentes	Leucocitose, trombocitopenia
	Pouco frequentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	Pancitopenia
Doenças do sistema imunitário*	Frequentes	Hipersensibilidade, alergias (incluindo alergia sazonal)
	Pouco frequentes	Sarcoidose <sup>1</sup> vasculite
	Raras	Anafilaxia <sup>1</sup>
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Aumento dos lípidos
	Frequentes	Hipocaliemia, aumento do ácido úrico, nível de sódio anormal, hipocalcemia, hiperglicemia, hipofosfatemia, desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Alterações do humor (incluindo depressão), ansiedade, insónia

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
Doenças do sistema nervoso*	Muito frequentes	Cefaleias
	Frequentes	Parestesias (incluindo hipestesia), enxaqueca, compressão de raiz nervosa
	Pouco frequentes	Acidente cerebrovascular <sup>1</sup> , tremores, neuropatia
	Raras	Esclerose múltipla, doenças desmielinizantes (p. ex., nevrite ótica, síndrome de Guillain-Barré) <sup>1</sup>
Afeções oculares	Frequentes	Compromisso da visão, conjuntivite, blefarite, tumefação dos olhos
	Pouco frequentes	Diplopia
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Vertigens
	Pouco frequentes	Surdez, acúfenos
Cardiopatias*	Frequentes	Taquicardia
	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio <sup>1</sup> , arritmia, insuficiência cardíaca congestiva
	Raras	Paragem cardíaca
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão, afrontamentos, hematoma
	Pouco frequentes	Aneurisma da aorta, oclusão vascular arterial, tromboflebite



<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino*	Frequentes	Asma, dispneia, tosse
	Pouco frequentes	Embolia pulmonar <sup>1</sup> , doença pulmonar intersticial, doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumonite, efusão pleural <sup>1</sup>
	Raras	Fibrose pulmonar <sup>1</sup>
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Dor abdominal, náuseas e vômitos
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, doença de refluxo gastroesofágico, síndrome de Sjögren
	Pouco frequentes	Pancreatite, disfagia, edema da face
	Raras	Perfuração intestinal <sup>1</sup>
Afeções hepatobiliares*	Muito frequentes	Aumento de enzimas hepáticas
	Pouco frequentes	Colecistite e colelitíase, esteatose hepática, aumento da bilirrubina
	Raras	Hepatite, reativação da hepatite B <sup>1</sup> hepatite autoimune <sup>1</sup>
	Desconhecido	Insuficiência hepática <sup>1</sup>

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea (incluindo erupção esfoliativa)
	Frequentes	Íncio ou agravamento da psoríase (incluindo psoríase pustular palmoplantar) <sup>1</sup> , urticária, equimoses (incluindo púrpura), dermatite (incluindo eczema), onicoclasia, hiperidrose, alopecia <sup>1</sup> , prurido
	Pouco frequentes	Suores noturnos, cicatriz
	Raras	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>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor musculoesquelética
	Frequentes	Espasmo muscular (incluindo nível sérico da creatinafosfoquinase aumentado)
	Pouco frequentes	Rabdomiólise, lúpus eritematoso sistémico
	Raras	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 da injeção)
	Frequentes	Dor torácica, edema, febre <sup>1</sup>
	Pouco frequentes	Inflamação

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Exames complementares de diagnóstico*	Frequentes	Alterações da coagulação e hemorragia (incluindo prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada), teste positivo para autoanticorpos (incluindo anticorpos contra a cadeia dupla de ADN), nível sérico da desidrogenase láctica sérica
	Desconhecido	Aumento de peso <sup>2</sup>
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	Alteração da cicatrização

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

\*\* incluindo estudos de extensão em fase aberta

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

<sup>2</sup> A alteração média de peso em relação à avaliação inicial para o adalimumab variou entre 0,3 kg e 1,0 kg nas indicações para adultos, em comparação com (negativo) -0,4 kg a 0,4 kg para o placebo, durante um período de tratamento de 4-6 meses. Foi também observado um aumento de peso de 5-6 kg em estudos de extensão a longo prazo com exposições médias de aproximadamente 1-2 anos sem grupo de controlo, particularmente em doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa. O mecanismo subjacente a este efeito não é claro, mas pode estar associado ao efeito anti-inflamatório do adalimumab

#### 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 de 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 tumefação) em relação a 7,2% dos doentes que receberam placebo ou controlo ativo. As reações no local da injeção, de uma forma geral, não justificaram a suspensão do medicamento.

##### *Infeções*

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

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

Em estudos controlados e de fase aberta com adalimumab, em adultos e crianças foram notificadas infeções graves (incluindo infeções fatais, as quais ocorreram raramente), que incluíram casos de tuberculose (incluindo localizações miliares e extrapulmonares) e infeções oportunistas invasivas (por

ex., histoplasmose disseminada ou extrapulmonar, blastomicose, coccidiodomicose, 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.

### *Doenças malignas e doenças linfoproliferativas*

Não se observaram doenças malignas 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 doenças malignas 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 doenças malignas em 77 doentes pediátricos com uma exposição de 80 doentes-ano durante um ensaio clínico de adalimumab em doentes pediátricos com psoríase crónica em placas. Não se observaram doenças malignas em 93 doentes pediátricos com uma exposição de 65,3 doentes-ano durante um ensaio clínico de adalimumab em doentes pediátricos com colite ulcerosa. Não se observaram doenças malignas 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 com adalimumab em adultos 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 doenças malignas, para além de linfoma e cancro da pele não-melanoma numa taxa (intervalo de confiança de 95%) de 6,8 (4,4; 10,5) por 1.000 doentes-ano entre os 5.291 doentes tratados com adalimumab versus uma taxa de 6,3 (3,4; 11,8) por 1.000 doentes-ano entre os 3.444 doentes tratados com controlo (a duração mediana do tratamento foi 4,0 meses para adalimumab e de 3,8 meses para os doentes do grupo controlo). A taxa (intervalo de confiança de 95%) observada de cancro da pele não-melanoma foi de 8,8 (6,0; 13,0) por 1.000 doentes-ano em doentes tratados com adalimumab e de 3,2 (1,3; 7,6) por 1.000 doentes-ano em doentes controlo. Destes cancros de pele, ocorreram carcinomas de células escamosas com uma taxa (intervalo de confiança de 95%) de 2,7 (1,4; 5,4) por 1.000 doentes-ano em doentes tratados com adalimumab e de 0,6 (0,1; 4,5) por 1.000 doentes-ano em doentes controlo. A taxa (intervalo de confiança de 95%) de linfomas foi de 0,7 (0,2; 2,7) por 1.000 doentes-ano em doentes tratados com adalimumab e de 0,6 (0,1; 4,5) por 1.000 doentes-ano em doentes controlo.

Quando associados estes ensaios controlados com os estudos de extensão de fase aberta a decorrerem e completados com uma mediana de duração de aproximadamente 3,3 anos, incluindo 6.427 doentes e mais de 26.439 doentes-ano de terapêutica, a taxa observada de doenças malignas, para além de linfoma e cancro da pele não-melanoma, é de aproximadamente 8,5 por 1.000 doentes-ano. A taxa observada de cancro da pele 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 desde janeiro de 2003 a dezembro de 2010, predominantemente em doentes com artrite reumatoide, a taxa notificada de doenças malignas é de aproximadamente 2,7 por 1.000 doentes-ano de tratamento. As taxas notificadas de cancro da pele não-melanoma e linfomas são de aproximadamente 0,2 e 0,3 por 1.000 doentes-ano de tratamento, respetivamente (ver secção 4.4).

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

### *Autoanticorpos*

Foram analisadas 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 na artrite reumatoide e artrite psoriática

desenvolveram pela primeira vez sinais clínicos sugestivos de uma síndrome tipo lúpus. O estado dos doentes melhorou após a suspensão da terapêutica. Nenhum doente desenvolveu nefrite lúpica ou sintomas a nível do sistema nervoso central.

### *Efeitos hepatobiliares*

Nos ensaios clínicos de Fase 3 controlados de adalimumab em doentes com artrite reumatoide (AR) e artrite psoriática, com um período de controlo compreendido entre 4 e 104 semanas, os aumentos de ALT  $\geq 3$  x 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 poliarticular dos 4 a 17 anos de idade e com artrite relacionada com entesite dos 6 a 17 anos de idade, os aumentos de ALT  $\geq 3$  x 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 o metotrexato. Nos ensaios clínicos de Fase 3 de adalimumab, não se registaram casos de aumento de ALT  $\geq 3$  x LNS em doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular com idades compreendidas entre os 2 a < 4 anos de idade.

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  $\geq 3$  x LNS 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  $\geq 3$  x LNS ocorreram em 2,6% (5/192) dos doentes, dos quais 4 receberam medicação imunossupressora concomitante no início do tratamento.

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

No ensaio clínicos de Fase 3 de adalimumab em doentes pediátricos com psoríase em placas, não se registaram aumentos de ALT  $\geq 3$  x LNS.

Nos ensaios clínicos controlados de adalimumab (doses iniciais de 160 mg na Semana 0 e 80 mg na Semana 2, seguido de 40 mg por semana começando na Semana 4), em doentes com hidradenite supurativa com um período de controlo compreendido entre 12 e 16 semanas, os aumentos da ALT  $\geq 3$  x 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, seguidas de 40 mg em semanas alternadas a partir da Semana 1) em doentes adultos com uveíte até 80 semanas, com uma exposição mediana de 166,5 dias e de 105,0 dias em doentes tratados com adalimumab e doentes tratados com controlo, respetivamente, os aumentos de ALT  $\geq 3$  x LNS ocorreram em 2,4% dos doentes tratados com adalimumab e em 2,4% dos doentes tratados com controlo.

No ensaio clínico controlado de Fase 3 de adalimumab em doentes com colite ulcerosa pediátrica (N = 93) que avaliou a eficácia e segurança de uma dose de manutenção de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) em semanas alternadas (N = 31) e uma dose de manutenção de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) todas as semanas (N = 32) após a dose de indução ajustada ao peso corporal de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0 e na Semana 1 e de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2 (N = 63) ou uma dose de indução de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0, placebo na Semana 1 e de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2 (N = 30), ocorreram aumentos da ALT  $\geq 3$  x LNS em 1,1% (1/93) dos doentes.

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 notificados em fase de pós comercialização, casos de insuficiência hepática e afeções hepáticas menos graves que podem preceder a insuficiência hepática, tal como hepatite, incluindo hepatite autoimune, em doentes tratados com adalimumab.

#### Tratamento concomitante com azatioprina/6-mercaptopurina

Em ensaios clínicos realizados em adultos com doença de Crohn, com a administração concomitante de adalimumab e azatioprina/6-mercaptopurina, foram observados acontecimentos adversos com uma maior incidência de doenças malignas 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. Pedem-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

### **4.9 Sobredosagem**

No decurso dos ensaios clínicos não se observou toxicidade limitativa das doses. O nível posológico mais alto avaliado correspondeu a doses intravenosas múltiplas de 10 mg/kg, o 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

Amsparity 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

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

O 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, and ICAM-1 com uma IC<sub>50</sub> 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 velocidade de sedimentação (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 tecidual 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*

O adalimumab foi avaliado em mais de 3.000 doentes com artrite reumatoide que participaram em todos os ensaios clínicos. A eficácia e segurança de adalimumab foram avaliadas em cinco estudos aleatorizados com dupla ocultação, bem controlados. Alguns doentes foram tratados durante um período até 120 meses.

O estudo AR I avaliou 271 doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave, com idade  $\geq 18$  anos, em que uma terapêutica com, pelo menos, um medicamento antirreumático modificador da doença não foi bem sucedida, em que eficácia de metotrexato em doses semanais de 12,5 mg a 25 mg (10 mg em caso de intolerância ao metotrexato) foi insuficiente e em que a dose semanal de metotrexato de 10 mg a 25 mg permaneceu constante por semana. 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 a terapêutica com, pelo menos, um medicamento antirreumático modificador da doença não foi bem sucedida. Foram administradas doses de 20 mg 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 mg 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 nas restantes semanas. Após completarem as primeiras 52 semanas, 457 doentes foram incluídos numa extensão de fase aberta, nas 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, leflunomida, 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 adultos com artrite reumatoide precoce ativa moderada a grave, não tratados previamente com metotrexato (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 das lesões articulares em doentes com artrite reumatoide. Após a conclusão das primeiras 104 semanas, 497 doentes foram incluídos numa extensão de fase aberta aos quais foram administrados 40 mg de adalimumab em semanas alternadas até 10 anos.

O objetivo primário dos estudos AR I, II e III e o objetivo secundário do estudo AR IV consistiam na percentagem de doentes que atingia uma resposta ACR 20 na Semana 24 ou 26. O objetivo 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 objetivo primário adicional na semana 52 de atraso da progressão da doença (avaliado por radiografia). O estudo AR III tinha também um objetivo primário 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 8, apresenta-se um resumo dos resultados obtidos com a dose de 40 mg administrada em semanas alternadas.

**Tabela 8. Respostas ACR nos ensaios controlados por placebo (percentagem de doentes)**

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

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

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

<sup>c</sup> MTX = metotrexato

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

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

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

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

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



No estudo AR V em doentes com artrite reumatoide precoce não tratados previamente com metotrexato, a associação terapêutica adalimumab e metotrexato originou respostas ACR mais rápidas e significativamente superiores do que metotrexato e adalimumab em monoterapia na Semana 52, sendo as respostas mantidas até à Semana 104 (ver Tabela 9).

**Tabela 9. Respostas ACR no Estudo AR V (percentagem de doentes)**

Resposta	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	Valor-p <sup>a</sup>	Valor-p <sup>b</sup>	Valor-p <sup>c</sup>
ACR 20						
Semana 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
Semana 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Semana 52	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
Semana 104	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Semana 52	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
Semana 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

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

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

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

Na extensão em fase aberta 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 (DAS28 [PCR] < 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 ao metotrexato ( $p < 0,001$ ) e a adalimumab em monoterapia ( $p < 0,001$ ) na atividade da doença. A resposta foi similar nos dois braços de monoterapia ( $p = 0,447$ ). Dos 342 doentes incluídos na extensão de fase aberta do estudo, originalmente aleatorizados com adalimumab em monoterapia ou associação terapêutica de adalimumab/metotrexato, 171 doentes completaram 10 anos de tratamento com adalimumab. Entre estes, 109 doentes (63,7%) apresentaram remissão aos 10 anos.

### Resposta radiográfica

No estudo AR III, em que os doentes tratados com adalimumab tinham uma duração média da artrite reumatoide de aproximadamente 11 anos, a lesão estrutural articular foi avaliada radiologicamente e expressa como alteração na Escala Total de Sharp (TSS-*Total Sharp Score*) modificada e respetivos componentes: a escala de erosão e a escala do estreitamento do espaço articular. Doentes tratados com adalimumab/metotrexato demonstraram uma progressão radiográfica significativamente menor do que os doentes tratados apenas com metotrexato aos 6 e 12 meses (ver Tabela 10).

Na extensão de fase aberta do estudo AR III, a redução da taxa de progressão de 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 originalmente tratados com 40 mg de adalimumab 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 10. Alterações médias radiográfica durante 12 meses no estudo AR III**

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

<sup>a</sup> metotrexato

<sup>b</sup> Intervalos de confiança de 95% para as diferenças nas alterações das pontuações entre metotrexato e adalimumab.

<sup>c</sup> Com base em análise de rank

<sup>d</sup> Estreitamento do espaço articular

No estudo AR V, a lesão estrutural articular foi avaliada radiograficamente e expressa como uma alteração na Escala Total de Sharp modificada (ver Tabela 11).

**Tabela 11. Alterações médias radiográfica à semana 52 no estudo AR V**

	MTX n = 257 (intervalo de confiança de 95%)	Adalimumab n = 274 (intervalo de confiança de 95%)	Adalimumab/ MTX n = 268 (intervalo de confiança de 95%)	Valor-p <sup>a</sup>	Valor-p <sup>b</sup>	Valor-p <sup>c</sup>
Escala Total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Escala de erosão	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Escala de	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 com a associação terapêutica adalimumab/metotrexato (63,8% e 61,2%, respetivamente) comparada com metotrexato em monoterapia (37,4% e 33,5%, respetivamente,  $p < 0,001$ ) e com adalimumab em monoterapia (50,7%,  $p < 0,002$  e 44,5%,  $p < 0,001$ , respetivamente).

Na extensão de afse aberta do estudo AR V, a alteração média desde o início do estudo no Ano 10 na Escala Total de Sharp modificada foi de 10,8, 9,2 e 3,9 em doentes originalmente aleatorizados com metotrexato em monoterapia, adalimumab em monoterapia e associação terapêutica adalimumab/metotrexato, respetivamente. As proporções correspondentes de doentes sem progressão radiográfica foram de 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 *Health Assessment Questionnaire* - HAQ) nos

quatro ensaios originais bem controlados e adequados; no estudo AR III, este índice correspondeu a e era um objetivo primário pré-especificado na Semana 52 no estudo AR III. 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 do *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (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 que continuaram o tratamento mantiveram melhoria durante a Semana 520 (120 meses) no tratamento de fase aberta. A melhoria da qualidade de vida foi avaliada até à Semana 156 (36 meses) e a melhoria foi mantida durante este período de tempo.

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

#### *Espondilartrite axial*

#### *Espondilite anquilosante (EA)*

Adalimumab 40 mg em semanas alternadas foi avaliado em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo durante 24 semanas em 393 doentes com espondilite anquilosante ativa (valor médio basal da atividade da doença [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] era de 6,3 em todos os grupos) que apresentaram uma resposta inadequada à terapêutica convencional. Setenta e nove (20,1%) doentes foram tratados concomitantemente com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença e 37 (9,4%) doentes com glucocorticoides. Após o período em dupla ocultação seguiu-se um período de fase aberta durante o qual os doentes receberam adalimumab 40 mg por via subcutânea, em semanas alternadas, por mais 28 semanas. Os doentes ( $n = 215$ , 54,7%) que não atingiram ASAS20 nas Semanas 12, ou 16 ou 20 receberam 40 mg de adalimumab por via subcutânea em semanas alternadas precoce da fase aberta e foram considerados subsequentemente como não respondedores na análise estatística de dupla ocultação.

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

**Tabela 12. Resultados da eficácia no estudo controlado por placebo da EA -Estudo I**  
**Redução de sinais e sintomas**

<b>Resposta</b>	<b>Placebo N = 107</b>	<b>Adalimumab N = 208</b>
ASAS <sup>a</sup> 20		
Semana 2	16%	42%***
Semana 12	21%	58%***
Semana 24	19%	51%***
ASAS 50		
Semana 2	3%	16%***

<b>Resposta</b>	<b>Placebo N = 107</b>	<b>Adalimumab N = 208</b>
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 significativo para  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  para todas as comparações entre adalimumab e placebo nas Semanas 2, 12 e 24

<sup>a</sup> Avaliações 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 SF-36 e no Questionário de Qualidade de Vida de Espondilite Anquilosante (ASQoL-*Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*).

Observaram-se resultados similares (nem todos estatisticamente significativos) no estudo aleatorizado mais pequeno, em dupla ocultação, controlado com placebo de 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 EAax-nr avaliou doentes com EAax-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 fase aberta do tratamento com adalimumab.

#### Estudo I da EAx-nr

No estudo I da EAx-nr, adalimumab 40 mg em semanas alternadas foi avaliado num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo durante 12 semanas em 185 doentes com EAx-nr ativa (os valores médios da atividade da doença [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] eram de 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 para AINEs.

Trinta e três (18%) doentes 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 de fase aberta durante o qual os doentes receberam adalimumab 40 mg por via subcutânea, em semanas alternadas, por mais 144 semanas. Os resultados na Semana 12, mostraram uma melhoria estatisticamente significativa dos sinais e sintomas de EAx-nr ativa em doentes tratados com adalimumab, comparativamente com doentes tratados com placebo (Tabela 13).

**Tabela 13. Resultados da eficácia no Estudo I controlado por placebo na EAx-nr**

<b>Resposta em dupla ocultação 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%*

<b>Resposta em dupla ocultação na Semana 12</b>	<b>Placebo N = 94</b>	<b>Adalimumab N = 91</b>
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> IRMN Articulações sacroilíacas <sup>d,i</sup>	-0,6	-3,2**
SPARCC IRMN Coluna vertebral <sup>d,j</sup>	-0,2	-1,8**

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

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

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

<sup>d</sup> Alteração média relativamente à 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 significativo para  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$ , e  $< 0,05$ , respetivamente, para todas as comparações entre adalimumab e placebo

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

#### Inibição da inflamação

Melhoria significativa dos sinais da inflamação avaliados por PCR - as e ressonância magnética das articulações sacroilíacas e da coluna vertebral foi 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. O adalimumab demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na pontuação total do HAQ-S e na pontuação do componente físico (PCS) do SF-36, desde a avaliação inicial até à Semana 12 comparativamente ao placebo. A melhoria na qualidade de vida relacionada com a saúde e função física foi mantida durante a extensão de fase aberta até à Semana 156.

#### Estudo II da EAx-nr

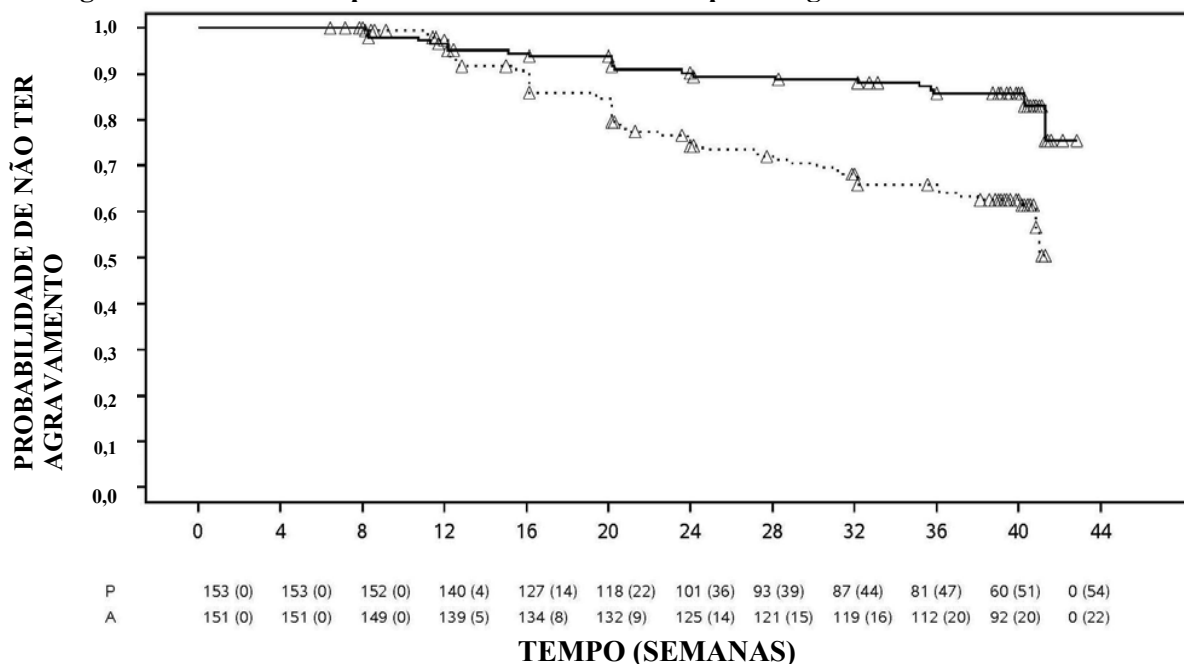
Foram incluídos 673 doentes com EAx-nr ativa [o valor médio inicial da atividade da doença (BASDAI) era de 7,0] que tiveram uma resposta inadequada a  $\geq 2$  AINEs, ou uma intolerância ou uma contraindicação aos AINEs forma incluídos no período de fase aberta do Estudo II da EAx-nr, durante o qual 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 IRMN ou PCR-as elevada. Os doentes que alcançaram uma remissão sustentada durante, pelo menos, 12 semanas (N = 305) (ASDAS  $< 1,3$  nas Semanas 16, 20, 24 e 28) durante o período de fase aberta foram, em seguida, 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 de 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 agravamento no Estudo II na EAx-nr**



Tratamento — — Placebo — Adalimumab Δ Censurado  
 Nota: P = Placebo (número em risco [c/ agravamento]); A = Adalimumab (número em risco [c/ agravamento]).

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

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

**Tabela 14. Resultados da eficácia no período controlado por placebo do Estudo II da EAx-nr**

Resposta em dupla ocultação na Semana 68	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS <sup>a,b</sup> 20	47,1%	70,4%***
ASAS <sup>a,b</sup> 40	45,8%	65,8%***
ASAS <sup>a</sup> Remissão parcial	26,8%	42,1%**
ASDAS <sup>c</sup> Doença inativa	33,3%	57,2%***
Agravamento parcial <sup>d</sup>	64,1%	40,8%***

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

<sup>b</sup> O início do estudo é definido como o início do estudo em fase aberta quando os doentes têm doença ativa.

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

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

\*\*\*, \*\*Estatisticamente significativo para  $p < 0,001$  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 e estudos APs I e II. No estudo APs I com

24 semanas de duração, foram tratados 313 doentes adultos que apresentavam uma resposta inadequada a uma terapêutica anti-inflamatória não esteroide (AINEs) e destes, aproximadamente 50% estavam a receber metotrexato. No estudo APs II com 12 semanas de duração, foram tratados 100 doentes que apresentaram uma resposta inadequada a terapêutica com DMARDs. Após conclusão dos dois estudos, adalimumab 40 mg foi administrado em semanas alternadas, em 383 envolvidos num estudo de extensão de fase aberta

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

**Tabela 15. Respostas ACR em estudos controlados por placebo da artrite psoriática (percentagem de doentes)**

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

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

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

N/A não aplicável

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

Nos estudos na artrite psoriática foram avaliadas as alterações radiográfica. 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 estavam a receber adalimumab em fase aberta. Foi utilizada uma *escala total de Sharp* modificada (mTSS), que incluiu as 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 na mTSS (média ± DP) de  $0,8 \pm 2,5$  no grupo do placebo (na Semana 24) comparativamente a  $0,0 \pm 1,9$  ( $p < 0,001$ ) no grupo do adalimumab (na Semana 48).

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

### *Psoríase*

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas em estudos aleatorizados, com dupla ocultação, em doentes adultos com psoríase crónica em placas [BSA ≥ 10% da ASC e *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) ≥ 12 ou ≥ 10], que foram candidatos a uma terapêutica sistémica ou fototerapia. Setenta e três por cento (73%) dos doentes envolvidos nos estudos I e II da psoríase receberam previamente terapêutica sistémica ou fototerapia. A segurança e a eficácia de adalimumab

foram também avaliadas num estudo aleatorizado em dupla ocultação (Estudo III da psoríase) em doentes adultos com psoríase em placas crónica moderada a grave e psoríase palmar e/ou plantar concomitante, que foram candidatos a uma terapêutica sistémica.

O estudo I da 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 de fase aberta, em semanas alternadas. Os doentes que mantiveram uma resposta  $\geq$  PASI75 na Semana 33 e tinham sido originalmente aleatorizados para 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 de 18,9 e a pontuação *Physician's Global Assessment* (PGA) foi classificado entre “moderada” (53% dos doentes incluídos) e “grave” (41%) e “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 e, 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 de 19,7 e o PGA 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 da psoríase foram elegíveis para inclusão num ensaio de extensão de fase aberta, no qual adalimumab foi administrado durante, pelo menos, 108 semanas adicionais.

Nos estudos I e II da psoríase, o objetivo primário foi a percentagem de doentes que atingiram uma resposta PASI75, desde a avaliação basal e a Semana 16 (ver Tabelas 16 e 17).

**Tabela 16. Estudo I da psoríase (REVEAL) - Resultados da eficácia à semana 16**

	<b>Placebo N = 398 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 814 n (%)</b>
$\geq$ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA: Limpa/quase limpa	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 por centro

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



**Tabela 17. Estudo II da psoríase (CHAMPION) - Resultados da eficácia à semana 16**

	<b>Placebo N = 53 n (%)</b>	<b>MTX N = 110 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 108 n (%)</b>
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a,b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c,d</sup>
PGA: Limpa/ quase limpa	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 da psoríase, 28% dos doentes que tiveram resposta PASI 75 e que foram de novo aleatorizados para placebo na Semana 33 comparativamente a 5% dos que continuaram com adalimumab, p < 0,001, atingiram “perda de resposta adequada” (pontuação PASI após a Semana 33 e na Semana 52 ou antes que resultou numa resposta < PASI 50 em relação à avaliação basal, com um mínimo de 6 pontos de aumento na pontuação PASI em relação à Semana 33). Dos doentes que não tiveram resposta adequada após a nova aleatorização para placebo e que depois foram integrados no ensaio de extensão de fase aberta, 38% (25/66) e 55% (36/66) recuperaram resposta PASI 75 após 12 e 24 semanas do novo tratamento, respetivamente.

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

Um total de 347 doentes respondedores estáveis participaram numa avaliação da suspensão do tratamento e novo tratamento num estudo de extensão de fase aberta. Durante o período de suspensão, os sintomas da psoríase reaparecem com um tempo mediano de recidiva (diminuição para um PGA “moderada” 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 “limpa” ou “quase limpa” 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 ao placebo (Estudos I e II) e MTX (Estudo II) no *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). No Estudo I, foram também demonstradas melhorias nas pontuações das componentes física e mental do SF-36 comparativamente ao placebo.

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

O Estudo III da 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 uma dose inicial de 80 mg de adalimumab, 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 “limpa” ou “quase limpa” 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 da psoríase comparou a eficácia e a segurança de adalimumab versus placebo em 217 doentes adultos com psoríase ungueal moderada a grave. Os doentes receberam uma dose inicial de 80 mg de adalimumab, seguida de 40 mg em semanas alternadas (uma semana após a dose inicial) ou placebo, durante 26 semanas, seguido de tratamento de fase aberta com adalimumab durante mais 26 semanas. As avaliações da psoríase ungueal incluíram o Índice de Gravidade Modificada de Psoríase Ungueal (mNAPSI- *Modified Nail Psoriasis Severity Index*), a Avaliação Global dos Médicos da Psoríase Ungueal (PGA-F- *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*) e o Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal (NAPSI-*Nail Psoriasis Severity Index*) (ver Tabela 18). O adalimumab demonstrou um benefício do tratamento em doentes com psoríase ungueal com diferentes graus de envolvimento cutâneo [ $\geq 10\%$  da ASC (60% dos doentes) e  $< 10\%$  dae ASC e  $\geq 5\%$  (40% dos doentes)].

**Tabela 18. Estudo IV da psoríase - Resultados da eficácia às semanas 16, 26 e 52**

Objetivo	Semana 16		Semana 26		Semana 52
	Controlado por placebo		Controlado por placebo		Fase aberta
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 109	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F limpa/ quase limpa e melhoria $\geq 2$ graus de (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Alteração percentual no NAPSI das unhas total (%)	-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 na Semana 26 comparativamente ao placebo no DLQI.

#### *Hidradenite supurativa*

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

No estudo HS-I (PIONEER I) foram avaliados 307 doentes com 2 períodos de tratamento. No período A, os doentes receberam placebo ou adalimumab, com uma 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 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. Uma percentagem de 19,3% dos doentes continuaram com antibioterapia oral durante o estudo. Após 12 semanas de tratamento, os doentes que receberam adalimumab no Período A foram realeatorizados 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 para receber placebo no período B.

Os doentes que participaram nos estudos HS-I e HS-II eram elegíveis para participação num estudo de extensão de fase aberta, no qual foi administrado adalimumab 40 mg 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 diariamente.

### Resposta clínica

A redução de lesões inflamatórias e a 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 de 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 nos 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, uma percentagem significativamente superior de doentes no Estudo HS-II apresentaram uma diminuição clinicamente relevante da dor na pele relacionada com HS (ver Tabela 19). Os doentes tratados com adalimumab apresentaram uma redução significativa do risco de agravamento da doença durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

**Tabela 19. Estudos HS I e II - Resultados da eficácia à semana 12**

	Estudos HS I		Estudos HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg Semanalmente	Placebo	Adalimumab 40 mg Semanalmente
Resposta clínica da hidradenite supurativa (HiSCR) <sup>a</sup>	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%) ***
≥ 30% de redução da dor na pele <sup>b</sup>	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%) ***

\*  $P < 0,05$ , \*\*\* $P < 0,001$ , adalimumab versus placebo

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

<sup>b</sup> Entre os doentes com avaliação inicial da dor da pele relacionada com HS  $\geq 3$ , baseado na escala numérica de 0 a 10; 0 = sem dor na pele, 10 = dor muito intensa a 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 de placebo em comparação com os do grupo do 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 relativamente ao valor inicial no grupo adalimumab, comparativamente ao placebo, 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-Medication* (TSQM); 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 na Semana 36 foi superior nos doentes que continuaram com adalimumab semanal comparativamente aos doentes nos quais a frequência de administração foi reduzida para semanas alternadas ou nos quais o tratamento foi suspenso (ver Tabela 20).

**Tabela 20. Percentagem de doentes<sup>a</sup> que alcançaram HiSCR<sup>b</sup> nas Semanas 24 e 36 após realocação do tratamento de adalimumab semanal na Semana 12**

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

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

<sup>b</sup> Os 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 à Semana 12, e que receberam tratamento contínuo com adalimumab todas as semanas, a taxa HiSCR na Semana 48 foi de 68,3% e na Semana 96 foi de 65,1%. O tratamento a longo prazo com adalimumab 40 mg todas as semanas durante 96 semanas não revelou quaisquer novas informações de segurança.

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

### *Doença de Crohn*

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas em mais de 1.500 doentes com doença de Crohn (DC) ativa moderada a grave [*Crohn's Disease Activity Index* (CDAI)]  $\geq 220$  e  $\leq 450$  em estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por 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 de 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 de 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 deixaram de responder ou foram intolerantes a infliximab foram aleatorizados para receber 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 em fase aberta 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 do estudo de 56 semanas. Os doentes com resposta clínica (diminuição do CDAI  $\geq 70$ ) na Semana 4 foram estratificados e analisados separadamente dos que não responderam clinicamente na Semana 4. A redução dos corticosteroides era permitida após a Semana 8.

As taxas de indução de remissão e de resposta dos estudos CD I e CD II são apresentadas na Tabela 21.

**Tabela 21. Indução de remissão e resposta clínicas (percentagem de doentes)**

	Estudo DC I: doentes não tratados previamente com infliximab			Estudo DC II: doentes tratados previamente 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
Semana 4					
Remissão clínica	12%	24%	36%*	7%	21%*
Resposta clínica (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Todos os valores-p são comparações emparelhadas de proporções para adalimumab *versus* placebo

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

Foram observadas taxas de remissão similares para 160/80 mg e 80/40 mg em doses de indução na Semana 8 e os acontecimentos adversos foram mais frequentemente observados no grupo de 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 22. Os resultados da remissão clínica permaneceram relativamente constantes independentemente de exposição prévia a antagonistas 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 22. Manutenção da remissão e resposta clínicas (percentagem de doentes)**

	Placebo	40 mg de adalimumab em semanas alternadas	40 mg de adalimumab todas as semanas
<b>Semana 26</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Remissão clínica	17%	40%*	47%*
Resposta clínica (CR-100)	27%	52%*	52%*
Doentes em remissão sem esteroides durante $\geq 90$ 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 esteroides durante $\geq 90$ dias <sup>a</sup>	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

\* p < 0,001 para adalimumab *versus* placebo em comparações emparelhadas de proporções.

\*\* p < 0,02 para adalimumab *versus* placebo em comparações emparelhadas de proporções.

<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 a 30% dos doentes em manutenção com

placebo. Estes resultados sugerem que alguns doentes que não responderam na Semana 4 beneficiaram 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).

Foram seguidos 117/276 doentes do estudo DC I e 272/777 doentes dos estudos DC II e III, medicados com adalimumab foram seguidos pelo menos 3 anos em estudo aberto. Oitenta e oito (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 específico da doença (IBDQ-*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) 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.

### *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 tratamento com placebo nas Semanas 0 e 2, 160 mg de adalimumab na Semana 0, seguido 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 por pontuação Mayo  $\leq 2$  sem subpontuação  $> 1$ ) foi avaliada na Semana 8.

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

Os doentes tratados com 160/80 mg de adalimumab versus placebo atingiram remissão clínica na Semana 8, estatisticamente significativa, apresentando percentagens mais elevadas no estudo UC-I (18% vs. 9%, respetivamente,  $p = 0,031$ ) e no estudo UC-II (17% vs. 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 são apresentados na Tabela 23.

**Tabela 23. Resposta, remissão e cicatrização da mucosas no Estudo UC-II (percentagem de doentes)**

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

Remissão clínica é uma pontuação Mayo  $\leq 2$  sem qualquer subpontuação  $> 1$ ;

Resposta clínica é diminuição desde a linha de base da pontuação Mayo  $\geq 3$  pontos e  $\geq 30\%$  acompanhado de uma redução na subpontuação de hemorragia retal  $\geq 1$  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 resposta, 29% estavam em remissão, 41% demonstraram cicatrização da mucosa e 20% demonstraram remissão livre decorticosteroides durante  $\geq 90$  dias à 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 com antagonistas TNF. Entre os doentes que não responderam à terapêutica prévia com antagonistas TNF, a remissão na Semana 52 foi atingida 3% no grupo placebo e 10% no grupo adalimumab.

Os doentes dos estudos UC-I e UC-II tinham a opção de passar para um estudo de extensão de fase aberta a longo prazo (UC III). Após terapêutica com adalimumab durante 3 anos, 75% (301/402) dos doentes continuaram em remissão clínica na pontuação parcial Mayo.

#### Taxas de hospitalização

Ao longo de 52 semanas dos estudos UC-I e UC-II, foram observadas taxas inferiores de hospitalizações por todas as causas e hospitalizações relacionadas com UC 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 doentes-ano versus 0,26 por doentes-ano no grupo do placebo e os valores correspondentes para as hospitalizações relacionadas com UC foram de 0,12 por doentes-ano versus 0,22 por doentes-ano.

#### Qualidade de vida

No estudo UC-II, o tratamento com adalimumab demonstrou melhorias na pontuação do Questionário de Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ - *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

#### 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 por 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 mg/dia a 60 mg/dia). Ao entrarem no estudo, todos os doentes receberam durante 2 semanas uma dose padrão de prednisona 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 mg/dia 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 multicomponente baseado em lesões inflamatórias coriorretinianas e/ou lesões inflamatórias vasculares da retina, grau de células da câmara anterior (CA), grau de turvação vítrea e melhor acuidade visual corrigida (MAVC).

### Resposta clínica

Os resultados de ambos os estudos demonstraram uma redução estatisticamente significativa do risco de falha do tratamento em doentes tratados com adalimumab versus doentes que receberam placebo (ver Tabela 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**

<b>Análise Tratamento</b>	<b>N</b>	<b>Falha N (%)</b>	<b>Mediana do tempo até fracasso do tratamento (meses)</b>	<b>RR<sup>a</sup></b>	<b>IC 95% para RR<sup>a</sup></b>	<b>Valor <i>p</i><sup>b</sup></b>
<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: A falha do tratamento na ou após a Semana 6 (Estudo UV I), ou na ou após a Semana 2 (Estudo UV II), foi registado como evento. Os doentes que abandonaram o estudo por outras razões, que não o falha de tratamento, foram censurados no momento do abandono.

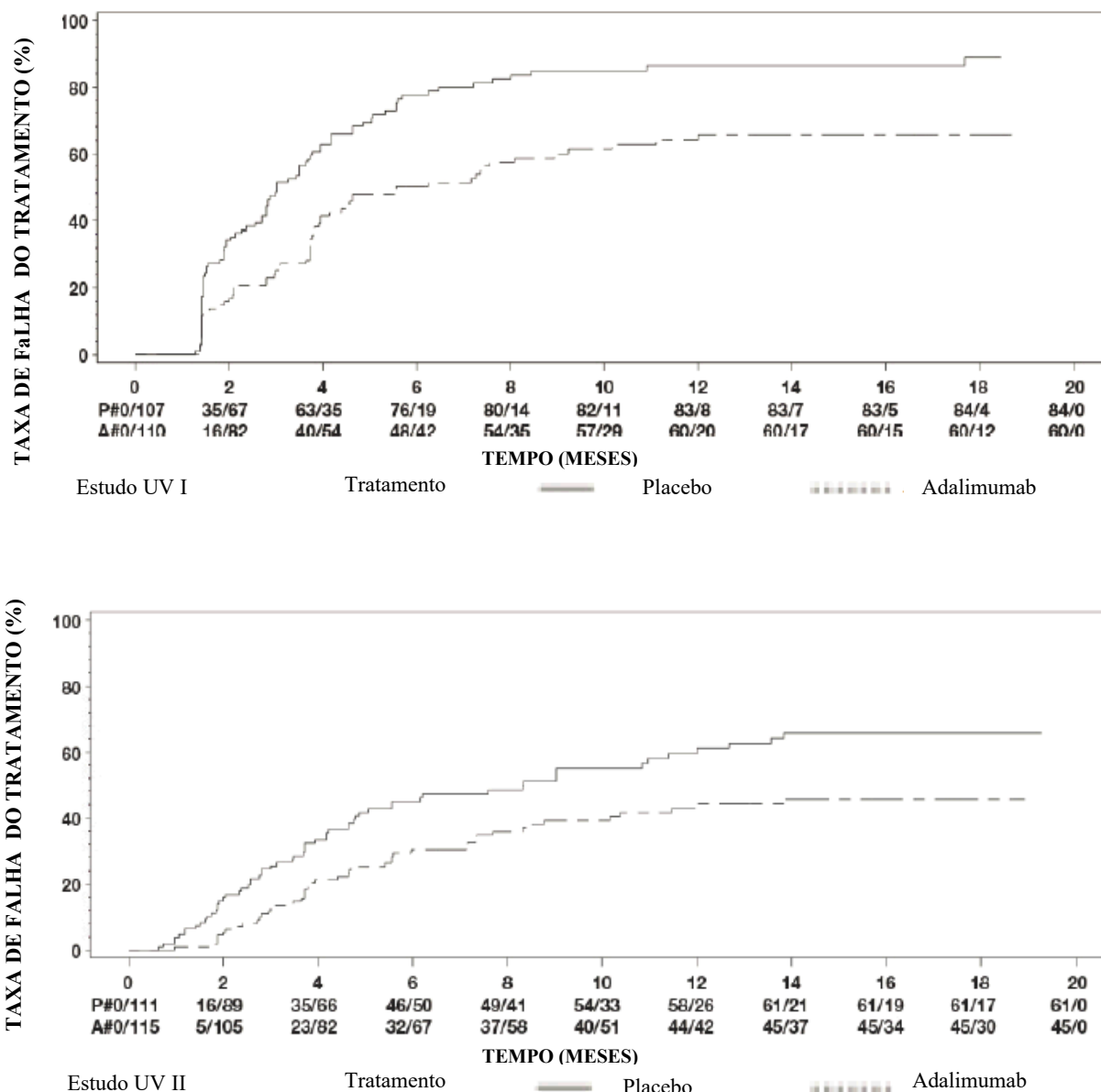
<sup>a</sup> RR de adalimumab vs placebo da regressão de riscos proporcionais com o tratamento como fator.

<sup>b</sup> valor *P* bilateral do teste de *log-rank*.

<sup>c</sup> NE = não estimado. Pouco menos de metade dos participantes em risco teve um evento.



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



Nota: N.º P = Placebo (número de acontecimentos/número em risco); N.º 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 de falha do tratamento. No Estudo UV II, foram observadas diferenças estatisticamente significativas apenas para a acuidade visual, mas os outros componentes foram numericamente favoráveis a adalimumab.

Dos 417 indivíduos incluídos na extensão a longo prazo, não controlada dos Estudos UV I e UV II, 46 indivíduos foram considerados ineligiáveis (por ex., devido a desvios ou devido a complicações secundárias à retinopatia diabética, devido a cirurgia às cataratas ou vitrectomia) e foram excluídos da análise primária da eficácia. Dos 371 doentes restantes, 276 doentes elegíveis atingiram as 78 semanas de tratamento com adalimumab de fase aberta. Com base na abordagem de dados observados, 222 (80,4%) estavam em fase de repouso (sem lesões inflamatórias ativas, grau de células AC  $\leq 0,5+$ , grau OV  $\leq 0,5+$ ) com uma dose concomitante de esteroides  $\leq 7,5$  mg por dia, e 184 (66,7%) estavam em fase de repouso sem esteroides. Na semana 78, a MAVC foi melhorada ou mantida (deterioração  $< 5$  letras) em 88,4% dos olhos. Globalmente, entre os doentes que descontinuaram o estudo 18%

descontinuaram devido a acontecimentos adversos e 8% devido a uma resposta terapêutica insuficiente com 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. O 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 a adalimumab na visão colorida no Estudo UV I e na visão colorida, visão periférica e visão ao perto no Estudo UV II.

### Imunogenicidade

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

### População pediátrica

#### Artrite idiopática juvenil (AIJ)

#### Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

A segurança e eficácia de 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 extensa).

#### AIJp I

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, de grupos paralelos em 171 crianças (4-17 anos de idade) com AIJ poliarticular. Na fase aberta de introdução (OL LI) os doentes foram distribuídos por dois grupos: tratados com MTX (metotrexato) e não tratados com MTX. Os doentes que se encontravam no grupo dos não tratados com MTX eram doentes sem terapêutica prévia com MTX ou que haviam abandonado MTX, pelo menos, duas semanas antes da administração do medicamento em estudo. Os doentes permaneceram com doses estáveis de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (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 doses mínima, média e máxima recebida durante a fase OL LI são apresentadas na Tabela 25.

**Tabela 25. 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 ACR Pediátrico 30 à Semana 16 foram elegíveis para aleatorização na fase em 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  $\geq 3$  dos 6 critérios principais do ACR Pediátrico,  $\geq 2$  articulações ativas e melhoria  $> 30\%$  em não mais de 1 dos 6 critérios. Após 32 semanas ou em caso de agravamento da doença, os doentes eram elegíveis para participação na extensão de fase aberta.

**Tabela 26. Respostas ACR Pediátrico 30 no estudo AIJ**

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

<sup>a</sup> Respostas ACR Ped 30/50/70 na 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 ACR Pediátrico 30/50/70/90 foram mantidas até seis anos na extensão da fase aberta (OLE) nos doentes que receberam adalimumab durante o estudo. Um total de 19 doentes, dos quais 11 do grupo etário de base 4-12 anos e 8 do grupo etário de base de 13 a 17 anos foram tratados durante 6 anos ou mais.

As respostas globais foram geralmente melhores e um menor número de doentes desenvolveu 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 de 4 anos de idade e com peso < 15 kg) com AIJ poliarticular ativa moderada a grave. Os doentes receberam 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (ASC) até uma dose máxima única de 20 mg de adalimumab, administrada como dose única em semanas alternadas, por injeção subcutânea (SC) durante, pelo menos, 24 semanas. Durante o estudo, a maior parte dos doentes foi tratada concomitantemente com MTX e poucos reportaram o uso de corticosteroides ou AINEs.

Nas Semanas 12 e 24 a resposta ACR Pediátrico 30 (ACR Ped 30) foi de 93,5% e 90%, respetivamente, com base na abordagem de dados observados. As proporções de doentes com resposta ACR Ped 50/70/90 nas Semanas 12 e 24 foram 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, em dupla ocultação, em 46 doentes pediátricos (entre os 6 e os 17 anos de idade) com artrite relacionada com entesite moderada. Os doentes foram aleatorizados para receberem 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (ASC) de adalimumab até uma dose máxima de 40 mg, ou placebo, em semanas alternadas, durante 12 semanas. O período em dupla ocultação foi seguido de um período aberto (OL), durante o qual os doentes receberam 24 mg/m<sup>2</sup> de ASC de adalimumab até uma dose máxima de 40 mg, em semanas alternadas, por via subcutânea, adicionalmente até um máximo de 192 semanas. O parâmetro de avaliação primário foi a variação percentual da avaliação basal 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 mediana de -88,9%) no grupo de doentes que receberam adalimumab comparativamente a -11,6% (variação percentual mediana de -50,0%) no grupo de doentes tratados com placebo. A melhoria no número de articulações ativas com artrite foi mantida durante o OL até à Semana 156 para 26 dos 31 doentes (84%) do grupo do adalimumab que permaneceram no estudo. Embora sem significância estatística, a maioria dos doentes demonstraram melhoria clínica nos parâmetros de avaliação secundários, tais como número de locais com entesite, contagem de articulações dolorosas (CAD), contagem de articulações tumefactas (CAT), resposta ACR Pediátrico 50, e resposta ACR Pediátrico 70.

### 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 Global Assessment* (PGA)  $\geq 4$  ou envolvimento  $> 20\%$  da ASC ou envolvimento  $> 10\%$  da ASC com lesões muito espessas, ou PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)  $\geq 20$  ou  $\geq 10$  com envolvimento facial, genital ou das mãos/pés clinicamente relevante], que não estavam controlados adequadamente com tratamento tópico e helioterapia ou fototerapia.

Os doentes receberam adalimumab 0,8 mg/kg em semanas alternadas (até um máximo 40 mg), 0,4 mg/kg em semanas alternadas (até um máximo de 20 mg) ou metotrexato 0,1–0,4 mg/kg por semana (até um 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 (por ex., PASI 75) comparativamente com os doentes aleatorizados para 0,4 mg/kg em semanas alternadas ou MTX.

**Tabela 27. Resultados da eficácia à semana 16 na psoríase pediátrica em placas**

	<b>MTX<sup>a</sup></b> <b>N = 37</b>	<b>Adalimumab 0,8 mg/kg em</b> <b>semanas alternadas</b> <b>N = 38</b>
PASI75 <sup>b</sup>	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Limpa/quase limpa <sup>c</sup>	15 (40,5%)	23 (60,5%)

<sup>a</sup> MTX = metotrexato

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

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

Os doentes que obtiveram PASI 75 e PGA “limpa” ou “quase limpa” suspenderam o tratamento até um período máximo de 36 semanas e foram monitorizados relativamente à perda de controlo da doença (i.e., agravamento do PGA de, 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 taxas de resposta observadas durante o novo tratamento foram semelhantes às observadas no período anterior em dupla ocultação: resposta PASI75 de 78,9% (15 de 19 indivíduos) e PGA “limpa” ou “quase limpa” de 52,6% (10 de 19 indivíduos).

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

#### *Hidradenite supurativa no adolescente*

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

#### *Doença de Crohn pediátrica*

O 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 (inclusive), com doença de Crohn (DC) moderada a grave, definida pelo Índice de Atividade de Doença Pediátrica de Crohn (PCDAI-*Paediatric Crohn's Disease Activity Index*) > 30. Os doentes não tinham respondido a uma terapêutica convencional (incluindo um corticosteroide e/ou um imunomodulador) para a DC ou tinham deixado de responder ou tornaram-se intolerantes ao infliximab.

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

Na Semana 4, os doentes foram aleatorizados segundo um rácio 1:1 com base no seu peso corporal nessa altura para receberem regimes de manutenção de dose baixa ou dose padrão, conforme ilustrado na Tabela 28.

**Tabela 28. Regime de manutenção**

<b>Peso do doente</b>	<b>Dose baixa</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 parâmetro de avaliação primário do estudo foi a remissão clínica na Semana 26, definida como uma pontuação na escala PCDAI ≤ 10.

Taxas de remissão clínica e de resposta clínica (definida como uma redução na escala PCDAI de, pelo menos, 15 pontos desde a avaliação basal) são apresentadas na Tabela 29. Taxas de descontinuação de corticosteroides ou imunomoduladores são apresentadas na Tabela 30.

**Tabela 29. Estudo de DC pediátrica - Resposta e remissão clínica PCDAI**

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

\* Valor p para comparação de dose padrão *versus* dose baixa.

**Tabela 30. Estudo de DC pediátrica - Descontinuação de corticosteroides ou imunomoduladores e remissão das fístulas**

	<b>Dose padrão 40/20 mg em semanas alternadas</b>	<b>Dose baixa 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 de dose padrão *versus* dose baixa.

<sup>2</sup> A terapêutica imunossupressora só podia ser descontinuada durante ou após a Semana 26, ao critério do investigador, se o doente alcançasse 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 às Semanas 26 e 52.

Foram também observados melhorias estatística e clinicamente significativas nos parâmetros de qualidade de vida (incluindo IMPACT III) em ambos os grupos de tratamento em relação ao início do estudo.

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

### *Colite ulcerosa pediátrica*

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação em 93 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 5 e os 17 anos com colite ulcerosa moderada a grave (pontuação Mayo de 6 a 12 com subpontuação endoscópica de 2 a 3 pontos, confirmada por endoscopia avaliada centralmente) que apresentavam uma resposta inadequada ou intolerância à terapêutica convencional. Aproximadamente 16% dos doentes no estudo não tinham respondido à terapêutica prévia com um anti-TNF. Foi permitido que os doentes que recebiam

corticosteroides no momento do recrutamento reduzissem a terapêutica com corticosteroides após a Semana 4.

No período de indução do estudo, 77 doentes foram aleatorizados numa proporção de 3:2 para receberem o tratamento em dupla ocultação com adalimumab numa dose de indução de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0 e na Semana 1, e de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2; ou numa dose de indução de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0, placebo na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2. Ambos os grupos receberam 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) na Semana 4 e na Semana 6. Após uma alteração ao desenho do estudo, os restantes 16 doentes envolvidos no período de indução receberam tratamento em fase aberta com adalimumab numa dose de indução de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0 e na Semana 1, e de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2.

Na Semana 8, 62 doentes que demonstraram resposta clínica de acordo com a pontuação parcial de Mayo (PMS; definida como uma diminuição na PMS  $\geq 2$  pontos e  $\geq 30\%$  em comparação com os valores iniciais) foram aleatorizados para receberem tratamento de manutenção em dupla ocultação com adalimumab numa dose de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) semanalmente, ou numa dose de manutenção de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) em semanas alternadas. Antes de uma alteração ao desenho do estudo, 12 doentes adicionais que demonstraram resposta clínica de acordo com a PMS foram aleatorizados para receberem placebo, mas não foram incluídos na análise confirmatória da eficácia.

O agravamento da doença foi definido como um aumento na PMS de, pelo menos, 3 pontos (para doentes com uma PMS de 0 a 2 na Semana 8), 2 pontos (para doentes com uma PMS de 3 a 4 na Semana 8) ou 1 ponto (para doentes com uma PMS de 5 a 6 na Semana 8).

Os doentes que cumpriram os critérios de agravamento da doença na ou após a Semana 12 foram aleatorizados para receberem uma dose de reindução de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) ou uma dose de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) e continuaram a receber posteriormente a respetiva dose de manutenção.

### Resultados de eficácia

Os parâmetros de avaliação coprimários do estudo foram a remissão clínica de acordo com a PMS (definida como PMS  $\leq 2$  e sem subpontuação individual  $> 1$ ) na Semana 8, e a remissão clínica de acordo com a FMS (pontuação completa de Mayo) (definida como uma pontuação de Mayo  $\leq 2$  e sem subpontuação individual  $> 1$ ) na Semana 52 em doentes que obtiveram resposta clínica de acordo com a PMS na Semana 8.

As taxas de remissão clínica de acordo com a PMS na Semana 8 para os doentes em cada um dos grupos de indução de adalimumab em dupla ocultação são apresentadas na Tabela 31.

**Tabela 31. Remissão Clínica de acordo com a PMS à Semana 8**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Máximo de 160 mg na Semana 0 / Placebo na Semana 1 N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup> Máximo de 160 mg na Semana 0 e Semana 1 N = 47</b>
Remissão clínica	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0, placebo na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0 e na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2

<sup>c</sup> Sem incluir a dose de indução em fase aberta de 2,4 mg/kg de adalimumab (máximo de 160 mg) na Semana 0 e na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2

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

Nota 2: Considerou-se que os doentes com valores em falta na Semana 8 não atingiram o parâmetro de avaliação

Na Semana 52, foram avaliadas a remissão clínica de acordo com a FMS nos respondedores da Semana 8, a resposta clínica de acordo com a FMS (definida como uma diminuição na pontuação de Mayo  $\geq 3$  pontos e  $\geq 30\%$  em comparação com os valores iniciais) nos respondedores da Semana 8, a cicatrização da mucosa (definida como subpontuação de endoscopia de Mayo  $\leq 1$ ) nos respondedores da Semana 8, a remissão clínica de acordo com a FMS nos doentes em remissão da Semana 8 e a proporção dos indivíduos em remissão livre de corticosteroides de acordo com a FMS nos respondedores da Semana 8, em doentes que receberam as doses de manutenção de adalimumab em dupla ocultação de, no máximo, 40 mg em semanas alternadas (0,6 mg/kg) e de, no máximo, 40 mg semanalmente (0,6 mg/kg) (Tabela 32).

**Tabela 32. Resultados de eficácia à Semana 52**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Máximo de 40 mg em semanas alternadas N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>b</sup> Máximo de 40 mg semanalmente N = 31</b>
Remissão clínica nos respondedores PMS da Semana 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Resposta clínica nos respondedores PMS da Semana 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Cicatrização da mucosa nos respondedores PMS da Semana 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remissão clínica nos doentes em remissão PMS da Semana 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remissão livre de corticosteroides nos respondedores PMS da Semana 8 <sup>c</sup>	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) em semanas alternadas

<sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) semanalmente

<sup>c</sup> Em doentes a receber corticosteroides concomitantes no início do estudo

Nota: Os doentes com valores em falta na Semana 52 ou que foram aleatorizados para receberem tratamento de reindução ou manutenção foram considerados como não respondedores quanto aos parâmetros de avaliação da Semana 52

Os parâmetros de avaliação exploratórios adicionais de eficácia incluíram a resposta clínica de acordo com o Índice de Atividade de Colite Ulcerosa Pediátrica (PUCAI) (definida como uma diminuição do PUCAI  $\geq 20$  pontos em comparação com os valores iniciais) e a remissão clínica de acordo com o PUCAI (definida como PUCAI  $< 10$ ) na Semana 8 e na Semana 52 (Tabela 33).

**Tabela 33. Resultados dos parâmetros de avaliação exploratórios de acordo com o PUCAI**

	<b>Semana 8</b>	
	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Máximo de 160 mg na Semana 0 / Placebo na Semana 1 N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup> Máximo de 160 mg na Semana 0 e Semana 1 N = 47</b>
Remissão clínica de acordo com o PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Resposta clínica de acordo com o PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)



	<b>Semana 52</b>	
	<b>Adalimumab<sup>d</sup> Máximo de 40 mg em semanas alternadas N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>e</sup> Máximo de 40 mg semanalmente N = 31</b>
Remissão clínica de acordo com o PUCAI nos respondedores PMS da Semana 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Resposta clínica de acordo com o PUCAI nos respondedores PMS da Semana 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0, placebo na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) na Semana 0 e na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2

<sup>c</sup> Sem incluir a dose de indução em fase aberta de 2,4 mg/kg de adalimumab (máximo de 160 mg) na Semana 0 e na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2

<sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) em semanas alternadas

<sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) semanalmente

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

Nota 2: Considerou-se que os doentes com valores em falta na Semana 8 não atingiram os parâmetros de avaliação

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

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

### *Qualidade de vida*

Foram observadas melhorias clinicamente significativas em relação aos valores iniciais no questionário IMPACT III e nas pontuações do questionário *Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI) relativas ao prestador de cuidados para os grupos tratados com adalimumab.

Foram observados aumentos clinicamente significativos (melhoria) em relação aos valores iniciais na velocidade de crescimento nos grupos tratados com adalimumab, e foram observados aumentos clinicamente significativos (melhoria) em relação aos valores iniciais no índice de massa corporal em indivíduos a receberem uma dose de manutenção elevada de, no máximo, 40 mg (0,6 mg/kg) semanalmente.

### *Uveíte pediátrica*

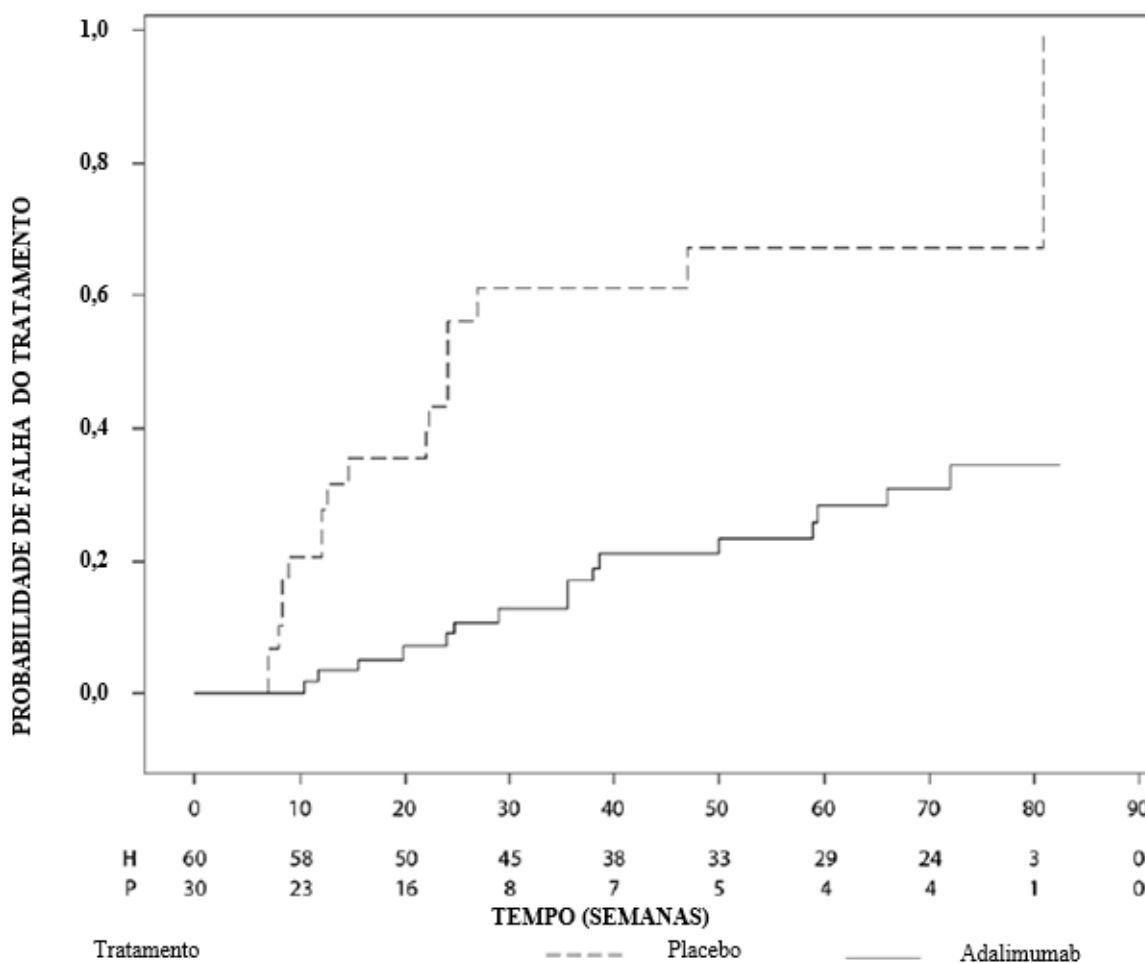
A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo aleatorizado, controlado, em dupla ocultação, realizado em 90 doentes pediátricos com idade desde os 2 a < 18 anos com uveíte anterior não infecciosa associada a AIJ ativa, que eram refratários a, pelo menos, 12 semanas de tratamento com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

O parâmetro de avaliação 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 de comorbilidades oculares, utilização não permitida de medicações concomitantes 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 de *log-rank*). O tempo mediano até falha do tratamento foi de 24,1 semanas em indivíduos tratados com placebo, ao passo que tempo mediano até falha do tratamento em indivíduos tratados com adalimumab não foi calculável, uma vez que menos de metade destes indivíduos tiveram falha do tratamento. O adalimumab reduziu significativamente o risco de falha do tratamento em 75% relativamente ao placebo, conforme demonstrado pela razão de riscos (RR = 0,25 [IC 95%: 0,12; 0,49]).

**Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier resumindo o tempo até falha do tratamento no estudo da uveíte pediátrica**



Nota: P = Placebo (número em risco); H = adalimumab (número em risco).

## 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 mg/kg e 10 mg/kg, as concentrações foram proporcionais à dose. Após doses de 0,5 mg/kg (~ 40 mg) as depurações variaram entre 11 m/hora 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% e 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 µg/ml a 9 µg/ml (com administração concomitante de metotrexato), respetivamente. Os níveis séricos de vale de adalimumab em estado 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> (máximo de 40 mg) por via subcutânea, em semanas alternadas, em doentes com AIJ poliarticular com idade entre os 4 e os 17 anos, as concentrações séricas de adalimumab na região de vale da curva no estado equilíbrio (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 a < 4 anos de idade ou com mais de 4 anos de idade e com peso < 15 kg que receberam 24 mg/m<sup>2</sup> de adalimumab, as concentrações séricas médias na região de vale da curva no estado equilíbrio do adalimumab foram de 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) para adalimumab sem metotrexato concomitante e de 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) com metotrexato concomitante.

Após a administração de 24 mg/m<sup>2</sup> (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 de vale da curva no estado equilíbrio (valores medidos na Semana 24) foram de 8,8 ± 6,6 µg/ml com adalimumab sem metotrexato concomitante e de 11,8 ± 4,3 µg/ml com metotrexato concomitante.

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

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

Após a administração de 0,8 mg/kg (máximo de 40 mg) por via subcutânea, em semanas alternadas, em doentes pediátricos com psoríase em placas crónica, a média ± DP das concentrações de vale de adalimumab foi de aproximadamente 7,4 ± 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 alcançou concentrações séricas de vale de adalimumab de aproximadamente 7 µg/ml a 8 µg/ml na Semana 2 e na Semana 4. A média das concentrações séricas de vale no estado equilíbrio da Semana 12 à Semana 36 foi de aproximadamente 8 µg/ml a 10 µg/ml durante o tratamento com 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 a adalimumab pode ser afetada pelo peso corporal, adolescentes com grande peso corporal e inadequada resposta 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 de vale de adalimumab de aproximadamente 5,5 µg/ml durante o período de indução. Uma dose de carga de 160 mg de adalimumab na Semana 0 seguida de 80 mg de adalimumab na Semana 2 alcança uma concentração sérica de adalimumab de aproximadamente 12 µg/ml durante o período de indução. Observaram-se

níveis médios de vale em estado equilíbrio de aproximadamente 7 µg/ml em doentes com doença de Crohn que receberam uma dose de manutenção de 40 mg de adalimumab em semanas alternadas.

Em doentes pediátricos com DC moderada a grave, a dose de indução de adalimumab em fase aberta foi de 160/80 mg ou de 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 grupos de tratamento de manutenção com dose padrão (40/20 mg em semanas alternadas) ou dose baixa (20/10 mg em semanas alternadas) em grupos de tratamento de manutenção com base no peso corporal. A média ( $\pm$ DP) das concentrações séricas de vale de adalimumab atingida na Semana 4 foi de  $15,7 \pm 6,6$  µg/ml para doentes com  $\geq 40$  kg (160/80 mg) e de  $10,6 \pm 6,1$  µg/ml para doentes com  $< 40$  kg (80/40 mg).

Nos doentes que mantiveram a terapêutica para a qual foram aleatorizados, a média ( $\pm$ DP) das concentrações de vale de adalimumab na Semana 52 foi de  $9,5 \pm 5,6$  µg/ml para o grupo da dose padrão e de  $3,5 \pm 2,2$  µg/ml para o grupo da dose baixa. As médias das concentrações de vale foram mantidas nos 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 em semanas alternadas para regime semanal, a média ( $\pm$ DP) das concentrações séricas de adalimumab na Semana 52 foi de  $15,3 \pm 11,4$  µg/ml (40/20 mg, semanalmente) e de  $6,7 \pm 3,5$  µg/ml (20/10 mg, semanalmente).

Em doentes com colite ulcerosa, uma dose de carga de 160 mg de adalimumab na Semana 0 seguida de 80 mg de adalimumab na Semana 2 atinge uma concentração sérica de equilíbrio de adalimumab de aproximadamente 12 µg/ml durante o período de indução. Observaram-se níveis médios de vale 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.

Após a administração subcutânea da dose baseada no peso corporal de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) em semanas alternadas a doentes pediátricos com colite ulcerosa, a média da concentração sérica de adalimumab na região de vale da curva em estado estacionário foi de  $5,01 \pm 3,28$  µg/ml na Semana 52. Para os doentes que receberam 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) semanalmente, a média ( $\pm$  DP) da concentração sérica de adalimumab na região de vale da curva em estado estacionário foi de  $15,7 \pm 5,60$  µg/ml na Semana 52.

Em doentes adultos com uveíte, uma dose de carga de 80 mg de adalimumab na Semana 0, seguida de 40 mg de adalimumab em semanas alternadas com início na Semana 1, originou concentrações médias em estado de equilíbrio de aproximadamente 8 µg/ml a 10 µg/ml.

A exposição a 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 com  $< 6$  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.

A farmacocinética populacional e modulação e simulação farmacocinética/farmacodinâmica previram uma 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 AR, HS, CU, DC ou psoríase, doentes adolescentes com HS e doentes pediátricos com  $\geq 40$  kg com DC e UC).

#### Relação exposição-resposta na população pediátrica

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

As relações exposição-resposta entre a concentração de adalimumab e a eficácia em doentes pediátricos com psoríase em placas crónica grave foram estabelecidas para PASI 75 e PGA “limpa” ou “quase limpa”, respetivamente. O PASI 75 e PGA “limpa” ou “quase limpa” aumentaram com o aumento das concentrações de adalimumab, ambos com uma EC50 aparentemente idêntico de aproximadamente 4,5 µg/ml (IC 95% 0,4-47,6 e 1,9-10,5, respetivamente).

### Eliminação

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

### Compromisso renal ou hepático

O adalimumab não foi estudado em doentes com compromisso renal ou hepático.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Com base nos estudos de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade, dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano

Um estudo de toxicidade do desenvolvimento embriofetal/desenvolvimento perinatal em macacos cynomolgus com doses de 0 mg/kg, 30 mg/kg e 100 mg/kg (9-17 macacos/grupo) e não revelou qualquer evidência de lesão fetal resultante de adalimumab. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade, nem uma 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 de roedores e ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes em roedores.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

L-histidina  
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado  
Sacarose  
Edetato dissódico di-hidratado  
L-metionina  
Polissorbato 80  
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 embalagem exterior para proteger da luz.

Uma única seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia de Amsparity pode ser conservada até um período de 30 dias até uma temperatura máxima de 30 C. A seringa ou caneta tem de ser protegida da luz e eliminada se não for utilizada dentro do período de 30 dias.

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

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

Amsparity 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia para dose única (vidro tipo I), com um êmbolo (borracha clorobutílica) e uma agulha com proteção (elastómero termoplástico).

Embalagens com:

- 1 seringa pré-cheia (0,8 ml de solução estéril) com 2 compressas embebidas em álcool, cada seringa pré-cheia está num blister.
- 2 seringas pré-cheias (0,8 ml de solução estéril) com 2 compressas embebidas em álcool, cada seringa pré-cheia está num blister.
- 4 seringas pré-cheias (0,8 ml de solução estéril) com 4 compressas embebidas em álcool, cada seringa pré-cheia está num blister.
- 6 seringas pré-cheias (0,8 ml de solução estéril) com 6 compressas embebidas em álcool, cada seringa pré-cheia está num blister.

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

Amsparity 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia para dose única para utilização pelo doente, contendo uma seringa pré-cheia. A seringa no interior da caneta é feita de vidro tipo I com um êmbolo rolha (borracha clorobutílica) e uma agulha com proteção (elastómero termoplástico).

Embalagens com:

- 1 caneta pré-cheia (0,8 ml de solução estéril) com 2 compressas embebidas em álcool.
- 2 canetas pré-cheias (0,8 ml de solução estéril) com 2 compressas embebidas em álcool.
- 4 canetas pré-cheias (0,8 ml de solução estéril) com 4 compressas embebidas em álcool.
- 6 canetas pré-cheias (0,8 ml de solução estéril) com 6 compressas embebidas 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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

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

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

EU/1/19/1415/003  
EU/1/19/1415/004  
EU/1/19/1415/005

EU/1/19/1415/006

Amsparity 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia

EU/1/19/1415/007

EU/1/19/1415/008

EU/1/19/1415/009

EU/1/19/1415/010

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

Data da primeira autorização: 13 de fevereiro de 2020

**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 DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL 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 DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Wyeth BioPharma  
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC  
One Burtt Road  
Andover, MA 01810  
EUA

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
Zaventem 1930  
Bélgica

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

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (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.º 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 risco/ benefício ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O cartão de segurança do doente (adulto e pediátrico) inclui os seguintes elementos-chave:

- infeções, incluindo tuberculose
- cancro
- problemas do sistema nervoso
- vacinas

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

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Amsparity 20 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
adalimumab

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Uma seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 20 mg de adalimumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, sacarose, edetato dissódico di-hidratado, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO****Solução injetável**

2 seringas pré-cheias

2 compressas embebidas em álcool

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para uma única utilização.

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 a seringa dentro da 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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1415/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Amsparity 20 mg

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**TEXTO PARA O VERSO DO TABULEIRO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Amsparity 20 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
adalimumab

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

Para informação de conservação, consultar o folheto informativo.

Apenas para uma única utilização.

Para uso pediátrico

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

**RÓTULO DA SERINGA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Amsparity 20 mg injetável  
adalimumab  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

20 mg/0,4 ml

**6. OUTROS**



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

### **EMBALAGEM EXTERIOR**

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

Amsparity 40 mg/0,8 ml solução injetável  
adalimumab

#### **2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

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

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

Excipientes: L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, sacarose, edetato dissódico di-hidratado, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informação.

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

##### **Solução injetável**

Contém 2 embalagens, cada uma para uma única injeção

##### **Cada embalagem contém:**

- 1 frasco para injetáveis
- 1 seringa para injetáveis esterilizada
- 1 agulha esterilizada
- 1 adaptador de frasco para injetáveis esterilizado
- 2 compressas embebidas em álcool

#### **5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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 dentro da 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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/019/1415/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

Amsparity 40 mg/0,8 ml

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

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

### **EMBALAGEM INTERIOR**

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

Amsparity 40 mg/0,8 ml solução injetável  
adalimumab

#### **2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

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

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

Excipientes: L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, sacarose, edetato dissódico di-hidratado, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informação.

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

##### **Solução injetável**

1 frasco para injetáveis  
1 seringa para injetáveis esterilizada  
1 agulha esterilizada  
1 adaptador de frasco para injetáveis esterilizado  
2 compressas embebidas em álcool

#### **5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para uma única utilização.

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 dentro da 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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1415/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

Amsparity 40 mg/0,8 ml

**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 VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Amsparity 40 mg/0,8 ml injetável  
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**

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

Amsparity 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
adalimumab

#### **2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

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

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

Excipientes: L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, sacarose, edetato dissódico di-hidratado, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informação.

#### **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 DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para uma única utilização.

#### **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 dentro da 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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1415/003  
EU/1/19/1415/004  
EU/1/19/1415/005  
EU/1/19/1415/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Amsparity 40 mg



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

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**TEXTO PARA O VERSO DO TABULEIRO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Amsparity 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
adalimumab

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

Para informação de conservação, consultar o folheto informativo.

Apenas para uma única utilização.

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

**RÓTULO DA SERINGA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Amsparity 40 mg solução injetável  
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**

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

Amsparity 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
adalimumab

#### **2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

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

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

Excipientes: L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, sacarose, edetato dissódico di-hidratado, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informação.

#### **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 DE ADMINISTRAÇÃO**

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para uma única utilização.

#### **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 pré-cheia dentro da 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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/01/17/1415/007  
EU/01/17/1415/008  
EU/01/17/1415/009  
EU/01/17/1415/010

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Amsparity 40 mg

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

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

**RÓTULO DA CANETA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Amsparity 40 mg solução injetável  
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

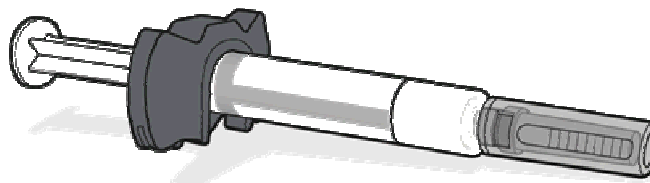
**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**



## Folheto informativo: Informação para o doente

### Amsparity 20 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 a sua criança 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 para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O médico da sua criança vai dar-lhe também um cartão de segurança do doente, que contém informação de segurança importante que precisa conhecer, antes e durante o tratamento da sua criança com Amsparity. Mantenha este cartão de segurança do doente consigo ou com a sua criança.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico da sua criança 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, informe o médico ou farmacêutico da sua criança. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

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

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

Amsparity contém adalimumab como substância ativa, um medicamento que atua no sistema imunitário (de defesa) do organismo da sua criança.

Amsparity é usado no tratamento das doenças inflamatórias abaixo descritas:

- artrite idiopática juvenil poliarticular
- artrite relacionada com entesite pediátrica
- psoríase pediátrica em placas
- doença de Crohn pediátrica
- uveíte pediátrica

A substância ativa de Amsparity, o adalimumab, é um anticorpo monoclonal. Os anticorpos monoclonais são proteínas que se ligam a um alvo específico no organismo.

O alvo do adalimumab é outra proteína denominada fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ), que está envolvida no sistema imunitário (de defesa) e está presente em níveis aumentados nas doenças inflamatórias acima mencionadas. Ao ligar-se ao TNF $\alpha$ , Amsparity bloqueia a sua ação e reduz a inflamação nestas doenças.

#### Artrite idiopática juvenil poliarticular

A artrite idiopática juvenil poliarticular é uma doença inflamatória das articulações que surge normalmente pela primeira vez na infância.

Amsparity é usado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular em crianças e adolescentes entre os 2 e os 17 anos. A sua criança pode ser tratada inicialmente com outros medicamentos modificadores da doença, como por exemplo o metotrexato. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, a sua criança irá receber Amsparity para tratar a sua artrite idiopática juvenil poliarticular.

#### Artrite relacionada com entesite pediátrica

A artrite relacionada com entesite pediátrica é uma doença inflamatória das articulações e dos locais onde os tendões se ligam ao osso.

Amsparity é usado no tratamento da artrite relacionada com entesite em crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos. A sua criança pode ser tratada inicialmente com outros medicamentos modificadores da doença, como por exemplo o metotrexato. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, a sua criança receberá Amsparity para tratar a sua artrite relacionada com entesite.

#### Psoríase pediátrica em placas

A psoríase em placas é uma doença inflamatória da pele que provoca manchas avermelhadas, secas e com placas na pele, cobertas com 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 organismo, que provocam um aumento da produção de células da pele.

Amsparity é usado no tratamento da psoríase em placas crónica grave em crianças e adolescentes com idade entre os 4 e os 17 anos, para os quais os medicamentos aplicados na pele e o tratamento com luz UV não funcionaram muito bem ou são inadequados.

#### Doença de Crohn pediátrica

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do intestino.

Amsparity é usado no tratamento da doença de Crohn em crianças e adolescentes com idade entre os 6 e os 17 anos.

Se a sua criança tem doença de Crohn, receberá primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem bem, a sua criança receberá Amsparity para reduzir os sinais e sintomas da doença de Crohn.

#### Uveíte pediátrica

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

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). Amsparity atua através da redução desta inflamação.

Amsparity é usado no tratamento da uveíte não infecciosa crónica, com inflamação afetando a parte da frente do olho, em crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade.

A sua criança pode receber primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, a sua criança receberá Amsparity para reduzir os sinais e sintomas da doença.

## **2. O que precisa de saber antes da sua criança utilizar Amsparity**

### **Não utilize Amsparity**

- se a sua criança tem alergia a adalimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se a sua criança tem uma infeção grave, incluindo tuberculose ativa, sepsis (envenenamento do sangue) ou infeções oportunistas (infeções fora do comum associadas a um sistema imunitário enfraquecido). É importante que informe o médico da sua criança se esta tiver sintomas de infeção, tais como, febre, feridas, sensação de cansaço, problemas dentários (ver “Advertências e precauções”).
- se a sua criança tem insuficiência cardíaca moderada ou grave. É importante que informe o médico da sua criança se esta tem ou teve uma doença cardíaca grave (ver “Advertências e precauções”).

### **Advertências e precauções**

Fale com o médico sua criança ou farmacêutico da antes de utilizar Amsparity.

É importante que você e o médico da sua criança anotem o nome do medicamento e o número de lote da medicação da sua criança.

### Reações alérgicas

- Se a sua criança tiver reações alérgicas com sintomas, tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas, inchaço ou erupção na pele, não injete mais Amsparity e contacte imediatamente o médico da sua criança uma vez que, em casos raros, estas reações podem ser potencialmente fatais.

### Infeções

- Se a sua criança tiver uma infeção, incluindo uma infeção de longa duração ou uma infeção numa parte do corpo (por exemplo, úlcera da perna), consulte o médico da sua criança antes de iniciar o tratamento com Amsparity. Contacte o médico da sua criança se tiver dúvidas.
- A sua criança pode contrair mais facilmente infeções enquanto estiver a ser tratada com Amsparity. Este risco pode aumentar se a criança tiver problemas nos pulmões. Estas infeções podem ser mais graves e incluem tuberculose, infeções causadas por vírus, fungos, parasitas ou bactérias, ou outras infeções oportunistas (organismos infecciosos fora do comum) e sepsis (envenenamento do sangue). Em casos raros, estas infeções podem pôr a vida em risco. Deve informar o médico da sua criança se esta tiver sintomas, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários. O médico da sua criança poderá recomendar a interrupção temporária de Amsparity.

### Tuberculose (TB)

- Uma vez que foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com adalimumab, o médico da sua criança irá avaliá-la quanto a sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar

Amsparity. Isto incluirá uma avaliação clínica pormenorizada da sua criança incluindo a história clínica da sua criança e exames de rastreio apropriados (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 médico da sua criança se esta já teve tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém que teve tuberculose. Se a sua criança tiver tuberculose ativa, não utilize Amsparity.
- A tuberculose pode desenvolver-se durante a terapêutica, mesmo que a sua criança tenha efetuado tratamento de profilaxia da tuberculose.
- Se surgirem sintomas de tuberculose (por exemplo, tosse persistente, perda de peso, falta de energia, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após o tratamento, informe imediatamente o médico da sua criança.

#### Viagens/infeção recorrente

- Informe o médico da sua criança se esta residiu em ou viajou para regiões nas quais infeções fúngicas, tais como histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose são endémicas (habituais).
- Informe o médico da sua criança se esta tem tido infeções que estão sempre a reaparecer ou quaisquer outros problemas que aumentem o risco de infeções.
- Deve, juntamente com o médico da sua criança, deve ter especial atenção a sinais de infeção enquanto a sua criança estiver a ser tratada com Amsparity. É importante que informe o médico da sua criança se esta tiver sintomas de infeções, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários.

#### Hepatite B

- Informe o médico da sua criança se esta for portadora do vírus da hepatite B (VHB), se tem infeção ativa pelo VHB ou se pensa que pode estar em risco de contrair o VHB. O médico da sua criança deve avaliá-la para determinar se tem VHB. O adalimumab pode reativar a infeção pelo VHB nas pessoas portadoras do vírus. Em alguns casos raros, especialmente se a sua criança tomar outros medicamentos que suprimem o sistema imunitário, a reativação da infeção pelo VHB pode pôr a vida dela em risco.

#### Intervenção cirúrgica ou dentária

- Se a sua criança vai ser submetida a uma intervenção cirúrgica ou dentária, informe o seu médico de que ela está a tomar Amsparity. O médico da sua criança poderá recomendar a interrupção temporária de Amsparity.

#### Doença desmielinizante

- Se a sua criança tem ou vier a desenvolver uma doença desmielinizante (uma doença que afeta a camada isolante à volta dos nervos, tal como esclerose múltipla), o médico da sua criança irá decidir se ela deve receber ou continuar a receber Amsparity. Caso a sua criança tenha 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.

#### Vacinação

- Certas vacinas contêm formas vivas mas atenuadas das bactérias ou vírus causadores de doença e que podem causar infeções, não devendo ser administradas durante o tratamento com

Amsparity. Consulte o médico da sua criança antes desta receber qualquer vacina. Recomenda-se que, se possível, antes de iniciarem o tratamento com Amsparity as crianças recebam todas as vacinas, de acordo com o atual plano nacional de vacinação. Se a sua filha recebeu Amsparity enquanto estava grávida, o bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção até aproximadamente, cinco meses após a última dose de Amsparity que a mãe recebeu durante a gravidez. É importante que diga aos médicos do bebé da sua filha e a outros profissionais de saúde que a sua filha utilizou Amsparity durante a gravidez, para que estes possam decidir quando pode ser dada qualquer vacina ao bebé.

### Insuficiência cardíaca

- Deve informar o médico da sua criança se esta tem ou teve algum problema cardíaco grave. Se a sua criança tem insuficiência cardíaca ligeira e está a ser tratada com Amsparity, o estado da insuficiência cardíaca tem de ser monitorizado de perto pelo médico da sua criança. Caso a sua criança desenvolva novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca (por exemplo, falta de ar ou inchaço dos pés), tem de contactar imediatamente o médico da sua criança.

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

- Em alguns doentes, o organismo pode ser incapaz de produzir suficientes células sanguíneas que combatem as infeções ou ajudam a parar hemorragias. Caso a sua criança desenvolva febre que não desaparece, faça nódoas negras ou tenha perdas de sangue muito facilmente ou pareça muito pálida, contacte imediatamente o médico da sua criança. O médico da sua criança poderá decidir suspender o tratamento.

### Cancro

- Têm ocorrido casos muito raros de determinados tipos de cancro em crianças e adultos a tomar adalimumab ou outros antagonistas TNF $\alpha$ . Os doentes com formas mais graves de artrite reumatoide que tenham a doença há muito tempo podem ter um risco superior à média de aparecimento de linfoma e leucemia (cancros que afetam as células sanguíneas e a medula óssea). Se a sua criança toma Amsparity o risco de ter linfoma, leucemia, ou outro tipo de cancro pode aumentar. Em raras ocasiões, em doentes tratados com adalimumab, foi detetado um tipo de linfoma pouco frequente e grave. Alguns destes doentes foram também tratados com os medicamentos azatioprina ou mercaptopurina. Informe o médico da sua criança se esta estiver a tomar azatioprina ou mercaptopurina com Amsparity.
- Adicionalmente, foram observados casos de cancro de pele não-melanoma em doentes a tomar adalimumab. Caso surjam novas áreas de pele danificada durante ou após o tratamento ou se marcas ou áreas danificadas existentes mudarem de aspeto, informe o médico da sua criança.
- Têm havido casos de cancros, para além de linfoma, em doentes com um tipo específico de doença pulmonar denominada doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) tratados com outro antagonista TNF $\alpha$ . Se a sua criança tem DPOC ou se fuma muito, deve falar com o médico da sua criança para saber se o tratamento com um antagonista TNF $\alpha$  é adequado para a sua criança.

### Doença autoimune

- Em raras ocasiões, o tratamento com Amsparity pode resultar em síndrome do tipo lúpus. Contacte o médico da sua criança se ocorrerem sintomas, tais como erupção na pele persistente e inesperada, febre, dor nas articulações ou cansaço.

## **Outros medicamentos e Amsparity**

Informe o médico da sua criança ou farmacêutico se ela estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

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

A sua criança não deve tomar Amsparity com medicamentos contendo a substância ativa anacina ou abatacept devido ao risco aumentado de infeções graves. Não se recomenda a associação de adalimumab, bem como de outros antagonistas TNF, com anacina ou abatacept, com base no possível risco acrescido de infeções, incluindo infeções graves e outras potenciais interações farmacológicas. Contacte o médico da sua criança se tiver dúvidas.

## **Gravidez e amamentação**

A sua filha deverá considerar a utilização de um método contraceptivo adequado para evitar a gravidez e continuar a utilizá-lo durante pelo menos 5 meses após o último tratamento com Amsparity.

Se a sua filha está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o médico da sua filha antes de ela tomar este medicamento.

Amsparity 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.

Amsparity pode ser utilizado durante a amamentação.

Se a sua filha receber Amsparity durante a gravidez, o bebé dela pode ter um risco superior de contrair uma infeção. É importante que diga ao médico do bebé da sua filha e a outros profissionais de saúde que a sua filha utilizou Amsparity durante a gravidez, antes do bebé receber qualquer vacina. Para mais informação sobre vacinação, ver a secção “Advertências e precauções”.

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

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

## **Amsparity contém sódio**

Este medicamento 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 Amsparity**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo médico da sua criança, enfermeiro ou farmacêutico. Fale com o médico, enfermeiro ou farmacêutico se tiver dúvidas.

As doses recomendadas de Amsparity para cada uma das indicações aprovadas são apresentadas na tabela abaixo. O médico da sua criança pode prescrever uma concentração dose diferente de Amsparity, caso a sua criança precise de uma dose diferente.

Amsparity é injetado debaixo da pele (via subcutânea).

<b>Artrite idiopática juvenil poliarticular</b>		
<b>Idade ou peso corporal</b>	<b>Qual a dose e com que frequência se deve tomar?</b>	<b>Notas</b>
Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg	40 mg em semanas alternadas	Não aplicável
Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso entre 10 kg e inferior a 30 kg	20 mg em semanas alternadas	Não aplicável

<b>Artrite relacionada com entesite pediátrica</b>		
<b>Idade ou peso corporal</b>	<b>Qual a dose e com que frequência se deve tomar?</b>	<b>Notas</b>
Crianças, adolescentes e adultos a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg	40 mg em semanas alternadas	Não aplicável
Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso entre 15 kg e inferior a 30 kg	20 mg em semanas alternadas	Não aplicável

<b>Psoríase pediátrica em placas</b>		
<b>Idade ou peso corporal</b>	<b>Qual a dose e com que frequência se deve tomar?</b>	<b>Notas</b>
Crianças e adolescentes entre os 4 e os 17 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg	Primeira dose de 40 mg, seguida de 40 mg uma semana mais tarde.  Depois disso, a dose habitual é de 40 mg em semanas alternadas.	Não aplicável
Crianças e adolescentes entre os 4 e os 17 anos de idade com peso entre 15 kg e inferior a 30 kg	Primeira dose de 20 mg, seguida de 20 mg uma semana mais tarde.  Depois disso, a dose habitual é de 20 mg em semanas alternadas.	Não aplicável

<b>Doença de Crohn pediátrica</b>		
<b>Idade ou peso corporal</b>	<b>Qual a dose e com que frequência se deve tomar?</b>	<b>Notas</b>
Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade com peso igual ou superior a 40 kg	Primeira dose de 80 mg, seguida de 40 mg duas semanas mais tarde.  Nos casos em que é necessária uma resposta mais rápida, o médico da sua criança poderá prescrever uma primeira dose de 160 mg, seguida de 80 mg duas semanas mais tarde.	O médico da sua criança poderá aumentar a dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.

<b>Doença de Crohn pediátrica</b>		
<b>Idade ou peso corporal</b>	<b>Qual a dose e com que frequência se deve tomar?</b>	<b>Notas</b>
	Depois disso, a dose habitual é de 40 mg em semanas alternadas.	
Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade com peso inferior a 40 kg	Primeira dose de 40 mg, seguida de 20 mg duas semanas mais tarde.  Nos casos em que é necessária uma resposta mais rápida, o médico poderá prescrever uma primeira dose de 80 mg, seguida de 40 mg duas semanas mais tarde.  Depois disso, a dose habitual é de 20 mg em semanas alternadas.	O médico da sua criança poderá aumentar a frequência da dose para 20 mg por semana.

<b>Uveíte pediátrica</b>		
<b>Idade ou peso corporal</b>	<b>Qual a dose e com que frequência se deve tomar?</b>	<b>Notas</b>
Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso inferior a 30 kg	20 mg em semanas alternadas	O médico da sua criança poderá prescrever uma dose inicial de 40 mg para ser administrada uma semana antes do início da dose habitual de 20 mg em semanas alternadas. Amsparity é recomendado para utilização em associação com o metotrexato.
Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg	40 mg em semanas alternadas	O médico da sua criança poderá prescrever uma dose inicial de 80 mg para ser administrada uma semana antes do início da dose habitual de 40 mg em semanas alternadas. Amsparity é recomendado para utilização em associação com o metotrexato.

### **Modo e via de administração**

Amsparity é administrado por injeção debaixo da pele (via subcutânea).



**São fornecidas instruções detalhadas sobre como injetar Amsparity no fim deste folheto informativo, na secção “Instruções de utilização”.**

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

Se injetar acidentalmente a sua criança com Amsparity com mais frequência do que deveria, contacte o médico da sua criança ou farmacêutico e explique-lhe que a sua criança utilizou mais Amsparity do que deveria.

Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

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

Caso se tenha esquecido de administrar uma injeção de Amsparity à sua criança, administre a próxima dose de Amsparity logo que se lembrar. Em seguida, administre a dose seguinte à sua criança conforme prescrito, como se não se tivesse esquecido da dose anterior.

### **Se a sua criança parar de utilizar Amsparity**

A decisão de parar de utilizar Amsparity deve ser discutida com o médico da sua criança. Os sintomas da sua criança podem voltar após parar o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico da sua criança 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 indesejáveis são ligeiros a moderados. No entanto, alguns podem ser graves e necessitar de tratamento. Podem ocorrer efeitos indesejáveis, pelo menos, até 4 meses após a última injeção de Amsparity.

### **Procure assistência médica com urgência se notar alguns dos seguintes sinais:**

- erupção grave na pele, urticária ou outros sinais de reação alérgica;
- inchaço da face, mãos, pés;
- dificuldades em respirar, em engolir;
- falta de ar durante a atividade física ou quando deitado ou inchaço dos pés.

### **Informe o médico da sua criança assim que possível se notar alguma das seguintes situações:**

- sinais e sintomas de infeção tais como febre, enjoos, feridas, problemas dentários, sensação de ardor ao urinar, sensação de fraqueza ou cansaço ou tosse;
- sintomas de problemas dos nervos, tais como formigueiro, dormência, visão dupla ou fraqueza nos braços ou pernas;
- sinais de cancro da pele, tais como inchaço ou ferida aberta que não cicatriza;
- sinais ou sintomas sugestivos de alterações sanguíneas tais como febre persistente, nódos negros, perdas de sangue, palidez.

Os sinais e sintomas acima descritos podem representar os efeitos indesejáveis listados 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);

- infecções do trato respiratório (incluindo constipação, nariz a pingar, infecção dos seios nasais, pneumonia);
- dor de cabeça;
- dor abdominal (de barriga);
- náuseas e vômitos;
- erupção na pele;
- dor nos músculos ou articulações.

### **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 da boca (incluindo infecções dentárias e aftas);
- 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 sensoriais, tais como sensação de picadas, formigueiro ou dormência;
- enxaqueca;
- sintomas de compressão de raiz nervosa (incluindo dor lombar e dor nas pernas);
- alterações da visão;
- inflamação dos olhos;
- inflamação das pálpebras e inchaço dos olhos;
- vertigens (sensação de movimento);
- sensação de batimento cardíaco rápido;
- tensão arterial alta;
- afrontamentos;
- hematoma (um inchaço sólido com sangue coagulado);
- tosse;
- asma;
- falta de ar;
- hemorragia gastrointestinal;
- dispepsia (indigestão, inchaço, azia);
- doença de refluxo;
- síndrome de Sjögren (incluindo olhos e boca seca);
- comichão;
- erupção na pele com comichão;
- nódoas negras;
- inflamação da pele (tal como eczema);
- unhas das mãos e dos pés quebradiças;
- aumento da transpiração;
- perda de cabelo;
- novo aparecimento ou agravamento da psoríase;
- espasmos musculares;
- sangue na urina;

- problemas nos rins;
- dor no peito;
- edema (uma acumulação de líquido no organismo que faz com que os tecidos afetados inchem);
- febre;
- redução das plaquetas sanguíneas, o que aumenta o risco de hemorragia ou de nódulos negros;
- alteração da cicatrização.

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

- infecções oportunistas (fora do comum; as quais incluem tuberculose e outras infecções) que ocorrem quando a resistência às doenças está diminuída;
- infecções neurológicas (incluindo meningite viral);
- infecções nos olhos;
- infecções bacterianas;
- diverticulite (inflamação e infecção do intestino grosso);
- cancro, incluindo cancro que afeta o 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 designada sarcoidose);
- vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos);
- tremores;
- neuropatia (lesão dos nervos);
- acidente vascular cerebral (AVC);
- visão dupla;
- perda de audição, zumbidos;
- sensação de batimento irregular do coração, tal como palpitações;
- problemas no coração que podem causar falta de ar ou inchaço dos tornozelos;
- ataque cardíaco;
- quisto na parede de uma artéria principal, inflamação e coágulo numa veia, bloqueio de um vaso sanguíneo;
- doenças pulmonares causando falta de ar (incluindo inflamação);
- embolia pulmonar (bloqueio de uma artéria do 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 (inchaço da face);
- inflamação da vesícula, pedra na vesícula;
- fígado gordo (acumulação de gordura nas células do fígado);
- suores noturnos;
- cicatriz;
- destruição muscular anormal;
- lúpus eritematoso sistémico (uma doença do sistema imunitário incluindo inflamação da pele, coração, pulmão, articulações e outros sistemas de órgãos);
- interrupções do sono;
- impotência;
- inflamações.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1000 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 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 (um orifício na parede do intestino);
- hepatite (inflamação do fígado);
- reativação da hepatite B;
- hepatite autoimune (inflamação do fígado causada pelo próprio sistema imunitário);
- vasculite na pele (inflamação dos vasos sanguíneos da pele);
- síndrome de Stevens-Johnson (uma reação potencialmente fatal com sintomas do tipo gripe e erupção na pele com bolhas);
- edema facial (inchaço da face) associado a reações alérgicas;
- eritema multiforme (erupção inflamatória na pele);
- síndrome tipo lúpus;
- angioedema (inchaço localizado da pele);
- reação na pele liquenoide (erupção na pele vermelho-púrpura com comichão).

**Desconhecido** (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

- linfoma hepatoesplênico de células T (um cancro de sangue raro que muitas vezes é fatal);
- carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro de pele);
- sarcoma de Kaposi, um cancro raro relacionado com a infeção pelo vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente na forma de lesões cutâneas de cor púrpura. insuficiência hepática;
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que se manifesta como uma erupção na pele acompanhada de fraqueza muscular);
- aumento de peso (para a maioria dos doentes, o aumento de peso foi pequeno).

Alguns efeitos indesejáveis 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;
- elevação das enzimas hepáticas.

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

- contagem aumentada dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída das plaquetas;
- aumento do ácido úrico no sangue;
- nível anormal de sódio no sangue;
- nível diminuído de cálcio no sangue;
- nível diminuído 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 da bilirrubina (análise de sangue ao fígado).

**Raros** (podem afetar até 1 em 1000 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 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 Amsparity**

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo/blister/embalagem, após EXP.

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

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

### Conservação alternativa:

Quando necessário (por exemplo, quando viaja), uma única seringa pré-cheia de Amsparity pode ser conservada até um período máximo de 30 dias, à temperatura ambiente (até 30°C) – certifique-se de que a protege da luz. Uma vez retirada do frigorífico para ser conservada à temperatura ambiente, a seringa **tem de ser utilizada dentro de 30 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 médico da sua criança ou 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 Amsparity**

A substância ativa é o adalimumab.

Os outros componentes são L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, sacarose, edetato dissódico di-hidratado, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto da seringa pré-cheia de Amsparity e conteúdo da embalagem**

Amsparity 20 mg solução injetável em seringa pré-cheia para utilização pediátrica é fornecido sob a forma de uma solução estéril contendo 20 mg de adalimumab dissolvidos em 0,4 ml de solução.

A seringa pré-cheia de Amsparity é uma seringa de vidro contendo uma solução de adalimumab límpida, incolor a castanho muito claro.

A seringa pré-cheia de Amsparity está disponível em embalagens contendo 2 seringas pré-cheias e 2 compressas embebidas em álcool.

Amsparity pode estar disponível em frasco para injetáveis, em seringa pré-cheia e/ou em caneta pré-cheia.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

### **Fabricante**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
Zaventem 1930  
Bélgica

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

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ:+357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**

Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**România**

Pfizer România S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**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>.

## INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Amsparity (adalimumab)

20 mgSeringa pré-cheia de dose única, para injeção subcutânea

**Conserve este folheto. Estas instruções mostram passo-a-passo como preparar e administrar uma injeção.**

**Conserve a seringa pré-cheia de Amsparity no frigorífico entre 2°C e 8°C.**

**Conserve a seringa pré-cheia de Amsparity na embalagem de origem até utilizar para proteger da luz solar direta.**

**Se necessário, por exemplo quando estiver a viajar com a sua criança, poderá conservar a seringa pré-cheia de Amsparity à temperatura ambiente até 30°C durante 30 dias.**

**Mantenha Amsparity, os materiais de injeção e todos os outros medicamentos fora do alcance das crianças.**

Amsparity injetável é fornecido numa seringa pré-cheia de utilização única descartável que contém uma única dose de medicamento.

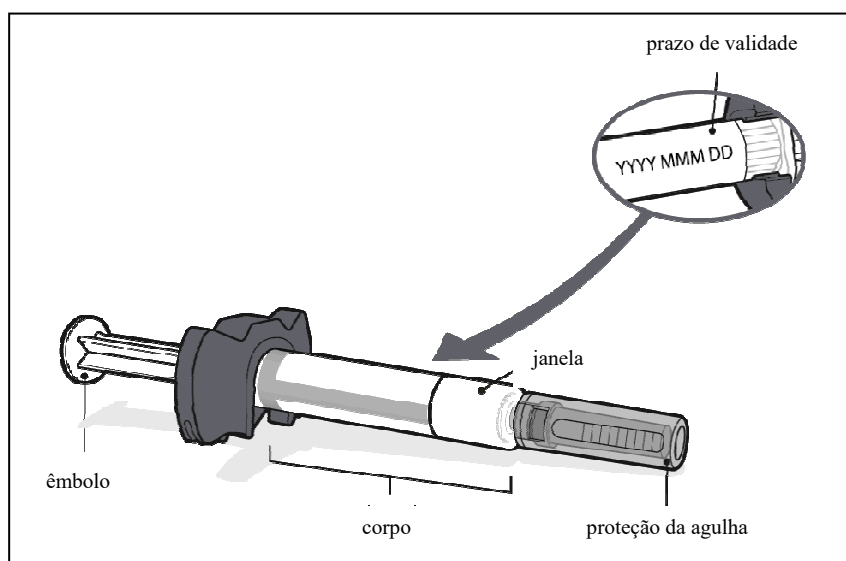
**Não tente** injetar Amsparity à sua criança até ter lido e compreendido as Instruções de Utilização. Se o médico da sua criança, enfermeiro ou farmacêutico decidir que poderá ser capaz de administrar as injeções de Amsparity à sua criança em casa, deverá receber treino sobre a maneira correta de preparar e injetar Amsparity.

Também é importante conversar com o médico da sua criança, enfermeiro ou farmacêutico para garantir que compreendeu as instruções posológicas de Amsparity para sua criança. Para o relembrar, poderá marcar no seu calendário quando tem de injetar o Amsparity. Se tiver alguma dúvida sobre a maneira correta de injetar Amsparity, fale com o médico da sua criança, enfermeiro ou farmacêutico. Após treino adequado, a injeção de Amsparity pode ser administrada pela sua criança ou por outra pessoa, por exemplo, um membro da família ou amigo.

### 1. Materiais de que precisa

- Vai precisar dos seguintes materiais para cada injeção de Amsparity. Encontre uma superfície plana e limpa para colocar os materiais.
  - 1 seringa pré-cheia de Amsparity num tabuleiro, dentro da embalagem
  - 1 compressa embebida em álcool, dentro da embalagem
  - 1 bola de algodão ou uma compressa de gaze (não incluídos na embalagem de Amsparity)
  - Um recipiente para cortantes apropriado (não incluído na embalagem de Amsparity)

**Importante:** se tiver alguma dúvida sobre a seringa pré-cheia ou medicamento Amsparity da sua criança, fale com o médico da sua criança, enfermeiro ou farmacêutico.





## 2. Preparação

- Retire a embalagem de Amsparity do frigorífico.
- Abra a embalagem e retire o tabuleiro que contém a seringa pré-cheia.
- Inspeccione a embalagem e o tabuleiro; **não** utilize se:
  - o prazo de validade tiver expirado
  - tiver sido congelado e descongelado
  - tiver caído, mesmo assim não parecer danificada
  - estiver fora do frigorífico há mais de 30 dias
  - parecer danificada
  - os selos de uma embalagem nova estiverem quebrados
- Se qualquer uma das opções acima se aplicar, descarte a seringa pré-cheia da mesma maneira que uma seringa usada. Precisarás de uma nova seringa pré-cheia para dar a injeção da sua criança.

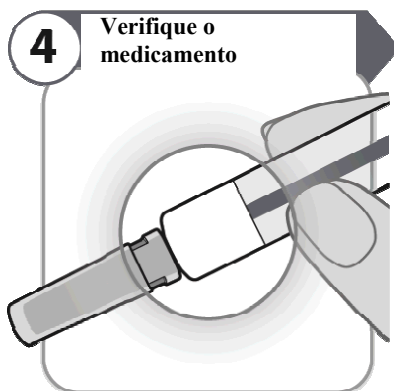
Lave as mãos com água e sabão e seque-as completamente. Caso tenha dúvidas sobre o medicamento da sua criança, fale com o médico da sua criança, enfermeiro ou farmacêutico.



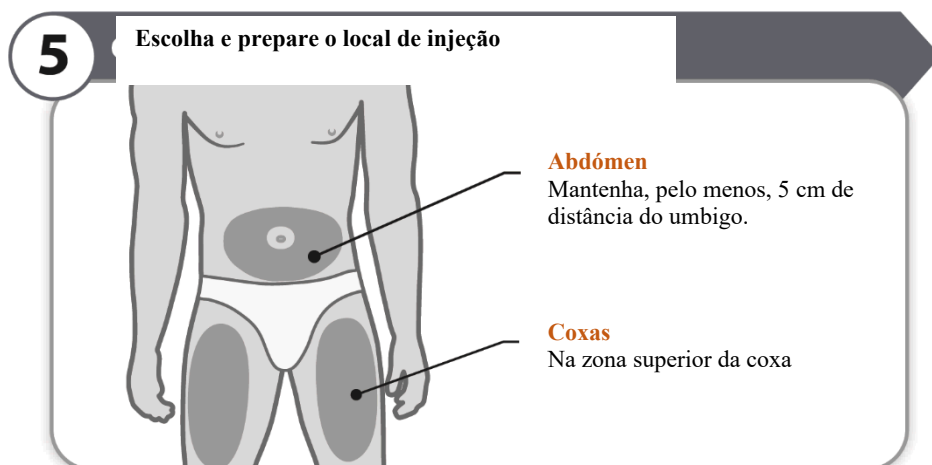
- Retire o selo de papel do tabuleiro.
- Retire 1 seringa pré-cheia do tabuleiro e volte a colocar a embalagem de origem com as seringas não utilizadas no frigorífico.
- **Não** utilize a seringa se esta parecer danificada.
- A seringa pré-cheia poderá ser usada diretamente do frigorífico.
- Poderá constatar que utilizar a seringa pré-cheia à temperatura ambiente reduz a picada ou o desconforto. Deixe a seringa pré-cheia à temperatura ambiente durante 15 a 30 minutos antes de injetar.

**Não** retire a proteção da agulha da seringa pré-cheia até estar pronto para injetar.

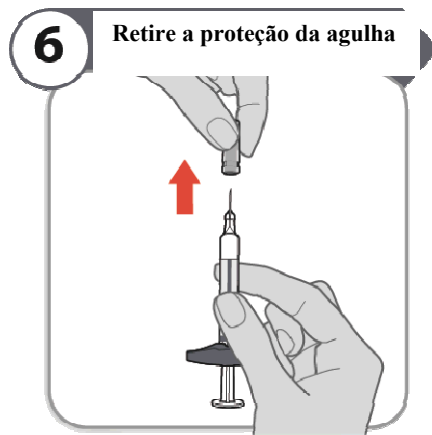
**Segure sempre na seringa pré-cheia pelo corpo para evitar danos.**



- Olhe atentamente para o medicamento da sua criança através da janela.
- Incline cuidadosamente a seringa pré-cheia para frente e para trás para verificar o medicamento.
- **Não agite** a seringa pré-cheia. Agitar pode danificar o medicamento da sua criança.
- Certifique-se de que o medicamento na seringa pré-cheia é límpido e incolor a castanho muito claro e isento de flocos ou partículas. É normal observar-se uma ou mais bolhas de ar na janela. Caso tenha dúvidas sobre o medicamento da sua criança, fale com o médico da sua criança, enfermeiro ou farmacêutico.



- Escolha um local diferente sempre que injetar a sua criança.
- **Não** injete em zonas ossudas ou em áreas em que a pele da sua criança esteja vermelha, sensível ao toque, dura ou tenha nódos negros. Evite injetar em áreas com cicatrizes ou estrias.
  - Se a sua criança tem psoríase, **não** injete diretamente em porções de pele inchada, espessa, vermelha ou escamosa ou em lesões na pele.
- **Não** injete através da roupa da sua criança.
- Limpe o local da injeção usando a compressa embebida em álcool.
- Deixe o local da injeção secar ao ar.



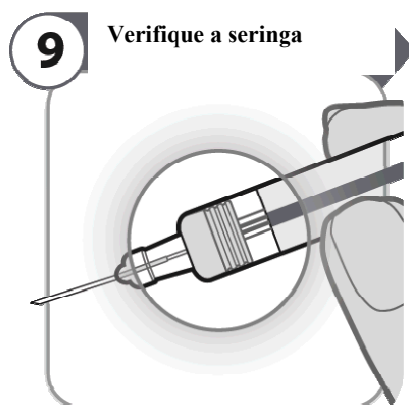
- Segure na seringa pré-cheia pelo corpo da seringa. Retire cuidadosamente a proteção da agulha a direito e para longe de si quando estiver pronto para injetar.
- É normal observar-se algumas gotas de solução na ponta da agulha ao remover a proteção da agulha.
- Elimine a proteção da agulha no recipiente para cortantes.  
**Nota:** tenha cuidado ao manusear a seringa pré-cheia para evitar uma lesão acidental por picada de agulha.



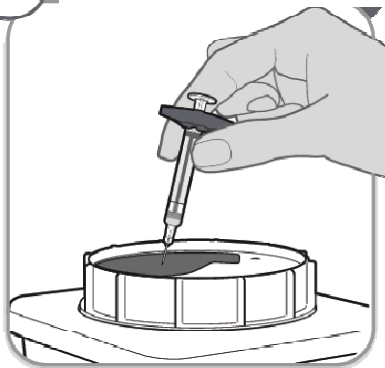
- Faça com cuidado uma prega de pele na área limpa do local da injeção.
- Insira a agulha completamente na pele, com um ângulo de 45 graus, como ilustrado.
- Depois da agulha estar introduzida, solte a prega de pele.  
**Importante: não** volte a inserir a agulha na pele da sua criança. Se a agulha já tiver sido inserida na pele e tiver mudado de ideia sobre o local onde injetar, necessitará de uma nova seringa pré-cheia.



- Aplicando uma pressão constante e lenta, empurre o êmbolo até ao fim, até o corpo da seringa estar vazio. Geralmente, a dose demora 2 a 5 segundos a ser administrada.  
**Nota:** recomenda-se manter a seringa pré-cheia na pele durante mais 5 segundos após o êmbolo ter sido premido até ao fim.
- Retire a agulha da pele com o mesmo ângulo com que foi introduzida.



- Verifique se o medicamento da sua criança foi totalmente esvaziado da seringa pré-cheia.
- **Nunca volte a introduzir a agulha.**
- **Nunca volte a tapar a agulha.**  
**Nota:** se o batente cinzento não estiver na posição ilustrada, poderá não ter injetado todo o medicamento da sua criança. Contacte imediatamente o médico da sua criança, enfermeiro ou farmacêutico.

**10****Elimine a seringa usada**

- Elimine a seringa imediatamente, conforme indicado pelo médico da sua criança, enfermeiro ou farmacêutico, e de acordo com a legislação local de saúde e segurança.

**11****Depois da injeção**

- Inspecione atentamente o local da injeção na sua criança. Se existir sangue, utilize uma bola de algodão ou uma compressa de gaze limpas para pressionar ligeiramente o local da injeção durante alguns segundos.
- **Não** friccione o local da injeção.  
**Nota:** conserve as seringas não utilizadas no frigorífico na embalagem de origem.

Consulte o  
Folheto informativo: Informação para o doente

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Amsparity 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 a sua criança 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 para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O médico da sua criança vai dar-lhe também um cartão de segurança do doente, que contém informação de segurança importante que precisa conhecer, antes e durante o tratamento da sua criança com Amsparity. Mantenha este cartão de segurança do doente consigo ou com a sua criança.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico da sua criança 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 efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com médico ou farmacêutico da sua criança. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

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

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

Amsparity contém adalimumab como substância ativa, um medicamento que atua no sistema imunitário (de defesa) do organismo da sua criança.

Amsparity destina-se ao tratamento das doenças inflamatórias abaixo descritas:

- artrite idiopática juvenil poliarticular
- artrite relacionada com entesite pediátrica
- psoríase pediátrica em placas
- hidradenite supurativa no adolescente
- doença de Crohn pediátrica
- colite ulcerosa pediátrica
- uveíte pediátrica

A substância ativa de Amsparity, o adalimumab, é um anticorpo monoclonal. Os anticorpos monoclonais são proteínas que se ligam a um alvo específico no organismo.

O alvo do adalimumab é outra proteína denominada fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ), que está envolvida no sistema imunitário (de defesa) e está presente em níveis aumentados nas doenças inflamatórias acima mencionadas. Ao ligar-se ao TNF $\alpha$ , Amsparity bloqueia a sua ação e reduz a inflamação nestas doenças.

### Artrite idiopática juvenil poliarticular

A artrite idiopática juvenil poliarticular é uma doença inflamatória das articulações que surge normalmente pela primeira vez na infância.

Amsparity é usado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular em crianças e adolescentes com idade entre os 2 e os 17 anos. A sua criança pode ser tratada inicialmente com outros medicamentos modificadores da doença, como por exemplo o metotrexato. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, a sua criança irá receber Amsparity para tratar a sua artrite idiopática juvenil poliarticular.

### Artrite relacionada com entesite pediátrica

A artrite relacionada com entesite pediátrica é uma doença inflamatória das articulações e dos locais onde os tendões se ligam ao osso.

Amsparity é usado no tratamento da artrite relacionada com entesite em crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos. A sua criança pode ser tratada inicialmente com outros medicamentos modificadores da doença, como por exemplo o metotrexato. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, a sua criança receberá Amsparity para tratar a sua artrite relacionada com entesite.

### Psoríase pediátrica em placas

A psoríase em placas é uma doença inflamatória da pele que provoca manchas avermelhadas, secas e com placas na pele cobertas com escamas prateadas. 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 organismo, que provocam um aumento da produção de células da pele.

Amsparity é usado no tratamento da psoríase em placas crónica grave em crianças e adolescentes com idade entre os 4 e os 17 anos, para os quais os medicamentos aplicados na pele e o tratamento com luz UV não funcionaram muito bem ou são inadequados.

### Hidradenite supurativa no adolescente

A hidradenite supurativa (por vezes chamada acne inversa) é uma doença inflamatória da pele de longa duração e frequentemente dolorosa. Os sintomas podem incluir nódulos dolorosos (caroços) e abscessos (furúnculos) que podem libertar pus. Frequentemente afeta áreas da pele específicas, tais como debaixo das mamas, axilas, face interna das coxas, virilhas e nádegas. Nas áreas afetadas podem também surgir cicatrizes.

Amsparity é usado no tratamento da hidradenite supurativa em adolescentes a partir dos 12 anos. Amsparity pode reduzir o número de nódulos e abscessos da sua criança, bem como a dor frequentemente associada à doença. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionaram suficientemente bem, irá receber Amsparity.

### Doença de Crohn pediátrica

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do intestino.

Amsparity é usado no tratamento da doença de Crohn em crianças e adolescentes com idade entre os 6 e os 17 anos.

Se a sua criança tem doença de Crohn, receberá primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem bem, a sua criança receberá Amsparity para reduzir os sinais e sintomas da doença de Crohn.

### Colite ulcerosa pediátrica

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória do intestino grosso. Amsparity é utilizado no tratamento da colite ulcerosa moderada a grave em crianças entre os 6 e os 17 anos. A sua criança pode ser tratada inicialmente com outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, a sua criança receberá Amsparity para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

### Uveíte pediátrica

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

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). Amsparity atua através da redução desta inflamação.

Amsparity é usado no tratamento da uveíte não infecciosa crónica, com inflamação afetando a parte da frente do olho, em crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade.

A sua criança pode receber primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, a sua criança receberá Amsparity para reduzir os sinais e sintomas da doença.

## **2. O que precisa de saber antes da sua criança utilizar Amsparity**

### **Não utilize Amsparity**

- se a sua criança tem alergia a adalimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se a sua criança tem uma infeção grave, incluindo tuberculose ativa, sepsis (envenenamento do sangue) ou infeções oportunistas (infeções fora do comum associadas a um sistema imunitário enfraquecido). É importante que informe o médico da sua criança se esta tiver sintomas de infeção, tais como, febre, feridas, sensação de cansaço, problemas dentários (ver “Advertências e precauções”).
- se a sua criança tem insuficiência cardíaca moderada ou grave. É importante que informe o médico da sua criança se esta tem ou teve uma doença cardíaca grave (ver “Advertências e precauções”).

### **Advertências e precauções**

Fale com o médico da sua criança ou farmacêutico antes de utilizar Amsparity.

É importante que você e o médico da sua criança anotem o nome do medicamento e o número de lote da medicação da sua criança.

### Reações alérgicas

- Se a sua criança tiver reações alérgicas com sintomas, tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas, inchaço ou erupção na pele, não injete mais Amsparity e contacte imediatamente o médico da sua criança uma vez que, em casos raros, estas reações podem ser potencialmente fatais.



## Infeções

- Se a sua criança tiver uma infeção, incluindo uma infeção de longa duração ou uma infeção numa parte do corpo (por exemplo, úlcera da perna), consulte o médico da sua criança antes de iniciar o tratamento com Amsparity. Contacte o médico da sua criança se tiver dúvidas.
- A sua criança pode contrair mais facilmente infeções enquanto estiver a receber a ser tratada com Amsparity. Este risco pode aumentar se a criança tiver problemas nos pulmões. Estas infeções podem ser mais graves e incluem tuberculose, infeções causadas por vírus, fungos, parasitas ou bactérias, ou outras infeções oportunistas (organismos infecciosos fora do comum) e sepsis (envenenamento do sangue). Em casos raros, estas infeções podem pôr a vida em risco. Deve informar o médico da sua criança se esta tiver sintomas, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários. O médico da sua criança poderá recomendar a interrupção temporária de Amsparity.

## Tuberculose (TB)

- Uma vez que foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com adalimumab, o médico da sua criança irá avaliá-la quanto a sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar Amsparity. Isto incluirá uma avaliação clínica pormenorizada da sua criança incluindo a história clínica da sua criança e exames de rastreio apropriados (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 médico da sua criança se esta já teve tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém que teve tuberculose. Se a sua criança tiver tuberculose ativa, não utilize Amsparity.
- A tuberculose pode desenvolver-se durante a terapêutica, mesmo que a sua criança tenha efetuado tratamento de profilaxia da tuberculose.
- Se surgirem sintomas de tuberculose (por exemplo, tosse persistente, perda de peso, falta de energia, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após o tratamento, informe imediatamente o médico da sua criança.

## Viagens/infeção recorrente

- Informe o médico da sua criança se esta residiu ou viajou para regiões nas quais infeções fúngicas tais como histoplasmoze, coccidioidomicose ou blastomicose são endémicas (habituais).
- Informe o médico da sua criança se esta tem tido infeções que estão sempre a reaparecer ou quaisquer outros problemas que aumentem o risco de infeções.
- Deve, juntamente com o médico da sua criança, deve prestar especial atenção a sinais de infeção enquanto a sua criança estiver a ser tratada com Amsparity. É importante que informe o médico da sua criança se esta tiver sintomas de infeções, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários.

## Hepatite B

- Informe o médico da criança se esta for portadora do vírus da hepatite B (VHB), se tem infeção ativa pelo VHB ou se pensa que pode estar em risco de contrair o VHB. O médico da sua criança deve avaliá-la para determinar se tem VHB. O adalimumab pode reativar a infeção pelo VHB nas pessoas portadoras do vírus. Em alguns casos raros, especialmente se a sua criança

tomar outros medicamentos que suprimem o sistema imunitário, a reativação da infeção pelo VHB pode pôr a vida em risco.

### Intervenção cirúrgica ou dentária

- Se a sua criança vai ser submetida a uma intervenção cirúrgica ou dentária, informe o seu médico de que ela está a tomar Amsparity. O médico da sua criança poderá recomendar a interrupção temporária de Amsparity.

### Doença desmielinizante

- Se a sua criança tem ou vier a desenvolver uma doença desmielinizante (uma doença que afeta a camada isolante à volta dos nervos, tal como esclerose múltipla), o médico da sua criança irá decidir se ela deve receber ou continuar a receber Amsparity. Caso a sua criança tenha sintomas, tais como alterações na visão, fraqueza nos braços ou pernas ou dormência ou formigamento em qualquer parte do corpo, informe imediatamente o seu médico.

### Vacinação

- Certas vacinas contêm formas vivas mas atenuadas das bactérias ou vírus causadores de doença que podem causar infeções e que não devem ser administradas durante o tratamento com Amsparity. Consulte o médico da sua criança antes desta receber qualquer vacina. Recomenda-se que, se possível, antes de iniciarem o tratamento com Amsparity, as crianças recebam todas as vacinas, de acordo com o atual plano nacional de vacinação. Se a sua filha recebeu Amsparity enquanto estava grávida, o bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção até aproximadamente cinco meses após a última dose de Amsparity que a mãe recebeu durante a gravidez. É importante que diga aos médicos do bebé da sua filha e a outros profissionais de saúde que a sua filha utilizou Amsparity durante a gravidez, para que estes possam decidir quando pode ser dada qualquer vacina ao bebé.

### Insuficiência cardíaca

- Deve informar o médico da sua criança se esta tem ou teve algum problema cardíaco grave. Se a sua criança tem insuficiência cardíaca ligeira e está a ser tratada com Amsparity, o estado da insuficiência cardíaca tem de ser monitorizado de perto pelo médico da sua criança. Caso a sua criança desenvolva novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca (por exemplo, falta de ar ou inchaço dos pés), tem de contactar imediatamente o médico da sua criança.

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

- Em alguns doentes, o organismo pode ser incapaz de produzir suficientes células sanguíneas que combatem as infeções ou ajudam a parar hemorragias. Caso a sua criança desenvolva febre que não desaparece, faça nódoas negras ou tenha perdas de sangue muito facilmente ou pareça muito pálida, contacte imediatamente o médico da sua criança. O médico da sua criança poderá decidir suspender o tratamento.

### Cancro

- Têm ocorrido casos muito raros de determinados tipos de cancro em crianças e adultos a tomar adalimumab ou outros antagonistas TNF $\alpha$ . Os doentes com formas mais graves de artrite reumatoide que tenham a doença há muito tempo podem ter um risco superior à média de aparecimento de linfoma e leucemia (cancros que afetam as células sanguíneas e a medula óssea). Se a sua criança toma Amsparity o risco de ter linfoma, leucemia, ou outro tipo de cancro pode aumentar. Em raras ocasiões, em doentes tratados com adalimumab, foi detetado um tipo de linfoma pouco frequente e grave. Alguns destes doentes foram também tratados com

os medicamentos azatioprina ou mercaptopurina. Informe o médico da sua criança se esta estiver a tomar azatioprina ou mercaptopurina com Amsparity.

- Adicionalmente, foram observados casos de cancro de pele não-melanoma em doentes a tomar adalimumab. Caso surjam novas áreas de pele danificada durante ou após o tratamento ou se marcas ou áreas danificadas mudarem de aspeto, informe o médico da sua criança.
- Têm havido casos de cancros, para além de linfoma, em doentes com um tipo específico de doença pulmonar denominada doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) tratados com outro antagonista TNF $\alpha$ . Se a sua criança tem DPOC ou se fuma muito, deve falar com o médico da sua criança para saber se o tratamento com um antagonista TNF $\alpha$  é adequado.

### Doença autoimune

- Em raras ocasiões, o tratamento com Amsparity pode resultar em síndrome do tipo lúpus. Contacte o médico da sua criança se ocorrerem sintomas tais como erupção na pele persistente e inesperada, febre, dor nas articulações ou cansaço.

### **Outros medicamentos e Amsparity**

Informe o médico da sua criança ou farmacêutico se ela estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

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

A sua criança não deve tomar Amsparity com medicamentos contendo a substância ativa anacina ou abatacept devido ao risco aumentado de infeções graves. Não se recomenda a associação de adalimumab, bem como de outros antagonistas TNF, com anacina ou abatacept, com base no possível risco acrescido de infeções, incluindo infeções graves e outras potenciais interações farmacológicas. Contacte o médico da sua criança se tiver dúvidas.

### **Gravidez e amamentação**

A sua filha deverá considerar a utilização de um método contraceptivo adequado para evitar a gravidez e continuar a utilizá-lo durante pelo menos 5 meses após o último tratamento com Amsparity.

Se a sua filha está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o médico da sua filha antes de ela tomar este medicamento.

Amsparity 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.

Amsparity pode ser utilizado durante a amamentação.

Se a sua filha receber Amsparity durante a gravidez, o bebé dela pode ter um risco superior de contrair uma infeção. É importante que diga ao médico do bebé da sua filha e a outros profissionais de saúde que a sua filha utilizou Amsparity durante a gravidez, antes do bebé receber qualquer vacina. Para mais informação sobre vacinação, ver secção “Advertências e precauções”.

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

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

### **Amsparity contém sódio**

Este medicamento 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 Amsparity**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo médico da sua criança, enfermeiro ou farmacêutico. Fale com o médico da sua criança, enfermeiro ou farmacêutico se tiver dúvidas. O médico da sua criança pode prescrever uma concentração diferente de Amsparity, caso a sua criança precise de uma dose diferente.

Amsparity é injetado debaixo da pele (via subcutânea).

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Crianças e adolescentes com psoríase

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

A dose recomendada de Amsparity 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 Amsparity 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 Amsparity é uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, com início uma semana após a dose inicial. Se esta dose não

atuar suficientemente bem, o médico da sua criança pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou para 80 mg em semanas alternadas.

É recomendado que utilize diariamente um antisséptico de lavagem 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*

O esquema de dose habitual é de 40 mg inicialmente seguido de 20 mg duas semanas mais tarde. 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 com início duas semanas após a dose inicial.

Depois disso, a dose habitual é de 20 mg em semanas alternadas. Se esta dose não atuar suficientemente bem, o médico da sua criança pode aumentar a frequência da 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. Nos casos em que é necessária uma resposta mais rápida, o médico poderá 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) seguida 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 atuar suficientemente bem, o médico da sua criança pode aumentar a frequência da dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.

#### Crianças e adolescentes com colite ulcerosa

##### *Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso inferior a 40 kg*

A dose habitual de Amsparity é de uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg (uma injeção de 40 mg) duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é de 40 mg em semanas alternadas.

Os doentes pediátricos que completem 18 anos de idade durante o tratamento com 40 mg em semanas alternadas devem continuar com a dose prescrita.

##### *Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 40 kg*

A dose habitual de Amsparity é de 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), seguida de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é de 80 mg em semanas alternadas.

Os doentes pediátricos que completem 18 anos de idade durante o tratamento com 80 mg em semanas alternadas devem continuar com a dose prescrita.

### 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 Amsparity é de 20 mg em semanas alternadas com metotrexato.

O médico da sua criança poderá 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 Amsparity é de 40 mg em semanas alternadas com metotrexato.

O médico da sua criança poderá 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**

Amsparity é administrado por injeção debaixo da pele (via subcutânea).

**São fornecidas instruções detalhadas sobre como injetar Amsparity no fim deste folheto informativo “Instruções de utilização”.**

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

Se injetar acidentalmente à sua criança uma maior quantidade de Amsparity ou se injetar Amsparity com mais frequência do que deveria, contacte o médico da sua criança ou farmacêutico e explique-lhe que a criança utilizou mais Amsparity do que deveria. Leve sempre consigo a embalagem exterior ou o frasco do medicamento, mesmo que esteja vazia.

### **Se utilizar menos Amsparity do que deveria**

Se injetar acidentalmente à sua criança uma quantidade menor de Amsparity, ou se injetar Amsparity com menos frequência do que deveria, contacte o da sua criança médico ou farmacêutico e explique-lhe que a criança tomou menos Amsparity do que deveria. Leve sempre consigo a embalagem exterior ou o frasco do medicamento, mesmo que esteja vazia.

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

Caso se tenha esquecido de administrar uma injeção de Amsparity à sua criança, administre a próxima dose de Amsparity logo que se lembrar. Em seguida, administre a dose seguinte à sua criança conforme prescrito, como se não se tivesse esquecido da dose anterior.

### **Se a sua criança parar de utilizar Amsparity**

A decisão de parar de utilizar Amsparity deve ser discutida com o médico da sua criança. Os sintomas da sua criança podem voltar após parar o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico da sua criança 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 indesejáveis são ligeiros a moderados. No

entanto, alguns podem ser graves e necessitar de tratamento. Podem ocorrer efeitos indesejáveis, pelo menos, até 4 meses após a última injeção de Amsparity.

**Procure assistência médica com urgência** se notar alguns dos seguintes sinais:

- Erupção grave na pele, urticária ou outros sinais de reação alérgica;
- inchaço da face, mãos, pés;
- dificuldades em respirar, em engolir;
- falta de ar durante a atividade física ou quando deitado ou inchaço dos pés.

**Informe o seu médico da sua criança assim que possível** se notar alguma das seguintes situações:

- sinais e sintomas de infecção tais como febre, enjoos, feridas, problemas dentários, sensação de ardor ao urinar, sensação de fraqueza ou cansaço ou tosse;
- sintomas de problemas dos nervos, tais como formigueiro, dormência, visão dupla ou fraqueza nos braços ou pernas;
- sinais de cancro da pele, tais como inchaço ou ferida aberta que não cicatriza;
- sinais ou sintomas sugestivos de alterações sanguíneas tais como febre persistente, nódos negros, hemorragias, palidez.

Os sinais e sintomas acima descritos podem representar os efeitos indesejáveis listados 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 dos seios nasais, pneumonia);
- dor de cabeça;
- dor abdominal (de barriga);
- náuseas e vômitos;
- erupção na pele;
- dor nos músculos ou articulações.

**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 aftas);
- infeções do sistema reprodutor;
- infeção do trato urinário;
- infeções fúngicas;
- infeções das articulações;
- tumores benignos;
- cancro da pele;
- reações alérgicas (incluindo alergia sazonal);
- desidratação;
- alterações do humor (incluindo depressão);
- ansiedade;
- dificuldade em adormecer;
- alterações sensoriais, tais como sensação de picadas, formigueiro ou dormência;
- enxaqueca;
- sintomas de compressão de raiz nervosa (incluindo dor lombar e dor nas pernas);

- alterações da visão;
- inflamação dos olhos;
- inflamação das pálpebras e inchaço dos olhos;
- vertigens (sensação de movimento);
- sensação de batimento cardíaco rápido;
- tensão arterial alta;
- afrontamentos;
- hematoma (um inchaço sólido com sangue coagulado);
- tosse;
- asma;
- falta de ar;
- hemorragia gastrointestinal;
- dispepsia (indigestão, inchaço, azia);
- doença de refluxo;
- síndrome de Sjögren (incluindo olhos e boca seca);
- comichão;
- erupção na pele com comichão;
- nódoas negras;
- inflamação da pele (tal como eczema);
- unhas das mãos e dos pés quebradiças;
- aumento da transpiração;
- perda de cabelo;
- novo aparecimento ou agravamento da psoríase;
- espasmos musculares;
- sangue na urina;
- problemas nos rins;
- dor no peito;
- edema (uma acumulação de líquido no organismo que faz com que os tecidos afetados inchem);
- febre;
- redução das plaquetas sanguíneas, o que aumenta o risco de hemorragia ou de nódoas negras;
- alteração da cicatrização.

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

- infeções oportunistas (fora do comum; as quais incluem tuberculose e outras infeções) que ocorrem quando a resistência às doenças está diminuída;
- infeções neurológicas (incluindo meningite viral);
- infeções nos olhos;
- infeções bacterianas;
- diverticulite (inflamação e infeção do intestino grosso);
- cancro, incluindo cancro que afeta o 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 designada como sarcoidose);
- vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos);
- tremores;
- neuropatia (lesão dos nervos);
- acidente vascular cerebral (AVC);
- visão dupla;
- perda de audição, zumbidos;
- sensação de batimento irregular do coração, tal como palpitações;
- problemas no coração que podem causar falta de ar ou inchaço dos tornozelos;
- ataque cardíaco;



- quisto na parede de uma artéria principal, inflamação e coágulo numa veia, bloqueio de um vaso sanguíneo;
- doenças pulmonares causando falta de ar (incluindo inflamação);
- embolia pulmonar (bloqueio de uma artéria do 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 (inchaço da face);
- inflamação da vesícula, pedra na vesícula;
- fígado gordo (acumulação de gordura nas células do fígado);
- suores noturnos;
- cicatriz;
- destruição muscular anormal;
- lúpus eritematoso sistêmico (uma doença do sistema imunitário incluindo inflamação da pele, coração, pulmão, articulações e outros sistemas de órgãos);
- interrupções do sono;
- impotência;
- inflamações.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1000 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 e síndrome de Guillain-Barré, uma doença que pode causar fraqueza muscular, sensações anormais, formigamento nos braços e na parte superior do corpo);
- o coração deixa de bombear;
- fibrose pulmonar (cicatrices no pulmão);
- perfuração intestinal (um orifício na parede do intestino);
- hepatite (inflamação do fígado);
- reativação da hepatite B;
- hepatite autoimune (inflamação do fígado causada pelo próprio sistema imunitário do corpo);
- vasculite na pele (inflamação dos vasos sanguíneos da pele);
- síndrome de Stevens-Johnson (uma reação potencialmente fatal com sintomas do tipo gripe e erupção na pele com bolhas);
- edema facial (inchaço da face) associado a reações alérgicas;
- eritema multiforme (erupção inflamatória na pele);
- síndrome tipo lúpus;
- angioedema (inchaço localizado da pele);
- reação cutânea liquenoide (erupção na pele vermelho-púrpura com comichão).

**Desconhecido** (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

- linfoma hepatoesplênico de células T (um cancro de sangue raro que muitas vezes é fatal);
- carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro de pele);
- sarcoma de Kaposi, um cancro raro relacionado com a infeção pelo vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente na forma de lesões cutâneas de cor púrpura.
- insuficiência hepática;
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que se manifesta como uma erupção na pele acompanhada de fraqueza muscular);
- aumento de peso (para a maioria dos doentes, o aumento de peso foi pequeno).

Alguns efeitos indesejáveis observados com adalimumab podem não ter sintomas e só podem ser identificados apenas 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;
- elevação 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;
- nível anormal de sódio no sangue;
- nível diminuído de cálcio no sangue;
- nível diminuído 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 da bilirrubina (análise de sangue ao fígado).

**Raros** (podem afetar até 1 em 1000 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, informe 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 Amsparity**

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo/embalagem, após EXP.

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

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

#### Conservação alternativa:

Quando necessário (por exemplo, quando viaja), um único frasco para injetáveis de Amsparity pode ser conservado até um período máximo de 30 dias, à temperatura ambiente (até 30°C) – certifique-se de que o protege da luz. Uma vez retirado do frigorífico para a temperatura ambiente, o frasco para injetáveis **deve de ser utilizado dentro de 30 dias ou eliminado**, mesmo que o volte a colocar no frigorífico.

Deve registar a data em que o frasco para injetáveis foi inicialmente retirado do frigorífico e a data em que deve ser eliminado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao médico da sua criança ou 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 Amsparity**

A substância ativa é o adalimumab.

Os outros componentes são L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, sacarose, edetato dissódico di-hidratado, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto do frasco para injetáveis de Amsparity e conteúdo da embalagem**

Amsparity 40 mg solução injetável em frascos para injetáveis é fornecido sob a forma de uma solução estéril contendo 40 mg de adalimumab dissolvidos em 0,8 ml de solução.

O frasco para injetáveis de Amsparity é um frasco de vidro contendo uma solução de adalimumab límpida, incolor a castanho muito claro. Uma embalagem contém 2 caixas, contendo cada uma, 1 frasco para injetáveis, uma seringa esterilizada vazia para injeção, 1 agulha, 1 adaptador de frasco para injetáveis e 2 compressas embebidas em álcool.

Amsparity pode estar disponível em frasco para injetáveis, em seringa pré-cheia e/ou em caneta pré-cheia.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

### **Fabricante**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
Zaventem 1930  
Bélgica

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

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**  
Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**  
Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**  
Pfizer România S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**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>.

## INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

### Instruções para a preparação e administração de uma injeção de Amsparity:

As instruções a seguir explicam como injetar Amsparity. Leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo.

**Não** tente injetar Amsparity à sua criança antes de ter lido e compreendido as Instruções de Utilização. Se o médico da sua criança, enfermeiro ou farmacêutico decidir que poderá ser capaz de administrar injeções de Amsparity à sua criança em casa, deverá receber treino sobre a maneira correta de preparar e injetar Amsparity.

Também é importante conversar com o médico da sua criança, enfermeiro ou farmacêutico para garantir que compreende as instruções posológicas de Amsparity da sua criança. Para o relembrar, poderá marcar seu calendário quando tem de injetar o Amsparity. Se tiver alguma dúvida sobre a maneira correta de injetar Amsparity, fale com o médico da sua criança, enfermeiro ou farmacêutico.

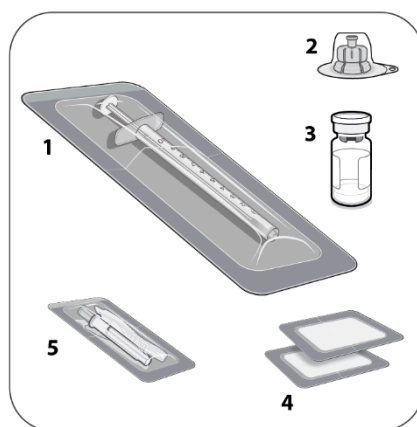
Após treino adequado, a injeção pode ser autoadministrada ou administrada por outra pessoa, por exemplo, um familiar ou amigo.

O não cumprimento dos passos a seguir descritos, pode causar contaminação, o que pode resultar numa infeção da sua criança.

Esta injeção não deve ser misturada com qualquer outro medicamento na mesma seringa ou 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 da sua criança, enfermeiro ou farmacêutico para mais instruções.
- Vai precisar de um recipiente específico para resíduos, por exemplo, um recipiente para cortantes ou como indicado pelo médico da sua criança, enfermeiro 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, volte a colocá-la 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 das respetivas embalagens individuais.
  - Uma seringa de 1 ml (1)
  - Um adaptador de frasco para injetáveis (2)
  - Um frasco para injetáveis de Amsparity injetável para uso pediátrico (3)
  - Duas compressas embebidas em álcool (4)
  - Uma agulha (5)

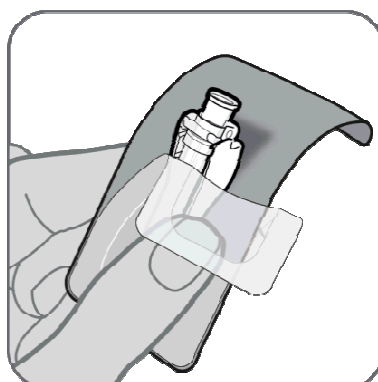


Amsparity é um líquido límpido e incolor a castanho muito claro e isento de flocos ou partículas. **NÃO** utilize se o líquido tiver flocos ou partículas.

## 2) Preparação da dose de Amsparity para injeção

Considerações gerais: **NÃO** elimine quaisquer materiais até que a injeção esteja concluída.

- 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. Pouse o invólucro com o lado transparente voltado para cima.

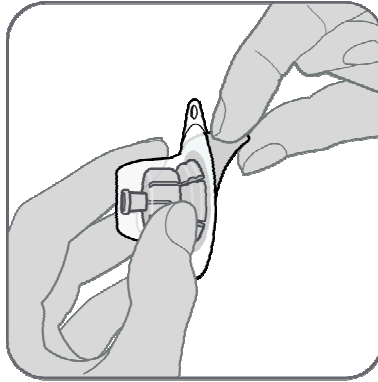


- Retire a cápsula de fecho de plástico do frasco para injetáveis para ver a parte superior da tampa do frasco.

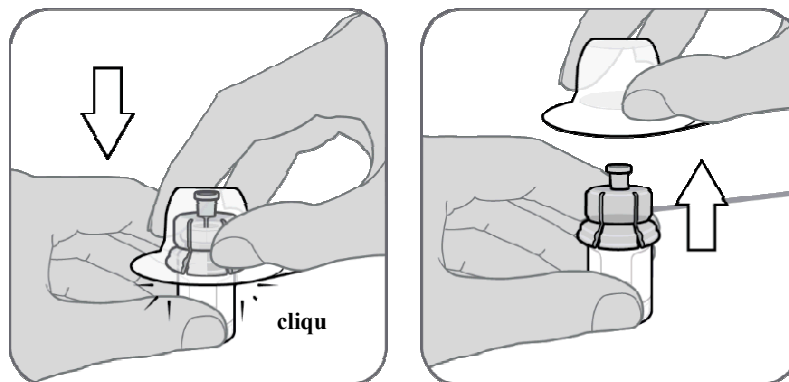


- Use uma das compressas embebidas em álcool para limpar a tampa do frasco para injetáveis. **NÃO** toque na tampa do frasco para injetáveis depois de limpa com a compressa embebida em álcool.

- Abra o invólucro da embalagem do adaptador do frasco para injetáveis mas não retire 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 o adaptador encaixar com um clique.
- Quando tiver a certeza de que o adaptador está encaixado no frasco para injetáveis, remova o invólucro do adaptador.
- Pouse suavemente o frasco para injetáveis com o adaptador numa superfície de trabalho limpa. Tenha cuidado para que não tombe. **NÃO** toque no adaptador.

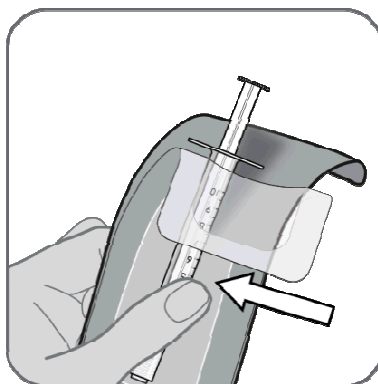


- Prepare a seringa abrindo parcialmente o invólucro a partir da extremidade mais próxima do êmbolo branco.
- Abra o invólucro transparente apenas o suficiente para expor o êmbolo branco, mas não retire a seringa do invólucro.
- Segure a seringa no invólucro e puxe o êmbolo branco **LENTAMENTE** para 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.



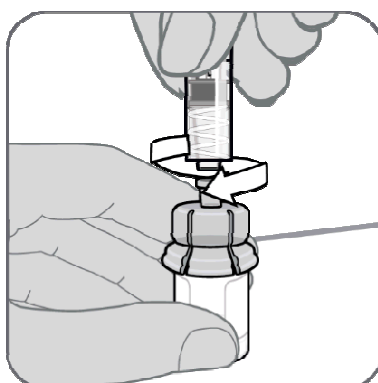
**NOTA:**

Se o êmbolo branco for puxado completamente para fora da seringa, elimine a seringa e contacte o fornecedor de Amsparity da sua criança para proceder à sua substituição. **NÃO** tente inserir novamente o êmbolo branco.

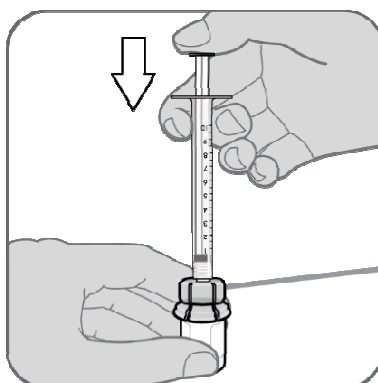


Dose + 0,1 ml

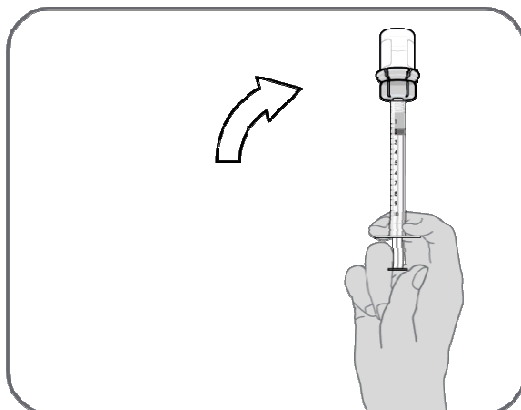
- **NÃO** utilize o êmbolo branco para retirar a seringa do invólucro. Segure a seringa pela parte graduada e retire-a do invólucro. **NÃO** pouse a seringa, em qualquer altura.
- Enquanto segura com firmeza no adaptador do frasco para injetáveis, insira a ponta da seringa no adaptador e rode a seringa no sentido dos ponteiros do relógio com uma mão, até fixar. **NÃO** aperte excessivamente.



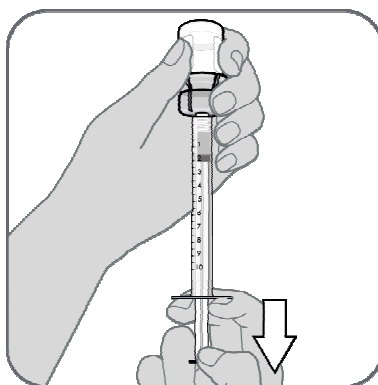
- Enquanto segura no frasco para injetáveis, empurre o êmbolo branco totalmente até abaixo. Este passo é importante para obter a dose apropriada.



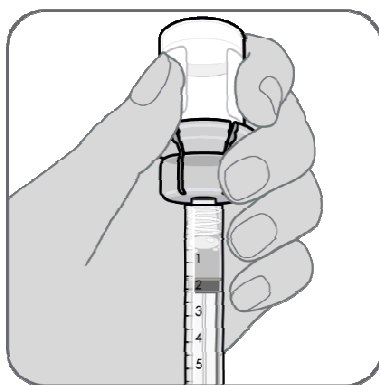
- Mantenha o êmbolo branco nesta posição e vire o frasco para injetáveis e a seringa ao contrário.



- Puxe o êmbolo branco **LENTAMENTE** para fora até 0,1 ml a mais da dose prescrita. Isto é importante para obter a dose apropriada. Vai estabelecer o volume da dose prescrita no passo 4, Preparação da dose. Se, por exemplo, a dose prescrita for de 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 em sentido contrário 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. Vai estabelecer o volume da dose prescrita no passo 4, Preparação da dose.

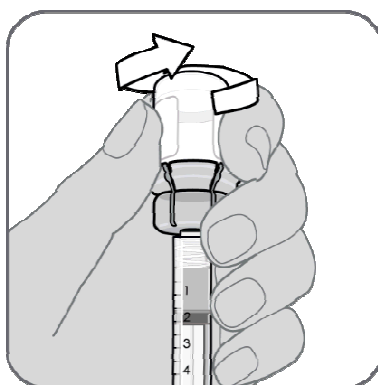


- Se ainda observar, bolhas ou espaços de ar no medicamento líquido na seringa, pode repetir este processo até 3 vezes. **NÃO** agite a seringa.

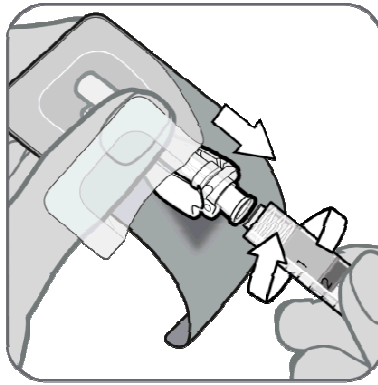
**NOTA:**

Se o êmbolo branco for puxado completamente para fora da seringa, elimine a seringa e contacte o seu fornecedor de Amsparity para uma substituição. **NÃO** tente inserir novamente o êmbolo branco.

- Enquanto ainda segura a seringa na posição vertical pela zona graduada, com a outra mão retire o adaptador com o frasco para injetáveis, rodando o adaptador. Certifique-se de que retirou o adaptador com o frasco para injetáveis da seringa. **NÃO** toque na extremidade da seringa.



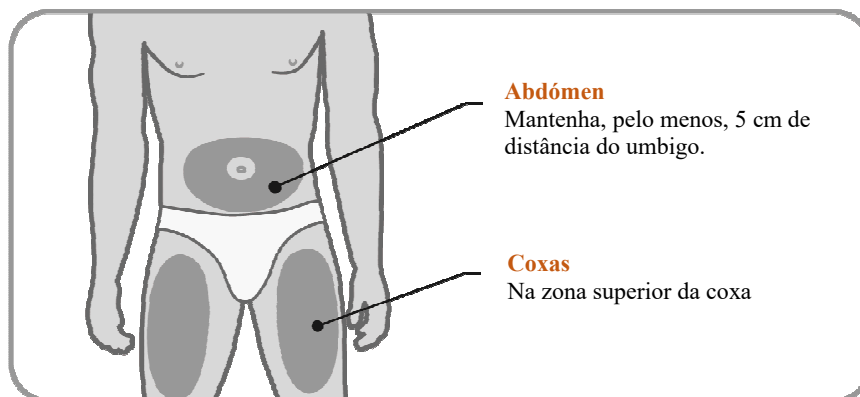
- Se observar bolhas ou espaços de ar grandes perto da extremidade da seringa, empurre o êmbolo branco **LENTAMENTE** para dentro até que o líquido comece a entrar na extremidade da seringa. **NÃO** empurre o êmbolo para além da posição da dose.
- Por exemplo, se a dose prescrita for 0,5 ml, **NÃO** empurre o êmbolo branco para além de 0,5 ml.
- Verifique se o líquido restante na seringa corresponde, pelo menos, ao volume da dose prescrita. Se o volume restante for inferior à dose prescrita, **NÃO** utilize a seringa e contacte o médico da sua criança, enfermeiro ou farmacêutico.
- 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 o invólucro da seringa, mas **NÃO** remova a tampa transparente da agulha.
- Coloque a seringa na superfície de trabalho limpa. prossiga com a preparação do local da injeção e da dose imediatamente.

### 3) Seleção e preparação do local da injeção

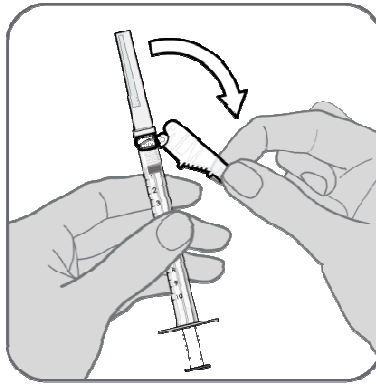
- Escolha um local na coxa ou região abdominal. **NÃO** use o mesmo local utilizado na última injeção.
- O novo local da injeção deve estar a, pelo menos, 3 cm de distância do local da última injeção.



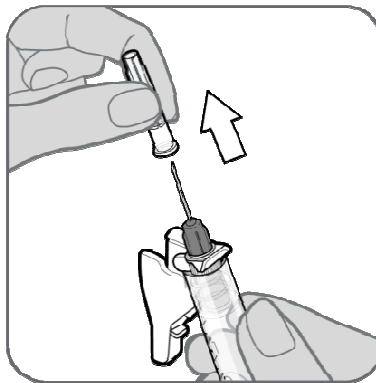
- **NÃO** injete numa área em que a pele esteja avermelhada, ferida ou endurecida. Isto pode significar que existe uma infeção e portanto deve contactar o médico da sua criança.
  - Se a sua criança tem psoríase, não injete diretamente em porções de pele inchada, espessa, vermelha ou escamosa ou em lesões na pele.
- 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 na seringa com a agulha virada para cima.
- Use a outra mão para virar a proteção cor-de-rosa da agulha em direção à seringa.



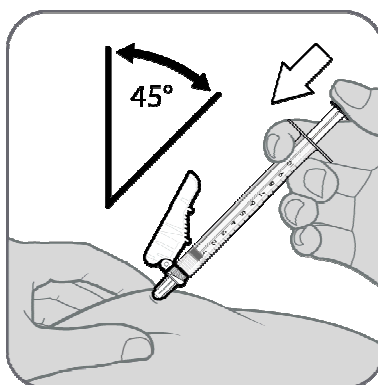
- Com a outra mão retire a tampa transparente da agulha puxando-a na vertical.



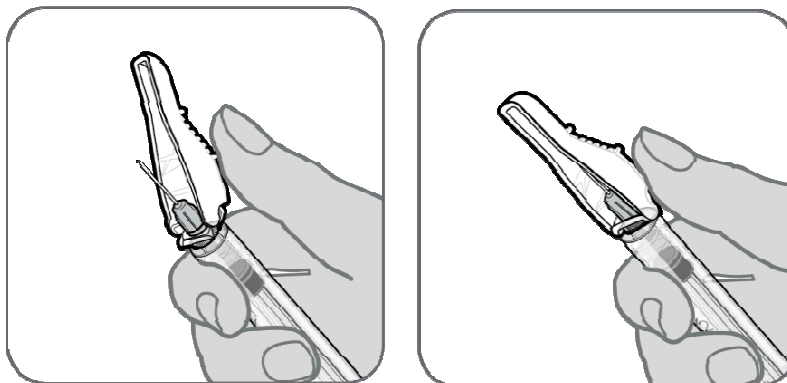
- A agulha está descoberto.
- **NÃO** toque na agulha.
- **NÃO** pouse a seringa em qualquer altura, depois de retirada a tampa transparente.
- **NÃO** volte a colocar a tampa transparente na agulha.
- Mantenha a seringa ao nível dos olhos com a agulha para cima para ver claramente a quantidade. Tenha cuidado para não esguichar o medicamento líquido para os olhos.
- Verifique novamente a quantidade prescrita do medicamento.
- Empurre o êmbolo branco com cuidado para dentro da seringa até que esta contenha a quantidade de líquido prescrita. Enquanto empurra o êmbolo branco poderá sair líquido em excesso pela agulha. **NÃO** limpe a agulha ou a seringa.

## 5) Injeção de Amsparity

- Com a mão livre, agarre suavemente na área de pele que já se encontra limpa e segure com firmeza.
- Com a outra mão, segure na seringa fazendo ângulo de 45° com a pele.
- Introduza a agulha completamente na pele com um movimento curto e rápido.
- Liberte a pele da outra mão.
- Aplicando uma pressão constante e lenta, empurre o êmbolo branco para injetar o medicamento líquido, até a seringa estar vazia.
- Após esvaziar a seringa, retire a agulha da pele, tendo o cuidado de a retirar no mesmo ângulo de inserção.
- Verifique se o medicamento foi totalmente esvaziado da seringa pré-cheia.



- Com cuidado volte a colocar a proteção cor-de-rosa da agulha sobre a mesma e encaixe-a e coloque a seringa com a agulha na superfície de trabalho. **NÃO** volte a colocar a tampa transparente na agulha.



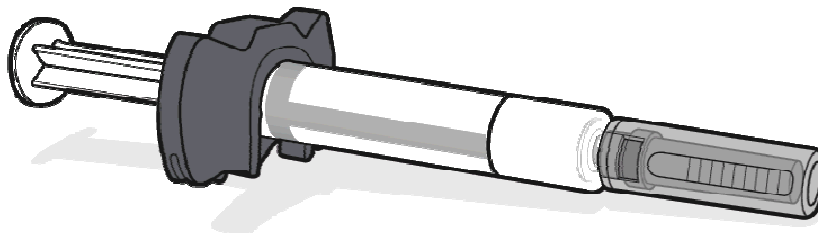
- Utilizando uma gaze, pressione o local da injeção durante 10 segundos. Pode ocorrer uma pequena perda de sangue. **NÃO** fricção o local da injeção. Se desejar, coloque um penso rápido.

#### 6) **Eliminação dos materiais**

- Vai precisar de um recipiente especial para resíduos, por exemplo um recipiente para cortantes ou como indicado pelo seu médico da sua criança, enfermeiro ou farmacêutico.
- Coloque a seringa com a agulha, o frasco para injetáveis e o adaptador num recipiente especial para cortantes. **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 especial fora da vista e do alcance das crianças.
- Coloque todos os outros materiais usados no lixo doméstico normal.

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Amsparity 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 vai dar-lhe também um cartão de segurança do doente, que contém informação de segurança importante que precisa conhecer, antes e durante o tratamento com Amsparity. Mantenha o cartão de segurança do doente consigo.
- 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 efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

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

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

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

Amsparity destina-se ao tratamento das doenças inflamatórias abaixo descritas:

- artrite reumatoide,
- artrite idiopática juvenil poliarticular,
- artrite relacionada com entesite pediátrica,
- 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 Amsparity, o adalimumab, é um anticorpo monoclonal. Os anticorpos monoclonais são proteínas que se ligam a um alvo específico no organismo.

O alvo do adalimumab é outra proteína denominada fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ), que está envolvida no sistema imunitário (de defesa) e está presente em níveis aumentados nas doenças inflamatórias acima mencionadas. Ao ligar-se ao TNF $\alpha$ , Amsparity bloqueia a sua ação e reduz a inflamação nestas doenças.

### Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações.

Amsparity é usado no tratamento da artrite reumatoide em adultos. Se tem artrite reumatoide ativa moderada a grave, é possível que receba primeiro outros medicamentos modificadores da doença, tais como o metotrexato. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, irá receber Amsparity para tratar a artrite reumatoide.

Amsparity também pode ser usado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva sem tratamento anterior com metotrexato.

Amsparity pode retardar as lesões das cartilagens e ossos das articulações causadas pela doença e melhorar a função física.

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

### Artrite idiopática juvenil poliarticular

A artrite idiopática juvenil poliarticular é uma doença inflamatória das articulações que surge normalmente pela primeira vez na infância.

Amsparity é usado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular em crianças e adolescentes com idade entre os 2 e os 17 anos. Os doentes poderão receber primeiro outros medicamentos modificadores da doença, tais como o metotrexato. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, os doentes irão receber Amsparity para tratar a artrite idiopática juvenil poliarticular .

### Artrite relacionada com entesite pediátrica

A artrite relacionada com entesite pediátrica é uma doença inflamatória das articulações e dos locais onde os tendões se ligam ao osso.

Amsparity é usado no tratamento da artrite relacionada com entesite em crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos. A sua criança pode ser tratada inicialmente com outros medicamentos modificadores da doença, como por exemplo o metotrexato. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, a sua criança receberá Amsparity para tratar a sua artrite relacionada com entesite.

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

A espondilite anquilosante e a espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante são doenças inflamatórias da coluna vertebral.

Amsparity é usado para o tratamento destas doenças em adultos. Se tem espondilite anquilosante ou espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante, receberá primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem receberá Amsparity para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.



### Artrite psoriática

A artrite psoriática é uma inflamação das articulações associada a psoríase.

Amsparity é usado no tratamento da artrite psoriática em adultos. Amsparity pode retardar as lesões das cartilagens e ossos das articulações causadas pela doença e melhorar a função física.

### Psoríase em placas em adultos e crianças

A psoríase em placas é uma doença inflamatória da pele que provoca manchas avermelhadas, secas e com placas na pele, cobertas com escamas prateadas. A psoríase em placas pode também afetar as unhas, causando a sua desintegração, tornando-as espessas e descoaldas da base da unha o que pode ser doloroso. Pensa-se que a psoríase pode ser causada por alterações do sistema imunitário do organismo, que provocam um aumento da produção de células da pele.

Amsparity é usado no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, em adultos. Amsparity também é usado no tratamento da psoríase em placas grave em crianças e adolescentes com idade entre os 4 e os 17 anos, para os quais os medicamentos aplicados na pele e o tratamento com luz UV não resultaram muito bem ou são inadequados.

### Hidradenite supurativa em adultos e adolescentes

A hidradenite supurativa (por vezes chamada acne inversa) é uma doença inflamatória da pele de longa duração e frequentemente dolorosa. Os sintomas podem incluir nódulos dolorosos (caroços) e abscessos (furúnculos) que podem libertar pus. Frequentemente afeta áreas da pele específicas, tais como debaixo das mamas, axilas, face interna das coxas, virilhas e nádegas. Nas áreas afetadas, podem também surgir cicatrizes.

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

### Doença de Crohn em adultos e crianças

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do intestino.

Amsparity 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 bem, receberá Amsparity para reduzir os sinais e sintomas da doença de Crohn.

### Colite ulcerosa em adultos e crianças

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória do intestino grosso.

Amsparity é usado no tratamento da colite ulcerosa moderada a grave em adultos e crianças entre os 6 e os 17 anos. No caso de sofrer de colite ulcerosa pode receber primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem bem, receberá Amsparity 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 afeta diferentes partes do olho. 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). Amsparity atua através da redução desta inflamação.

Amsparity 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.

Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem bem, receberá Amsparity para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

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

### **Não utilize Amsparity**

- se tem alergia a adalimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma infeção grave, incluindo tuberculose ativa, sepsis (envenenamento do sangue) ou infeções oportunistas (infeções fora comum associadas a um sistema imunitário enfraquecido). Deve contactar o seu médico se tiver sintomas de infeção, tais como febre, feridas, sensação de cansaço, problemas dentários (ver “Advertências e precauções”).
- se tem insuficiência cardíaca moderada ou 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 Amsparity.

É importante que você e o seu médico anotem o nome do medicamento e o número de lote da sua medicação.

### Reações alérgicas

- Se tiver reações alérgicas com sintomas, tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas, inchaço ou erupção na pele, não injete mais Amsparity e contacte imediatamente o seu médico uma vez que, em casos raros, estas reações podem ser potencialmente fatais.

### Infeções

- Se tiver uma infeção, incluindo uma infeção de longa duração ou uma infeção numa parte do corpo (por exemplo, úlcera da perna), consulte o seu médico antes de iniciar o tratamento com Amsparity. Se tiver quaisquer dúvidas, deve contactar o seu médico.
- Pode contrair mais facilmente infeções enquanto estiver a ser tratado com Amsparity. Este risco pode aumentar se tiver problemas dos pulmões. Estas infeções podem ser graves e incluem tuberculose, infeções causadas por vírus, fungos, parasitas ou bactérias, ou outras infeções oportunistas (infeções por organismos fora do normal) e sepsis (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 poderá recomendar a interrupção temporária de Amsparity.

### Tuberculose (TB)

- Uma vez que foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com adalimumab, o seu médico irá avaliá-lo quanto a sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar Amsparity. Isto incluirá uma avaliação clínica pormenorizada incluindo a história clínica e exames de rastreio apropriados (por exemplo uma radiografia do tórax e um teste da tuberculina). A realização e o resultado destes exames devem ser registados no seu cartão de segurança do doente.
- É muito importante que informe o médico se já teve tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém que teve tuberculose.
- A tuberculose pode vir a manifestar-se durante o tratamento, ainda que tenha efetuado tratamento de profilaxia da tuberculose.
- Se surgirem sintomas de tuberculose (por exemplo, tosse que não desaparece, perda de peso, falta de energia, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico.

### Viagens/infeção recorrente

- Informe o seu médico se residiu em ou viajou para regiões nas quais infeções fúngicas tais como histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose são endémicas (habituais).
- Informe o seu médico se tem infeções que estão sempre a reaparecer ou quaisquer outros problemas que aumentem o risco de infeções.
- Deve tomar especial atenção a sinais de infeção enquanto estiver a ser tratado com Amsparity. É importante que informe o seu médico se tiver sintomas de infeções, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas nos dentes.

### Vírus da hepatite B

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

### Idade superior a 65 anos

- Se tem mais de 65 anos pode ser mais suscetível a infeções enquanto estiver a ser tratado com Amsparity. Em conjunto com o seu médico, devem prestar especial atenção a sinais de infeção enquanto estiver a ser tratado com Amsparity. É importante que informe 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 de que está a tomar Amsparity. O seu médico poderá recomendar a interrupção temporária de Amsparity.

### Doença desmielinizante

- Se tem ou vier a desenvolver uma doença desmielinizante (uma doença que afeta a camada isolante à volta dos nervos, tal como esclerose múltipla), o seu médico irá decidir se pode utilizar ou continuar a utilizar Amsparity. Caso tenha sintomas, tais como alterações na visão,

fraqueza nos braços ou pernas ou dormência ou formiguelo em qualquer parte do corpo, informe imediatamente o seu médico.

### Vacinação

- Certas vacinas contêm formas vivas mas atenuadas das bactérias ou vírus causadores de doença que podem causar infeções e que não devem ser administradas durante o tratamento com Amsparity. Contacte o seu médico antes de receber qualquer vacina. Recomenda-se que, se possível, antes de iniciarem o tratamento com Amsparity, as crianças recebam todas as vacinas, de acordo com o atual plano nacional de vacinação. Se recebeu Amsparity enquanto estava grávida, o bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção até aproximadamente cinco meses após a última dose que recebeu durante a gravidez. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que utilizou Amsparity durante a sua gravidez, para que estes possam decidir quando pode ser dada qualquer vacina ao seu bebé.

### Insuficiência cardíaca

- É importante que informe o seu médico se tem ou já teve problemas cardíacos graves. Se tem insuficiência cardíaca ligeira e está a ser tratado com Amsparity, o estado da insuficiência cardíaca tem de ser monitorizado de perto pelo seu médico. Caso 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.

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

- Em alguns doentes o organismo pode ser incapaz de produzir suficientes células sanguíneas que combatam infeções ou ajudem a parar hemorragias. Caso desenvolva febre que não desaparece, faça nódoas negras ou tenha perdas de sangue muito facilmente ou pareça muito pálido, contacte imediatamente o seu médico. O seu médico pode decidir suspender o tratamento.

### Cancro

- Têm ocorrido casos muito raros de determinados tipos de cancro em crianças e adultos a tomar adalimumab ou outros antagonistas TNF $\alpha$ . Os doentes com formas mais graves de artrite reumatoide que tenham a doença há muito tempo podem ter um risco superior à média de aparecimento de linfoma e leucemia (cancros que afetam as células sanguíneas e a medula óssea). Se toma Amsparity o risco de ter linfoma, leucemia, ou outro tipo de cancro pode aumentar. Em raras ocasiões, em doentes tratados com adalimumab, foi detetado um tipo de linfoma pouco frequente e grave. Alguns destes doentes foram também tratados com os medicamentos azatioprina ou mercaptopurina. Informe o seu médico se estiver a tomar azatioprina ou mercaptopurina com Amsparity.
- Adicionalmente, foram observados casos de cancro de pele não-melanoma em doentes a tomar adalimumab. Caso surjam novas áreas de pele danificada durante ou após o tratamento ou se marcas ou áreas danificadas mudarem de aspeto, informe o seu médico.
- Têm havido casos de cancros, para além de linfoma, em doentes com um tipo específico de doença pulmonar denominada doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) tratados com outro antagonista TNF $\alpha$ . Se tem DPOC ou se fuma muito, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com um antagonista TNF é apropriado para si.

### Doença autoimune

- Em raras ocasiões, o tratamento com Amsparity pode resultar em síndrome do tipo lúpus. Contacte o seu médico se ocorrerem sintomas tais como erupção na pele persistente e inesperada, febre, dor nas articulações ou cansaço.

## **Outros medicamentos e Amsparity**

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

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

Não deve tomar Amsparity com medicamentos contendo a substância ativa anacina ou abatacept devido ao risco aumentado de infeções graves. Não se recomenda a associação de adalimumab, bem como de outros antagonistas TNF, com anacina ou abatacept, com base no possível risco acrescido de infeções, incluindo infeções graves e outras potenciais interações farmacológicas. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico.

## **Gravidez e amamentação**

Deverá considerar a utilização de um método contraceptivo adequado para evitar a gravidez e continuar a utilizá-lo durante pelo menos 5 meses após o último tratamento com Amsparity.

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Amsparity 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.

Amsparity pode ser utilizado durante a amamentação.

Se receber Amsparity durante a gravidez, o bebé pode ter um risco superior de contrair uma infeção. É importante que diga ao médico do bebé e a outros profissionais de saúde que utilizou Amsparity durante a gravidez, antes do bebé receber qualquer vacina. Para mais informação sobre vacinação, ver secção “Advertências e precauções”.

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

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

## **Amsparity contém sódio**

Este medicamento 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 Amsparity**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. O seu médico pode prescrever uma concentração diferente de Amsparity, caso precise de uma dose diferente.

Amsparity é injetado debaixo da pele (via subcutânea).

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

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 administrada em semanas alternadas, numa dose única.

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

Se tem artrite reumatoide e não recebe metotrexato com o tratamento com Amsparity, o seu médico poderá 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 entre 10 kg e inferior a 30 kg*

A dose recomendada de Amsparity 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 Amsparity 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 entre 15 kg e inferior a 30 kg*

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

### Adultos com psoríase

A dose habitual em adultos com psoríase é uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg administrada em semanas alternadas, com início uma semana após a dose inicial. Deve continuar a administrar Amsparity durante o tempo que lhe foi indicado pelo seu médico. Se esta dose não atuar suficientemente bem, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou para 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 entre 15 kg e inferior a 30 kg*

A dose recomendada de Amsparity 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 Amsparity 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

O esquema de dose habitual na hidradenite supurativa é 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), seguida de 80 mg

(duas injeções de 40 mg por dia) duas semanas após a dose inicial. Após mais duas semanas, continuar com uma dose de 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas, conforme receitado pelo seu médico. Recomenda-se que utilize diariamente um antisséptico de lavagem 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 Amsparity é uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, com início uma semana após a dose inicial. Se esta dose não atuar suficientemente bem, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou para 80 mg em semanas alternadas.

Recomenda-se que utilize diariamente um antisséptico de lavagem nas áreas afetadas.

#### Adultos com doença de Crohn

O esquema de dose habitual na doença de Crohn é de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) inicialmente, seguido de 40 mg em semanas alternadas, com início duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o seu médico poderá 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), seguida 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 atuar suficientemente bem, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou para 80 mg em semanas alternadas.

#### Crianças e adolescentes com doença de Crohn

##### *Crianças e adolescentes entre os 6 anos 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 poderá 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. Se esta dose não atuar suficientemente bem, o médico pode aumentar a frequência da 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*

O esquema de dose habitual é de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) inicialmente seguido de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o seu médico poderá 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) seguida 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 atuar suficientemente bem, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou para 80 mg em semanas alternadas.

#### Adultos com colite ulcerosa

A dose habitual de Amsparity em adultos com colite ulcerosa é de 160 mg iniciais (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos) e, em seguida, 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) duas semanas mais tarde e, em seguida, 40 mg em semanas alternadas. Se esta dose não atuar suficientemente bem, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou para 80 mg em semanas alternadas.

### Crianças e adolescentes com colite ulcerosa

#### *Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso inferior a 40 kg*

A dose habitual de Amsparity é de uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg (uma injeção de 40 mg) duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é de 40 mg em semanas alternadas.

Os doentes pediátricos que completem 18 anos de idade durante o tratamento com 40 mg em semanas alternadas devem continuar com a dose prescrita.

#### *Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 40 kg*

A dose habitual de Amsparity é de 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), seguida de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é de 80 mg em semanas alternadas.

Os doentes pediátricos que completem 18 anos de idade durante o tratamento com 80 mg em semanas alternadas devem continuar com a dose prescrita.

### Adultos com uveíte não infecciosa

A dose habitual em adultos com uveíte não infecciosa é uma dose inicial de 80 mg (duas injeções num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Deve continuar a administrar Amsparity 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 Amsparity. Amsparity pode ser utilizado 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 Amsparity é de 20 mg em semanas alternadas com metotrexato.

O seu médico 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 Amsparity 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**

Amsparity é administrado por injeção debaixo da pele (via subcutânea).



**São fornecidas instruções detalhadas sobre como injetar Amsparity no fim deste folheto informativo, em “Instruções de utilização”.**

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

Se injetar acidentalmente Amsparity com mais frequência do que deveria, contacte seu o médico ou farmacêutico e explique-lhe que utilizou mais Amsparity do que deveria. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

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

Caso se tenha esquecido de administrar uma injeção, administre a próxima dose de Amsparity logo que se lembrar. Em seguida, tome a próxima dose no dia originalmente marcado, como se não se tivesse esquecido de uma dose.

### **Se parar de utilizar Amsparity**

A decisão de parar de utilizar Amsparity deve ser discutida com o seu médico. Os seus sintomas podem voltar após descontinuação.

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 indesejáveis são ligeiros a moderados. No entanto, alguns podem ser graves e necessitar de tratamento. Podem ocorrer efeitos indesejáveis pelo menos até 4 meses após a última injeção de Amsparity.

**Procure assistência médica com urgência** se notar alguns dos seguintes sinais:

- erupção grave na pele, urticária 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 o seu médico logo que possível** se notar alguma das seguintes situações:

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

Os sinais e sintomas acima descritos podem representar os efeitos indesejáveis listados 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 dos seios nasais, pneumonia);

- dor de cabeça;
- dor abdominal (de barriga);
- náuseas e vômitos;
- erupção na pele;
- dor nos músculos ou articulações.

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

- infecções graves (incluindo envenenamento do sangue e gripe);
- infecções nos intestinos (incluindo gastroenterite);
- infecções da pele (incluindo celulite e zona);
- infecções dos ouvidos;
- infecções na boca (incluindo infecções dentárias e aftas);
- 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 sensoriais, tais como sensação de picadas, formigueiro ou dormência;
- enxaqueca;
- sintomas de compressão de raiz nervosa (incluindo dor lombar e dor nas pernas);
- alterações da visão;
- inflamação dos olhos;
- inflamação das pálpebras e inchaço dos olhos;
- vertigens (sensação de movimento);
- sensação de batimento cardíaco rápido;
- tensão arterial alta;
- vermelhidão;
- hematoma (um inchaço sólido com sangue coagulado);
- tosse;
- asma;
- falta de ar;
- hemorragia gastrointestinal;
- dispepsia (indigestão, inchaço, azia);
- doença de refluxo;
- síndrome de Sjögren (incluindo olhos e boca seca);
- comichão;
- erupção na pele com comichão;
- nódoas negras;
- inflamação da pele (tal como eczema);
- unhas das mãos e dos pés quebradiças;
- aumento da transpiração;
- perda de cabelo;
- novo aparecimento ou agravamento da psoríase;
- espasmos musculares;
- sangue na urina;
- problemas rins;
- dor no peito;

- edema (uma acumulação de líquido no organismo que faz com que os tecidos afetados inchem);
- febre;
- redução das plaquetas sanguíneas, o que aumenta o risco de hemorragia ou de nódulos negros;
- alteração de cicatrização.

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

- infeções oportunistas (fora do comum; as quais incluem tuberculose e outras infeções) que ocorrem quando a resistência às doenças está diminuída;
- infeções neurológicas (incluindo meningite viral);
- infeções nos olhos;
- infeções bacterianas;
- diverticulite (inflamação e infeção do intestino grosso);
- cancro, incluindo cancro que afeta o 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 designada como sarcoidose);
- vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos);
- tremores;
- neuropatia (lesão dos nervos);
- acidente vascular cerebral (AVC);
- visão dupla;
- perda de audição, zumbidos;
- sensação de batimento irregular do coração, tal como palpitações;
- problemas no coração que podem causar falta de ar ou inchaço nos tornozelos;
- ataque cardíaco;
- quisto na parede de uma artéria principal, inflamação e coágulo numa veia, bloqueio de um vaso sanguíneo;
- doenças pulmonares causando falta de ar (incluindo inflamação);
- embolia pulmonar (bloqueio de uma artéria do 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 (inchaço da face);
- inflamação da vesícula, pedra na vesícula;
- fígado gordo (acumulação de gordura nas células do fígado);
- suores noturnos;
- cicatriz;
- destruição muscular anormal;
- lúpus eritematoso sistémico (uma doença do sistema imunitário incluindo inflamação da pele, coração, pulmão, articulações e outros sistemas de órgãos);
- interrupções do sono;
- impotência;
- inflamações.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1000 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 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 (um orifício na parede do intestino);
- hepatite (inflamação do fígado);
- reativação da hepatite B;
- hepatite autoimune (inflamação do fígado causada pelo próprio sistema imunitário);
- vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos da pele);
- síndrome de Stevens-Johnson (uma reação potencialmente fatal com sintomas do tipo gripe e erupção na pele com bolhas);
- edema facial (inchaço da face) associado a reações alérgicas;
- eritema multiforme (erupção inflamatória na pele);
- síndrome tipo lúpus;
- angioedema (inchaço localizado a pele);
- reação cutânea liquenoide (erupção na pele vermelho-púrpura com comichão).

**Desconhecido** (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

- linfoma hepatoesplênico de células T (um cancro de sangue raro que muitas vezes é fatal);
- carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro de pele);
- sarcoma de Kaposi, um cancro raro relacionado com a infeção pelo vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente na forma de lesões cutâneas de cor púrpura.
- insuficiência hepática;
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que se manifesta como uma erupção na pele acompanhada de fraqueza muscular);
- aumento de peso (para a maioria dos doentes, o aumento de peso foi pequeno).

Alguns efeitos indesejáveis 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;
- elevação das enzimas hepáticas.

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

- contagem aumentada dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída das plaquetas;
- aumento do ácido úrico no sangue;
- nível anormal de sódio no sangue;
- nível diminuído de cálcio no sangue;
- nível diminuído 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 da bilirrubina (análise de sangue ao fígado).

**Raros** (podem afetar até 1 em 1000 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 Amsparity**

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo/blister/embalagem, após EXP.

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

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

### Conservação alternativa:

Quando necessário (por exemplo, quando está a viajar), uma única seringa pré-cheia de Amsparity pode ser conservada até um período máximo de 30 dias, à temperatura ambiente (até 30°C) – certifique-se de que a protege da luz. Uma vez retirada do frigorífico para ser conservada à temperatura ambiente, a seringa **tem ser utilizada dentro de 30 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 médico ou 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 Amsparity**

A substância ativa é o adalimumab.

Os outros componentes são L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, sacarose, edetato dissódico di-hidratado, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto da seringa pré-cheia de Amsparity e conteúdo da embalagem**

Amsparity 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia é fornecido sob a forma de uma solução estéril contendo 40 mg de adalimumab dissolvidos em 0,8 ml de solução.

A seringa pré-cheia de Amsparity é uma seringa de vidro contendo uma solução de adalimumab límpida, incolor a castanho muito claro. Cada embalagem contém 1, 2, 4 ou 6 seringas pré-cheias para utilização pelo doente com, respetivamente, 2 (1 a mais), 2, 4 ou 6 compressas embebidas em álcool.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Amsparity pode estar disponível em frasco para injetáveis, em seringa pré-cheia e/ou em caneta pré-cheia.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

### **Fabricante**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
Zaventem 1930  
Bélgica

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

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: 356 21344610

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.

Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

**România**

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

**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>.

## INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Amsparity (adalimumab)

40 mg

Seringa pré-cheia de dose única, para injeção subcutânea

**Conserve este folheto. Estas instruções mostram passo a passo como preparar e administrar uma injeção.**

**Conserve a seringa pré-cheia de Amsparity no frigorífico entre 2°C e 8°C.**

**Conserve a seringa pré-cheia de Amsparity na embalagem de origem para proteger da luz solar direta.**

**Se necessário, por exemplo quando estiver a viajar com a sua criança poderá conservar a seringa pré-cheia de Amsparity à temperatura ambiente até 30°C durante 30 dias.**

**Mantenha Amsparity, os materiais de injeção e todos os outros medicamentos fora do alcance das crianças.**

Amsparity injetável é fornecido numa seringa pré-cheia de utilização única descartável que contém uma única dose de medicamento.

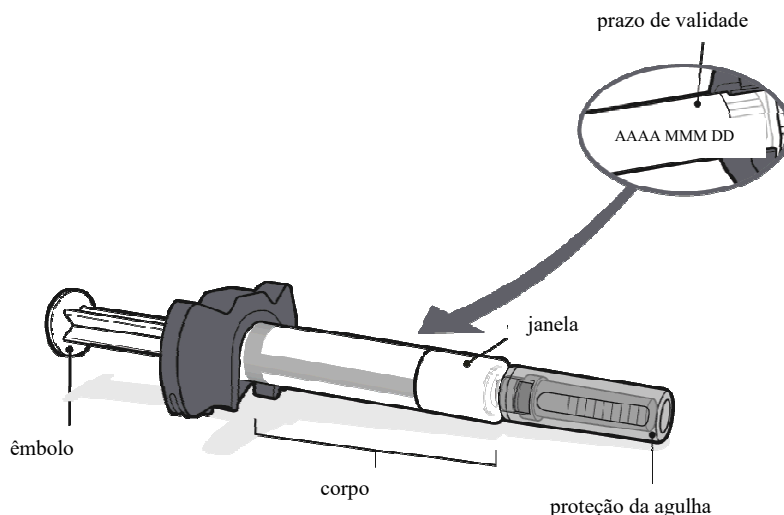
**Não** tente injetar Amsparity a si mesmo até ter lido e compreendido as Instruções de Utilização. Se o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico decidir que poderá ser capaz de administrar as suas injeções de Amsparity em casa, deverá receber treino sobre a maneira correta de preparar e injetar Amsparity. Também é importante conversar com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico para garantir que compreenda as suas instruções posológicas de Amsparity. Para o relembrar, pode marcar no seu calendário quando tem de injetar o Amsparity. Se tiver alguma dúvida sobre a maneira correta de injetar Amsparity, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Após treino adequado, Amsparity injetável pode ser auto-administrado ou administrado por prestador de cuidados

### 1. Materiais de que precisa

- Vai precisar dos seguintes materiais para cada injeção de Amsparity. Encontre uma superfície plana e limpa para colocar os materiais.
  - 1 seringa pré-cheia de Amsparity num tabuleiro, dentro da embalagem
  - 1 compressa embebida em álcool, dentro da embalagem
  - 1 bola de algodão ou uma compressa de gaze (não incluídos na embalagem de Amsparity)
  - Um recipiente para cortantes apropriado (não incluído na embalagem de Amsparity)

**Importante:** Se tiver alguma dúvida sobre a seringa pré-cheia ou o medicamento Amsparity, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.





## 2. Preparação

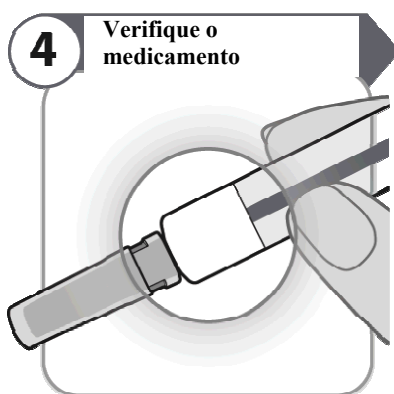
- Retire a embalagem de Amsparity do frigorífico.
- Abra a embalagem e retire o tabuleiro que contém a seringa pré-cheia.
- Inspeccione a embalagem e o tabuleiro; **não** utilize se:
  - o prazo de validade tiver expirado
  - tiver sido congelado e descongelado
  - tiver caído, mesmo assim não parecer danificada.
  - estiver fora do frigorífico há mais de 30 dias
  - parecer danificado
  - os selos de uma embalagem nova estiverem quebrados
- Se as opções descritas acima se aplicarem, elimine a seringa pré-cheia como se fosse uma seringa pré-cheia usada. Necessitará de uma seringa pré-cheia nova para dar a sua injeção.
- Lave as mãos com água e sabão e seque-as completamente.

Caso tenha dúvidas sobre o medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.



- Retire o selo de papel do tabuleiro.
- Retire 1 seringa pré-cheia do tabuleiro e volte a colocar a embalagem de origem com as seringas não utilizadas no frigorífico.
- **Não** utilize a seringa se esta parecer danificada.
- A sua seringa pré-cheia pode ser utilizada diretamente do frigorífico.
- Poderá constatar que utilizar uma seringa pré-cheia à temperatura ambiente reduz o ardor ou desconforto. Deixe a seringa pré-cheia à temperatura ambiente afastada da luz solar direta durante 15 a 30 minutos antes de injetar.
- **Não** retire a proteção da agulha da seringa pré-cheia até estar pronto para injetar.

**Segure sempre na seringa pré-cheia pelo corpo da seringa para evitar danos.**

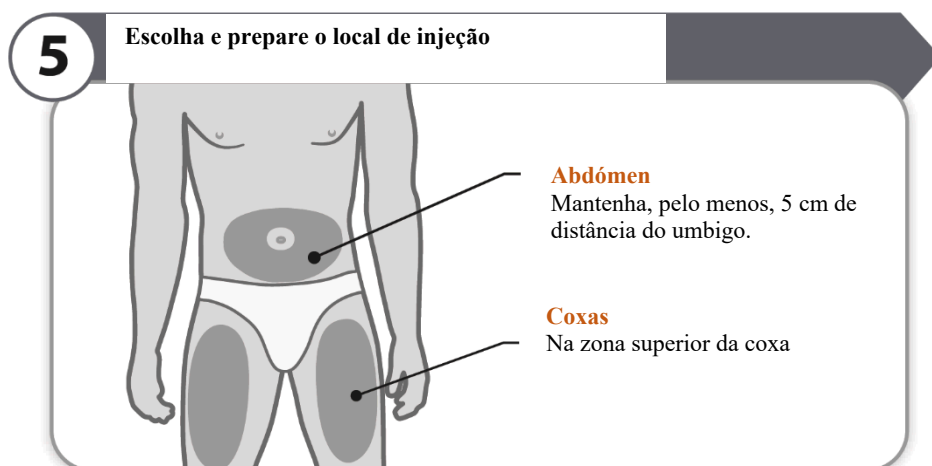


**4**

**Verifique o medicamento**

- Olhe atentamente para o medicamento através da janela.
- Incline suavemente a seringa para a frente e para trás para verificar o medicamento.
- Não agite a sua seringa pré-cheia. Agitar pode estragar o medicamento.
- Certifique-se de que o medicamento na seringa pré-cheia é límpido e incolor a castanho muito claro e isento de flocos ou partículas. É normal observar-se uma ou mais bolhas de ar na janela. Não tente retirar as bolhas de ar.

Caso tenha dúvidas sobre o medicamento, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.



**5**

**Escolha e prepare o local de injeção**

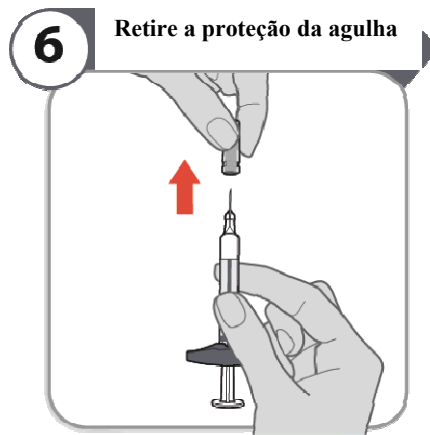
**Abdómen**

Mantenha, pelo menos, 5 cm de distância do umbigo.

**Coxas**

Na zona superior da coxa

- Escolha um local diferente sempre que se injetar a si próprio.
- **Não** injete em zonas ossudas ou em áreas em que a pele esteja vermelha, sensível ao toque ou dura ou tenha nódos negros. Evite injetar em áreas com cicatrizes ou estrias.
  - Se tem psoríase, não injete diretamente em porções de pele inchada, espessa, vermelha ou escamosa ou em lesões na pele.
- **Não** injete através da roupa.
- Limpe o local da injeção usando a compressa embebida em álcool.
- Deixe o local da injeção secar ao ar.



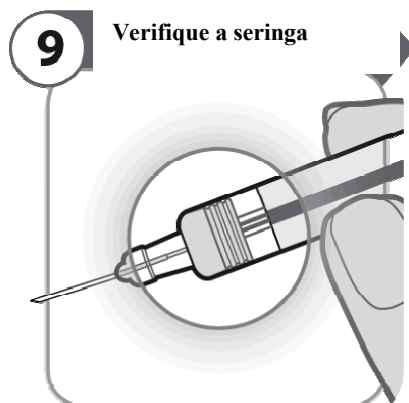
- Segure na seringa pré-cheia pelo corpo da seringa. Retire cuidadosamente a tampa da agulha a direito e para longe de si quando estiver pronto para injetar.
- É normal observarem-se algumas gotas do medicamento na ponta da agulha ao remover a proteção da agulha.
- Elimine a tampa da agulha no recipiente para cortantes.  
**Nota:** tenha cuidado ao manusear a seringa pré-cheia para evitar uma lesão acidental por picada de agulha.



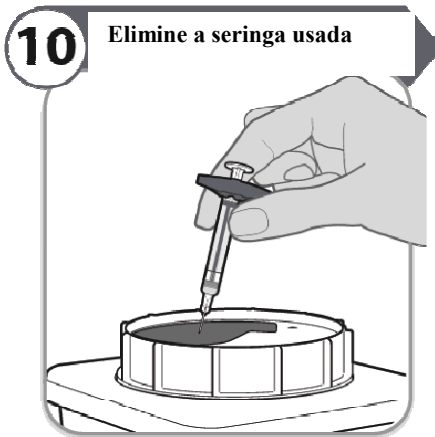
- Faça com cuidado uma prega de pele na área limpa do local da injeção.
- Insira a agulha completamente na pele, com um ângulo de 45 graus, como ilustrado.
- Depois da agulha estar inserida, solte a prega de pele.  
**Importante:** Se tiver mudado de ideia sobre o local onde injetar, não volte a introduzir a agulha na sua pele. Se a agulha já tiver sido inserida na pele, necessitará de uma nova caneta.



- Aplicando uma pressão constante e lenta, empurre o êmbolo até ao fim, até o corpo da seringa estar vazio. Geralmente, a dose demora cerca de 2 a 5 segundos a ser administrada.  
**Nota:** recomenda-se manter a seringa pré-cheia na pele durante mais 5 segundos após o êmbolo ter sido premido até ao fim.
- Retire a agulha da pele com o mesmo ângulo com que foi introduzida.



- Verifique se o medicamento foi totalmente esvaziado da seringa pré-cheia.
- **Nunca volte a inserir a agulha.**
- **Nunca volte a tapar a agulha.**  
**Nota:** se o batente cinzento não estiver na posição ilustrada, poderá não ter injetado todo o medicamento. Fale imediatamente o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.



- Elimine a seringa imediatamente, conforme indicado pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico, de acordo com a legislação local de saúde e segurança.

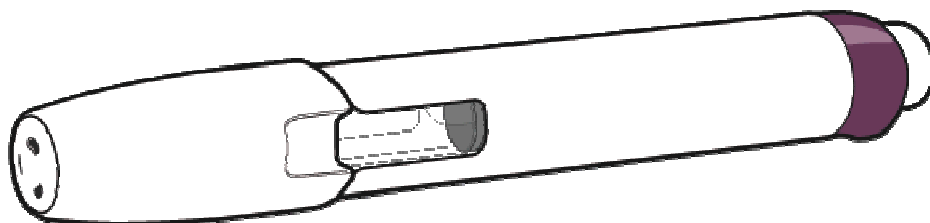


- Inspecione atentamente o local da injeção. Se existir sangue, utilize uma bola de algodão ou uma compressa de gaze limpas para pressionar levemente o local da injeção durante alguns segundos.
- **Não** friccione o local da injeção.  
**Nota:** conserve as seringas não utilizadas no frigorífico na embalagem de origem.

Consulte o  
Folheto informativo: Informação para o doente

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Amsparity 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 vai dar-lhe também um cartão de segurança do doente, que contém informação de segurança importante que precisa conhecer, antes e durante o tratamento com Amsparity. Mantenha o cartão de segurança do doente consigo.
- 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 efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

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

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

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

Amsparity destina-se ao tratamento das doenças inflamatórias abaixo descritas:

- artrite reumatoide,
- artrite idiopática juvenil poliarticular,
- artrite relacionada com entesite pediátrica,
- 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 Amsparity, o adalimumab, é um anticorpo monoclonal. Os anticorpos monoclonais são proteínas que se ligam a um alvo específico no organismo.

O alvo do adalimumab é outra proteína denominada fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ), que está envolvido no sistema imunitário (de defesa) e está presente em níveis aumentados nas doenças inflamatórias acima mencionadas. Ao ligar-se ao TNF $\alpha$ , Amsparity bloqueia a sua ação e reduz a inflamação nestas doenças.

### Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações.

Amsparity é usado no tratamento da artrite reumatoide em adultos. Se tem artrite reumatoide ativa moderada a grave, é possível que receba primeiro outros medicamentos modificadores da doença, tais como o metotrexato. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, irá receber Amsparity para tratar a artrite reumatoide.

Amsparity também pode ser usado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva sem tratamento anterior com metotrexato.

Amsparity pode retardar as lesões das cartilagens e ossos das articulações causadas pela doença e melhorar a função física.

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

### Artrite idiopática juvenil poliarticular

A artrite idiopática juvenil poliarticular é uma doença inflamatória das articulações que surgem normalmente pela primeira vez na infância.

Amsparity é usado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular em crianças e adolescentes com idade entre os 2 e os 17 anos. Os doentes poderão receber primeiro outros medicamentos modificadores da doença, tais como o metotrexato. Se estes medicamentos não funcionarem bem, os doentes irão receber Amsparity para tratar a artrite idiopática juvenil poliarticular.

### Artrite relacionada com entesite pediátrica

A artrite relacionada com entesite pediátrica é uma doença inflamatória das articulações e dos locais onde os tendões se ligam ao osso.

Amsparity é usado no tratamento da artrite relacionada com entesite em crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos. A sua criança pode ser tratada inicialmente com outros medicamentos modificadores da doença, como por exemplo o metotrexato. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, a sua criança receberá Amsparity para tratar a sua artrite relacionada com entesite.

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

A espondilite anquilosante e a espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante são doenças inflamatórias da coluna vertebral.

Amsparity é usado para o tratamento destas doenças 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 bem, receberá Amsparity para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

### Artrite psoriática

A artrite psoriática é uma inflamação das articulações associada a psoríase.

Amsparity é usado no tratamento da artrite psoriática em adultos. Amsparity pode retardar as lesões das cartilagens e ossos das articulações causadas pela doença e melhorar a função física.

### Psoríase em placas em adultos e crianças

A psoríase em placas é uma doença inflamatória da pele que provoca manchas avermelhadas, secas e com placas na pele, cobertas com 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 organismo, que provocam um aumento da produção de células da pele.

Amsparity é usado no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, em adultos. Amsparity também é usado no tratamento da psoríase em placas grave em crianças e adolescentes com idade entre os 4 e os 17 anos, para os quais os medicamentos aplicados na pele e o tratamento com luz UV não resultaram ou são inadequados.

### Hidradenite supurativa em adultos e adolescentes

A hidradenite supurativa (por vezes chamada acne inversa) é uma doença inflamatória da pele de longa duração e frequentemente dolorosa. Os sintomas podem incluir nódulos dolorosos (caroços) e abscessos (furúnculos) que podem libertar pus. Frequentemente afeta áreas da pele específicas, tais como debaixo das mamas, axilas, face interna das coxas, virilhas e nádegas. Nas áreas afetadas, podem também surgir cicatrizes.

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

### Doença de Crohn em adultos e crianças

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do intestino.

Amsparity 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 bem, receberá Amsparity para reduzir os sinais e sintomas da doença de Crohn.

### Colite ulcerosa em adultos e crianças

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória do intestino grosso.

Amsparity é usado no tratamento da colite ulcerosa moderada a grave em adultos e crianças entre os 6 e os 17 anos. No caso de sofrer de colite ulcerosa pode receber primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem bem, receberá Amsparity 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 afeta diferentes partes do olho. 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). Amsparity atua através da redução desta inflamação.



Amsparity 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.

Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem bem, receberá Amsparity para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

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

### **Não utilize Amsparity**

- se tem alergia aa adalimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma infeção grave, incluindo tuberculose ativa, sepsis (envenenamento do sangue) ou infeções oportunistas (infeções fora do comum associadas a um sistema imunitário enfraquecido). Deve contactar o seu médico se tiver sintomas de infeção, tais como febre, feridas, sensação de cansaço, problemas dentários (ver “Advertências e precauções”).
- se tem insuficiência cardíaca moderada ou 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 Amsparity.

É importante que você e o seu médico anotem a nome do medicamento e o número de lote da sua medicação.

### Reações alérgicas

- Se tiver reações alérgicas com sintomas, tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas, inchaço ou erupção na pele, não injete mais Amsparity e contacte imediatamente o seu médico uma vez que, em casos raros, estas reações podem ser potencialmente fatais.

### Infeções

- Se tiver uma infeção, incluindo uma infeção de longa duração ou uma infeção numa parte do corpo (por exemplo, úlcera da perna), consulte o seu médico antes de iniciar o tratamento com Amsparity. Se tiver quaisquer dúvidas, deve contactar o seu médico.
- Pode contrair mais facilmente infeções enquanto estiver a ser tratado com Amsparity. Este risco pode aumentar se tiver problemas dos pulmões. Estas infeções podem ser graves e incluem tuberculose, infeções causadas por vírus, fungos, parasitas ou bactérias, ou outras infeções oportunistas (infeções por organismos fora do normal) e sepsis (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 poderá recomendar a interrupção temporária de Amsparity.

### Tuberculose (TB)

- Uma vez que foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com adalimumab, o seu médico irá avaliá-lo quanto a sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar Amsparity. Isto incluirá uma avaliação clínica pormenorizada incluindo a história clínica e exames de

rastreio apropriados (por exemplo uma radiografia do tórax e um teste da tuberculina). A realização e o resultado destes exames devem ser registados no seu cartão de segurança do doente.

- É muito importante que informe o médico se já teve tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém que teve tuberculose.
- A tuberculose pode vir a manifestar-se durante o tratamento, ainda que tenha efetuado tratamento de profilaxia da tuberculose.
- Se surgirem sintomas de tuberculose (por exemplo, tosse que não desaparece, perda de peso, falta de energia, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico.

#### Viagens/infeção recorrente

- Informe o seu médico se residiu em ou viajou para regiões nas quais infeções fúngicas tais como histoplasmoze, coccidioidomicose ou blastomicose são endémicas (habituais).
- Informe o seu médico se tem infeções que estão sempre a reaparecer ou quaisquer outros problemas que aumentem o risco de infeções.
- Deve tomar especial atenção a sinais de infeção enquanto estiver a ser tratado com Amsparity. É importante que informe o seu médico se tiver sintomas de infeções, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentes.

#### Vírus da hepatite B

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

#### Idade superior a 65 anos

- Se tem mais de 65 anos pode ser mais suscetível a infeções enquanto estiver a ser tratado com Amsparity. Em conjunto com o seu médico, devem prestar especial atenção a sinais de infeção enquanto estiver a ser tratado com Amsparity. É importante que informe 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 Amsparity. O seu médico poderá recomendar a interrupção temporária de Amsparity.

#### Doença desmielinizante

- Se tem ou desenvolver uma doença desmielinizante (uma doença que afeta a camada isolante à volta dos nervos, tal como esclerose múltipla), o seu médico irá decidir se pode utilizar ou continuar a utilizar Amsparity. Caso desenvolva 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 vivas mas atenuadas das bactérias ou vírus causadores de doença que podem causar infeções e que não devem ser administradas durante o tratamento com Amsparity. Contacte o seu médico antes de receber qualquer vacina. Recomenda-se que, se possível, antes de iniciarem o tratamento com Amsparity, as crianças recebam todas as vacinas, de acordo com o atual plano nacional de vacinação. Se recebeu Amsparity enquanto estava grávida, o bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção durante até cerca de cinco meses após a última dose que recebeu durante a gravidez. É importante que diga aos médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que utilizou Amsparity durante a sua gravidez, para que estes possam decidir quando pode ser dada qualquer vacina ao seu bebé.

## Insuficiência cardíaca

- É importante que informe o seu médico se tem ou já teve problemas cardíacos graves. Se tem insuficiência cardíaca ligeira e está a ser tratado com Amsparity, o estado da insuficiência cardíaca tem de ser monitorizado de perto pelo seu médico. Caso 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.

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

- Em alguns doentes o organismo pode ser incapaz de produzir suficientes células sanguíneas que combatam infeções ou ajudem a parar hemorragias. Caso desenvolva febre que não desaparece, faça nódoas negras ou tenha perdas de sangue muito facilmente ou pareça muito pálido, contacte imediatamente o seu médico. O seu médico pode decidir suspender o tratamento.

## Cancro

- Têm ocorrido casos muito raros de determinados tipos de cancro em crianças e adultos a tomar adalimumab ou outros antagonistas TNF $\alpha$ . Os doentes com formas mais graves de artrite reumatoide que tenham a doença há muito tempo podem ter um risco superior à média de aparecimento de linfoma e leucemia (cancros que afetam as células sanguíneas e a medula óssea). Se toma Amsparity o risco de ter linfoma, leucemia, ou outro tipo de cancro pode aumentar. Em raras ocasiões, em doentes tratados com adalimumab, foi detetado um tipo de linfoma pouco frequente e grave. Alguns destes doentes foram também tratados com os medicamentos azatioprina ou mercaptopurina. Informe o seu médico se estiver a tomar azatioprina ou mercaptopurina com Amsparity.
- Adicionalmente, foram observados casos de cancro de pele não-melanoma em doentes a tomar adalimumab. Caso surjam novas áreas de pele danificada durante ou após o tratamento ou se marcas ou áreas danificadas mudarem de aspeto, informe o seu médico.
- Têm havido casos de cancros, para além de linfoma, em doentes com um tipo específico de doença pulmonar denominada doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) tratados com outro antagonista TNF $\alpha$ . Se tem DPOC, ou se fuma muito, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com um antagonista TNF é apropriado para si.

## Doença autoimune

- Em raras ocasiões, o tratamento com Amsparity pode resultar em síndrome do tipo lúpus. Contacte o seu médico se ocorrerem sintomas tais como inesperada erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações ou cansaço.

## **Outros medicamentos e Amsparity**

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

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

Não deve tomar Amsparity com medicamentos contendo a substância ativa anacinra ou abatacept devido ao risco aumentado de infeções graves. Não se recomenda a associação de adalimumab, bem como de outros antagonistas TNF, com anacinra ou abatacept, com base no possível risco acrescido de infeções, incluindo infeções graves e outras potenciais interações farmacológicas. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico.

## **Gravidez e amamentação**

Deverá considerar a utilização de um método contraceptivo adequado para evitar a gravidez e continuar a utilizá-lo durante pelo menos 5 meses após o último tratamento com Amsparity.

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Amsparity só deve ser utilizado durante a gravidez se for necessário.

De acordo com um estudo na gravidez, não houve risco mais elevado de defeitos à nascença quando a mãe recebeu adalimumab durante a gravidez, em comparação com mães com a mesma doença que não receberam adalimumab.

Amsparity pode ser utilizado durante a amamentação.

Se receber Amsparity durante a gravidez, o bebé pode ter um risco superior de contrair uma infeção. É importante que diga ao médico do bebé e a outros profissionais de saúde que utilizou Amsparity durante a gravidez, antes do bebé receber qualquer vacina. Para mais informação sobre vacinação, ver secção “Advertências e precauções”.

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

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

## **Amsparity contém sódio**

Este medicamento 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 Amsparity**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. O seu médico pode prescrever uma concentração diferente de Amsparity, caso precise de uma dose diferente.

Amsparity é injetado debaixo da pele (via subcutânea).

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

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 administrada em semanas alternadas, numa dose única.

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

Se tem artrite reumatoide e não recebe metotrexato com o tratamento com Amsparity, o seu médico poderá 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 entre 10 kg e inferior a 30 kg*

A dose recomendada de Amsparity 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 Amsparity 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 entre 15 kg e inferior a 30 kg*

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

### Adultos com psoríase

A dose habitual em adultos com psoríase é uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg administrada em semanas alternadas, com início uma semana após a dose inicial. Deve continuar a administrar Amsparity durante o tempo que lhe foi indicado pelo seu médico. Se esta dose não atuar suficientemente bem, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou para 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 entre 15 kg e inferior a 30 kg*

A dose recomendada de Amsparity 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 Amsparity 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

O esquema de dose habitual na hidradenite supurativa é 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), seguida de 80 mg

(duas injeções de 40 mg por dia) duas semanas após a dose inicial. Após mais duas semanas, continuar com uma dose de 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas, conforme receitado pelo seu médico. Recomenda-se que utilize diariamente um antisséptico de lavagem 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 Amsparity é uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, com início uma semana após a dose inicial. Se esta dose não atuar suficientemente bem, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou para 80 mg em semanas alternadas.

Recomenda-se que utilize diariamente um antisséptico de lavagem nas áreas afetadas.

#### Adultos com doença de Crohn

O esquema de dose habitual na doença de Crohn é de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) inicialmente, seguido de 40 mg em semanas alternadas, com início duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o seu médico poderá 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), seguida 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 atuar suficientemente bem, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou para 80 mg em semanas alternadas.

#### Crianças e adolescentes com doença de Crohn

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

O esquema de dose habitual é de 40 mg inicialmente seguido de 20 mg duas semanas mais tarde. Se é necessária uma resposta mais rápida, o seu médico poderá 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. Se esta dose não atuar suficientemente bem, o médico pode aumentar a frequência da 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*

O esquema de dose habitual é de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) inicialmente seguido de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Nos casos em que é necessária uma resposta mais rápida, o médico poderá 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) seguida 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 atuar suficientemente bem, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou para 80 mg em semanas alternadas.

#### Adultos com colite ulcerosa

A dose habitual de Amsparity em adultos com colite ulcerosa é de 160 mg iniciais (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos) e, em seguida, 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) duas semanas mais tarde e, em seguida, 40 mg em semanas alternadas. Se esta dose não atuar suficientemente bem, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou para 80 mg em semanas alternadas.

### Crianças e adolescentes com colite ulcerosa

#### *Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso inferior a 40 kg*

A dose habitual de Amsparity é de uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg (uma injeção de 40 mg) duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é de 40 mg em semanas alternadas.

Os doentes pediátricos que completem 18 anos de idade durante o tratamento com 40 mg em semanas alternadas devem continuar com a dose prescrita.

#### *Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 40 kg*

A dose habitual de Amsparity é de 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), seguida de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é de 80 mg em semanas alternadas.

Os doentes pediátricos que completem 18 anos de idade durante o tratamento com 80 mg em semanas alternadas devem continuar com a dose prescrita.

### Adultos com uveíte não infecciosa

A dose habitual inicial em adultos com uveíte não infecciosa é de 80 mg (duas injeções num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Deve continuar a administrar Amsparity 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 Amsparity. Amsparity pode ser utilizado 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 Amsparity é de 20 mg em semanas alternadas com metotrexato.

O seu médico 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 Amsparity 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**

Amsparity é administrado por injeção debaixo da pele (via subcutânea).

**São fornecidas instruções detalhadas sobre como injetar Amsparity no fim deste folheto informativo, em “Instruções de utilização”.**

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

Se injetar acidentalmente Amsparity com mais frequência do que deveria, contacte seu o médico ou farmacêutico e explique-lhe que utilizou mais Amsparity do que deveria. Leve sempre consigo a

embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

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

Caso se tenha esquecido de administrar uma injeção, administre a próxima dose de Amsparity logo que se lembrar. Em seguida, tome a próxima dose no dia originalmente marcado, como se não se tivesse esquecido de uma dose.

### **Se parar de utilizar Amsparity**

A decisão de parar de utilizar Amsparity deve ser discutida com o seu médico. Os seus sintomas podem voltar após descontinuação.

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 indesejáveis são ligeiros a moderados. No entanto, alguns podem ser graves e necessitar de tratamento. Podem ocorrer efeitos indesejáveis, pelo menos, até 4 meses após a última injeção de Amsparity.

**Procure assistência médica com urgência** se notar alguns dos seguintes sinais:

- Erupção grave na pele, urticária 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 o seu médico logo que possível** se notar alguma das seguintes situações:

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

Os sinais e sintomas acima descritos podem representar os efeitos indesejáveis listados 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 dos seios nasais, pneumonia);
- dor de cabeça;
- dor abdominal (de barriga);
- náuseas e vômitos;
- erupção na pele;
- dor nos músculos ou articulações.



## **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 orais (incluindo infecções dentárias e aftas);
- 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 sensoriais, tais como sensação de picadas, formigueiro ou dormência;
- enxaqueca;
- sintomas de compressão de raiz nervosa (incluindo dor lombar e dor nas pernas);
- alterações da visão;
- inflamação dos olhos;
- inflamação das pálpebras e inchaço dos olhos;
- vertigens (sensação de movimento);
- sensação de batimento cardíaco rápido;
- tensão arterial alta;
- afrontamentos;
- hematoma (um inchaço sólido com sangue coagulado);
- tosse;
- asma;
- dificuldade em respirar;
- hemorragia gastrointestinal;
- dispepsia (indigestão, inchaço, azia);
- doença de refluxo;
- síndrome de Sjögren (incluindo olhos e boca seca);
- comichão;
- erupção na pele com comichão;
- nódos negros;
- inflamação da pele (tal como eczema);
- unhas das mãos e dos pés quebradiças;
- aumento da transpiração;
- perda de cabelo;
- novo aparecimento ou agravamento da psoríase;
- espasmos musculares;
- sangue na urina;
- problemas nos rins;
- dor no peito;
- edema (uma acumulação de líquido no organismo que faz com que os tecidos afetados inchem);
- febre;
- redução das plaquetas sanguíneas, o que aumenta o risco de hemorragia ou de nódos negros;
- alteração da cicatrização.

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

- infecções oportunistas (fora do normal; as quais incluem tuberculose e outras infecções) que ocorrem quando a resistência às doenças está diminuída;
- infecções neurológicas (incluindo meningite viral);
- infecções nos olhos;
- infecções bacterianas;
- diverticulite (inflamação e infecção do intestino grosso);
- cancro, incluindo cancro que afeta o 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 designada como sarcoidose);
- vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos);
- tremores;
- neuropatia (lesão dos nervos);
- acidente vascular cerebral (AVC);
- visão dupla;
- perda de audição, zumbidos;
- sensação de batimento irregular do coração, tal como palpitações;
- problemas no coração que podem causar falta de ar ou inchaço nos tornozelos;
- ataque cardíaco;
- quisto na parede de uma artéria principal, inflamação e coágulo numa veia, bloqueio de um vaso sanguíneo;
- doenças pulmonares causando falta de ar (incluindo inflamação);
- embolia pulmonar (bloqueio de uma artéria do 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 (inchaço da face);
- inflamação da vesícula, pedra na vesícula;
- fígado gordo (acumulação de gordura nas células do fígado);
- suores noturnos;
- cicatriz;
- destruição muscular anormal;
- lúpus eritematoso sistémico (uma doença do sistema imunitário incluindo inflamação da pele, coração, pulmão, articulações e outros sistemas de órgãos);
- interrupções do sono;
- impotência;
- inflamações.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1000 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 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 (um orifício na parede do intestino);
- hepatite (inflamação do fígado);
- reativação da hepatite B;
- hepatite autoimune (inflamação do fígado causada pelo próprio sistema imunitário);

- vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos da pele);
- síndrome de Stevens-Johnson (uma reação potencialmente fatal com sintomas do tipo gripe e erupção na pele com bolhas);
- edema facial (inchaço da face) associado a reações alérgicas;
- eritema multiforme (erupção inflamatória na pele);
- síndrome tipo lúpus;
- angioedema (inchaço localizado da pele);
- reação na pele liquenoide (erupção na pele vermelho-púrpura com comichão).

**Desconhecido** (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

- linfoma hepatoesplênico de células T (um cancro de sangue raro que muitas vezes é fatal);
- carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro de pele);
- sarcoma de Kaposi, um cancro raro relacionado com a infeção pelo vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente na forma de lesões cutâneas de cor púrpura.
- insuficiência hepática;
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que se manifesta como uma erupção na pele acompanhada de fraqueza muscular);
- aumento de peso (para a maioria dos doentes, o aumento de peso foi pequeno).

Alguns efeitos indesejáveis 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;
- elevação das enzimas hepáticas.

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

- contagem aumentada dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída das plaquetas;
- aumento do ácido úrico no sangue;
- nível anormal de sódio no sangue;
- nível diminuído de cálcio no sangue;
- nível diminuído 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 da bilirrubina (análise de sangue ao fígado).

**Raros** (podem afetar até 1 em 1000 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 Amsparity

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo/embalagem, após EXP.

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

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

### Conservação alternativa:

Quando necessário (por exemplo, quando está a viajar), uma caneta pré-cheia de Amsparity pode ser conservada até um período máximo de 30 dias, à temperatura ambiente (até 30°C) – certifique-se que a protege da luz. Uma vez retirada do frigorífico para a temperatura ambiente, a caneta **tem ser utilizada dentro de 30 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 médico ou 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 Amsparity

A substância ativa é o adalimumab.

Os outros componentes são L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, sacarose, edetato dissódico di-hidratado, L-metionina, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

### Qual o aspeto da caneta pré-cheia de Amsparity e conteúdo da embalagem

Amsparity 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia é fornecido sob a forma de uma solução estéril contendo 40 mg de adalimumab dissolvidos em 0,8 ml de solução.

A caneta pré-cheia de Amsparity contém uma solução de adalimumab límpida, incolor a castanho muito claro.

Cada embalagem contém 1, 2, 4 ou 6 canetas pré-cheias para utilização pelo doente com 2 (1 a mais), 2, 4 ou 6 compressas embebidas em álcool, respetivamente.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Amsparity pode estar disponível em frasco para injetáveis, em seringa pré-cheia e/ou em caneta pré-cheia.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

### **Fabricante**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
Zaventem 1930  
Bélgica

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

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**France**  
Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**România**  
Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**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>.

## INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Amsparity (adalimumab)  
Caneta pré-cheia de dose única  
40 mg para injeção subcutânea

**Conserve este folheto. Estas instruções mostram passo a passo como preparar e administrar uma injeção.**

**Conserve a sua caneta de Amsparity no frigorífico entre 2°C e 8°C.**

**Conserve a sua caneta de Amsparity na embalagem de origem até utilizar para proteger da luz solar direta.**

**Se necessário, por exemplo quando estiver a viajar poderá conservar a caneta de Amsparity à temperatura ambiente até 30°C durante 30 dias.**

**Mantenha Amsparity, os materiais de injeção e todos os outros medicamentos fora do alcance das crianças.**

Amsparity injetável é fornecido numa caneta de utilização única descartável que contém uma única dose de medicamento.

**Não** tente injetar Amsparity a si mesmo até ter lido e compreendido as Instruções de Utilização. Se o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico decidir que poderá ser capaz de administrar as suas injeções de Amsparity em casa, deverá receber treino sobre a maneira correta de preparar e injetar Amsparity. Também é importante conversar com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico para garantir que compreenda as suas instruções posológicas de Amsparity. Para o lembrar, poderá marcar seu calendário quando tem de injetar o Amsparity. Se tiver alguma dúvida sobre a maneira correta de injetar Amsparity, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Após treino adequado, Amsparity injetável pode ser auto-administrado ou administrado por um prestador de cuidados.

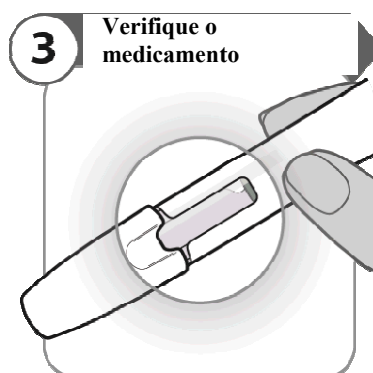
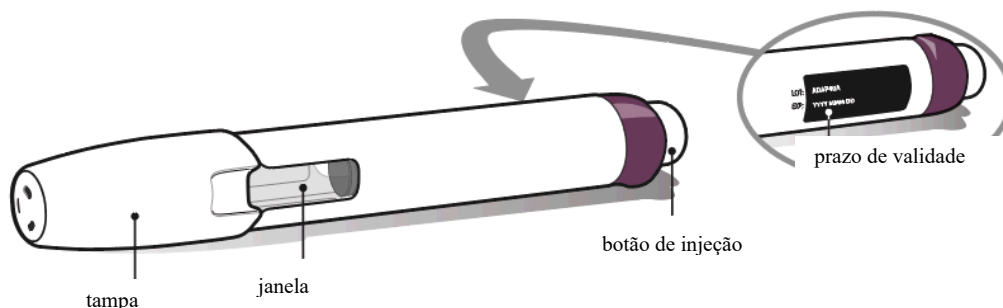
### 1. Materiais de que precisa

- Vai precisar dos seguintes materiais para cada injeção de Amsparity. Encontre uma superfície plana e limpa para colocar os materiais.
    - 1 caneta de Amsparity dentro da embalagem
    - 1 compressa embebida em álcool, dentro da embalagem
    - 1 bola de algodão ou uma compressa de gaze (não incluídos na embalagem de Amsparity)
    - Um recipiente para cortantes apropriado (não incluído na embalagem de Amsparity)
- Importante:** Se tiver alguma dúvida sobre a caneta ou o medicamento Amsparity, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

### 2. Preparação

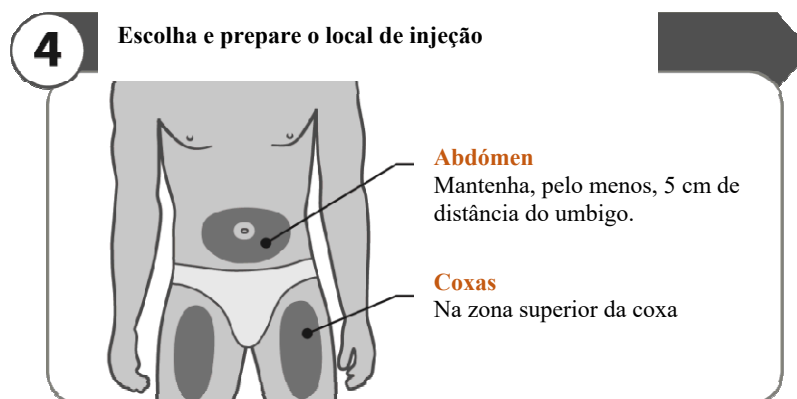
- Retire a embalagem de Amsparity do frigorífico.
- Retire uma caneta de Amsparity e a compressa embebida em álcool. Mantenha a caneta afastada da luz solar direta. Volte a colocar a embalagem de origem com as canetas não utilizadas no frigorífico.
- **Não** utilize a caneta se:
  - a caneta ou a embalagem contendo a caneta tiverem caído e mesmo assim não parecer danificada
  - tiver sido congelado e descongelado
  - parecerem danificados
  - os selos de uma embalagem nova estiverem quebrados
  - estiver fora do frigorífico há mais de 30 dias
  - o prazo de validade tiver expirado
- Se alguma das opções acima descritas se aplicar, elimine a caneta como se fosse uma caneta usada. Vai ter de utilizar uma caneta nova.
- A sua caneta pode ser utilizada diretamente do frigorífico.

- Poderá constatar que utilizar uma seringa pré-cheia à temperatura ambiente reduz o ardor ou desconforto. Deixe a caneta à temperatura ambiente afastada da luz solar direta durante 15 a 30 minutos antes de injetar.
- Lave as mãos com água e sabão e seque-as completamente.
- **Não** retire a tampa até estar pronto para injetar.



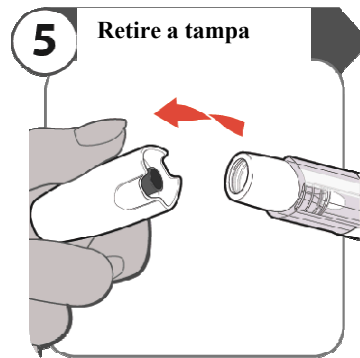
- Olhe atentamente para o medicamento através da janela.
- Incline suavemente a caneta para a frente e para trás para verificar o medicamento.
- Não agite a caneta. Agitar pode estragar o medicamento.
- Certifique-se de que o medicamento na caneta é límpido e incolor a castanho muito claro e isento de flocos ou partículas. É normal observar-se uma ou mais bolhas de ar na janela. Não tente retirar as bolhas de ar.

Caso tenha dúvidas sobre o medicamento, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.





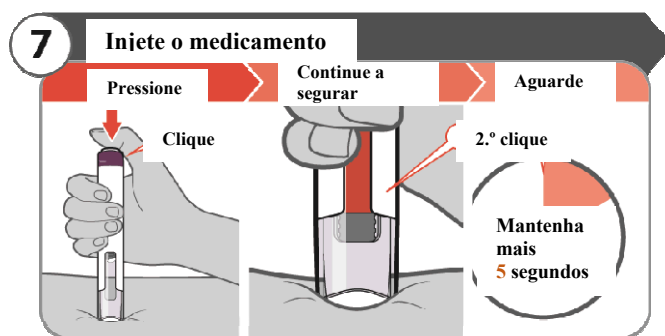
- Escolha um local diferente sempre que se injetar a si próprio.
- **Não** injete em zonas ossudas ou em áreas em que a pele esteja vermelha, sensível ao toque ou dura ou tenha nódulos negros. Evite injetar em áreas com cicatrizes ou estrias.
  - Se tem psoríase, não injete diretamente em porções de pele inchada, espessa, vermelha ou escamosa ou em lesões na pele.
- **Não** injete através da roupa.
- Limpe o local da injeção usando a compressa embebida em álcool.
- Deixe o local da injeção secar ao ar.



- Rode e tire a tampa.
  - Elimine a tampa num recipiente para cortantes, se já não precisar dela.
  - É normal que veja algumas gotas do medicamento na ponta da agulha quando remover a proteção da agulha.
- Cuidado:** manuseie a caneta com cuidado para evitar uma lesão acidental por picada de agulha.  
**Nota:** a proteção da agulha fica dentro da tampa depois da remoção.

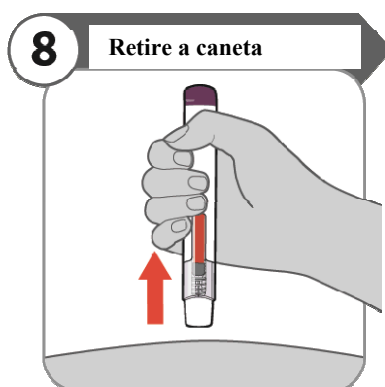


- **Empurre** a caneta com firmeza contra a pele com um ângulo de 90 graus, tal como ilustrado.  
**Nota:** a agulha penetra na pele à medida que empurra a caneta para baixo. O botão de injeção vai desbloquear quando empurra a caneta para baixo com suficiente firmeza.
- **Mantenha a caneta pressionada contra a pele até ao passo 8.**  
**Nota:** Se tiver mudado de ideia sobre o local onde injetar, não volte a introduzir a agulha na sua pele. Se a agulha já tiver sido inserida na pele, necessitará de uma caneta de reposição.

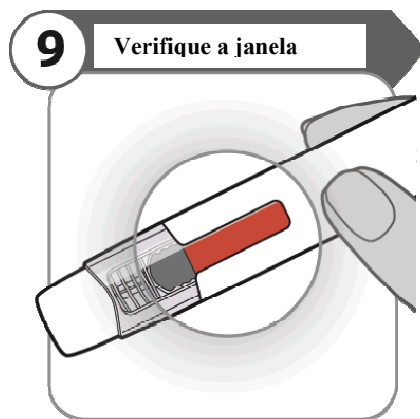


- **Pressione** o botão de injeção até ao fim e irá ouvir um clique. Poderá tirar o seu dedo do botão quando a injeção tiver começado.
- **Continue a segurar** a caneta firmemente contra a pele enquanto a barra cor de laranja se move ao longo da janela. Geralmente a dose demora 3 a 10 segundos a ser administrada.
- **Aguarde** durante, pelo menos, 5 segundos depois do 2.º clique para permitir que o medicamento seja absorvido.

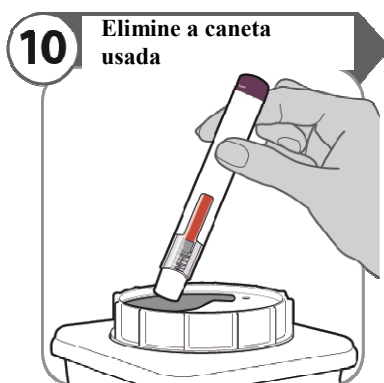
**Nota:** Se não conseguir pressionar o botão da injeção é porque não está a segurar firmemente a caneta. Tire o dedo do botão de injeção e pressione a caneta com mais firmeza contra a pele. Em seguida, volte a tentar pressionar o botão. Se isto não funcionar, esticar a pele pode tornar o local da injeção mais firme, tornando mais fácil pressionar o botão de injeção.



- **Não retire a caneta até ter aguardado, pelo menos, 5 segundos depois do 2.º clique.**
- Retire a caneta da pele.
- **Nota:** depois de retirar a caneta da pele, a agulha vai ser coberta automaticamente.
- Se vir mais do que uma pequena gota do medicamento na sua pele após a administração, da próxima vez que injetar vai esperar um pouco mais para remover a caneta da sua pele.



- Deve conseguir ver uma barra cor de laranja na janela.
- Se a janela não ficou cor de laranja ou se parece que o medicamento ainda está a ser injetado, isto significa que não recebeu uma dose completa. Fale imediatamente o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- **Não injete outra dose.**



- Elimine a caneta imediatamente, conforme indicado pelo seu médico ou farmacêutico, e de acordo com a legislação local de saúde e segurança.



- Inspeccione atentamente o local da injeção. Se existir sangue, utilize uma bola de algodão ou uma compressa de gaze limpas para pressionar ligeiramente o local da injeção durante alguns segundos.
  - **Não friccione** o local da injeção.
- Nota:** conserve as canetas não utilizadas no frigorífico na embalagem de origem.

Consulte o  
Folheto informativo: Informação para o doente