ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Yuflyma 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Yuflyma 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Yuflyma 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia de 0,4 ml para dose única contém 40 mg de adalimumab.

Yuflyma 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia de 0,4 ml para dose única contém 40 mg de adalimumab.

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

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,4 mg de polissorbato 80 (E433) em cada dose de 40 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

Solução clara a levemente opalescente, incolor a castanho-pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide

Yuflyma 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 anti-reumatismais modificadores da doença, incluindo metotrexato.
- no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em adultos não previamente tratados com metotrexato.

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

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

Yuflyma 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 anti-reumatismais modificadores da doença (DMARDs). Yuflyma 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). Adalimumab não foi estudado em doentes com menos de 2 anos.

Artrite relacionada com entesite

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

Espondilartrite axial

Espondilite anquilosante (EA)

Yuflyma 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

Yuflyma 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 (MR), em adultos que tiveram uma resposta inadequada ou que são intolerantes aos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

Artrite psoriática

Yuflyma está indicado no tratamento da artrite psoriática ativa e progressiva em adultos quando a resposta a um tratamento prévio com medicamentos anti-reumatismais modificadores da doença foi inadequada.

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

Yuflyma 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

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

Hidradenite supurativa (HS)

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

Doença de Crohn

Yuflyma está indicado no tratamento da doença de Crohn ativa, moderada a grave, em doentes adultos que não responderam mesmo após um ciclo completo e adequado de tratamento com um

corticosteroide e/ou imunossupressor; ou que são intolerantes ou têm contraindicações médicas para essas terapêuticas.

Doença de Crohn pediátrica

Yuflyma 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

Yuflyma 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

Yuflyma 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 apresentam intolerância ou contraindicações médicas a tais terapêuticas.

Uveíte

Yuflyma 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

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

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

Posologia

Artrite reumatoide

A dose recomendada de Yuflyma 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 Yuflyma.

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

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

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

Interrupção 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.

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

A dose recomendada de Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma 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.

Hidradenite supurativa

A dose inicial recomendada de Yuflyma 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 Yuflyma, 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 Yuflyma.

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, Yuflyma 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).

Doença de Crohn

A dose de indução recomendada de Yuflyma 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 Yuflyma e se houver recorrência dos sinais e sintomas da doença, Yuflyma 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 Yuflyma 40 mg em semanas alternadas podem beneficiar com um aumento da dose para 40 mg de Yuflyma todas as semanas ou 80 mg em semanas alternadas.

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

Colite ulcerosa

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

Uveíte

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

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

Populações especiais

Idosos

Não é necessário efetuar ajustes posológicos.

Compromisso renal e/ou hepático

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

População pediátrica

Artrite idiopática juvenil

Artrite idiopática juvenil poliarticular a partir dos 2 anos de idade

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

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

Peso do doente	Regime posológico
10 kg até < 30 kg	20 mg em semanas alternadas
≥ 30 kg	40 mg em semanas alternadas

Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente atingida em até 12 semanas de tratamento. Uma terapêutica continuada deve ser cuidadosamente reconsiderada em doentes que não responderam dentro deste período de tempo.

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

Artrite relacionada com entesite

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

Tabela 2. Dose de Yuflyma em doentes com artrite relacionada com entesite

Peso do doente	Regime posológico
15 kg até < 30 kg	20 mg em semanas alternadas
≥ 30 kg	40 mg em semanas alternadas

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

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

Tabela 3. Dose de Yuflyma em doentes pediátricos com psoríase em placas

Peso do doente	Regime posológico
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 adalimumab, devem ser seguidas as recomendações anteriores relativamente à posologia e duração do tratamento.

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

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

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

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

A dose recomendada de Yuflyma 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 Yuflyma 40 mg 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 Yuflyma, 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 Yuflyma.

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, Yuflyma 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.

Doença de Crohn pediátrica

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

Tabela 4. Dose de adalimumab em doentes pediátricos com doença de Crohn

Peso do doente	**Dose de indução**	**Dose de manutenção com início na semana 4**
< 40 kg	• 40 mg na semana 0 e 20 mg na semana 2 No caso de haver necessidade de uma resposta mais rápida à terapêutica, sendo que o risco de acontecimentos adversos pode ser superior com o uso de uma dose de indução maior, pode ser usada a seguinte dose: • 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2	20 mg em semanas alternadas
≥ 40 kg	• 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2 No caso de haver necessidade de uma resposta mais rápida à terapêutica, sendo que o risco de acontecimentos adversos pode ser superior com o uso de uma dose de indução maior, pode ser usada a seguinte dose: • 160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2	40 mg em semanas alternadas

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

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

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

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

Colite ulcerosa pediátrica

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

Tabela 5. Dose de Yuflyma em Doentes Pediátricos com Colite Ulcerosa

Peso do Doente	Dose de Indução	Dose de Manutenção com Início na Semana 4*
< 40 kg	• 80 mg na Semana 0 (administrada em duas injeções de 40 mg num dia) e • 40 mg na Semana 2 (administrada numa injeção de 40 mg)	• 40 mg em semanas alternadas
≥ 40 kg	• 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 • 80 mg na Semana 2 (administrada em duas injeções de 40 mg num dia)	• 80 mg em semanas alternadas

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

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

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

Uveíte pediátrica

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

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

Tabela 6. Dose de Yuflyma em doentes pediátricos com uveíte

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

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

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

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

Modo de administração

A administração de Yuflyma faz-se por injeção subcutânea.

Instruções completas de utilização estão disponíveis no folheto informativo.

Yuflyma 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, sepsia e infeções oportunistas (ver secção 4.4).

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Infeções

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

O tratamento com Yuflyma 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 Yuflyma antes de iniciar a terapêutica (ver *Outras infeções oportunistas*).

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

Infeções graves

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

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

Tuberculose

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

Antes de iniciar a terapêutica com Yuflyma, 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). A realização e o resultado destes exames são registados no Cartão de Segurança do Doente. O médico prescritor deve ser avisado sobre o risco de resultados falsos negativos nos testes de tuberculina, especialmente nos doentes em estado grave ou imunocomprometidos.

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

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

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

Em caso de diagnóstico de tuberculose latente, deve ser iniciada terapêutica apropriada de profilaxia anti-tuberculose antes do início do tratamento com Yuflyma, e de acordo com as recomendações locais.

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

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 Yuflyma 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.

<u>Reativação da hepatite B</u>

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

Efeitos neurológicos

Os antagonistas-TNF, incluindo adalimumab, foram associados em casos raros com o reaparecimento ou com a exacerbação de sintomatologia clínica e/ou evidência radiográfica de doença desmielinizante do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla e neurite ótica, e doença desmielinizante periférica, incluindo síndrome de Guillain-Barré. O médico prescritor deve ter precaução ao considerar o uso de Yuflyma em doentes com patologias desmielinizantes do sistema nervoso central ou periférico pré-existentes ou de início recente; a descontinuação da terapêutica com Yuflyma 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 Yuflyma e regularmente durante o tratamento, para avaliação de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central pré-existentes ou em desenvolvimento.

Reações alérgicas

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

Neoplasias e doenças linfoproliferativas

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

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

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

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

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

Num ensaio clínico exploratório realizado para avaliar o uso de um outro antagonista-TNF, infliximab, em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) moderada a grave, foram 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 aplástica com antagonistas-TNF. Acontecimentos adversos do sistema hematológico, incluindo citopenia clinicamente significativa (p.e. trombocitopenia, leucopenia), foram notificados com adalimumab. Todos os doentes têm de ser aconselhados a consultar de imediato o médico caso desenvolvam sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas (p.e. febre persistente, equimose, hemorragia, palidez) durante a terapêutica com Yuflyma. A descontinuação da terapêutica com Yuflyma deverá ser considerada em doentes com anomalias hematológicas significativas confirmadas.

Vacinação

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

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

Doentes tratados com Yuflyma 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. Yuflyma deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca ligeira (classe I/II da NYHA). Yuflyma está contraindicado na insuficiência cardíaca moderada a grave (ver secção 4.3). O tratamento com Yuflyma deve ser interrompido em doentes que desenvolvam novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.

Processos autoimunes

O tratamento com Yuflyma 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 Yuflyma se um doente apresentar sintomas sugestivos de uma síndrome do tipo lúpus e se for positivo para anticorpos contra a dupla cadeia de DNA, após o tratamento com Yuflyma (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, 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 outro antagonista-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 (p.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 semi-vida longa de adalimumab deve ser tida em consideração se for planeada uma intervenção cirúrgica. Um doente que requeira cirurgia durante o tratamento com Yuflyma deve ser cuidadosamente monitorizado para infeções, e devem ser tomadas ações apropriadas. A experiência que existe, em termos de segurança em doentes submetidos a artroplastia durante o tratamento com adalimumab, é limitada.

Obstrução do intestino delgado

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

Idosos

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

População pediátrica

Ver Vacinação.

Conteúdo de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose de 0,4 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,4 mg de polissorbato 80 (E433) em cada dose de 40 mg. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

Não se recomenda a associação de adalimumab 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 contracetivo adequado para evitar a gravidez e continuar a utilizá-lo durante pelo menos cinco meses após o último tratamento com Yuflyma.

Gravidez

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

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

morto ou neoplasia maligna. A interpretação dos dados deve ser cuidadosamente avaliada devido às limitações metodológicas do estudo, incluindo o pequeno tamanho da amostra e o desenho não aleatorizado.

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

Devido à sua inibição de TNFα, a administração de adalimumab durante a gravidez pode afetar as respostas imunitárias normais no recém-nascido. Adalimumab apenas deve ser utilizado na gravidez se estritamente necessário.

Adalimumab pode atravessar a placenta para o soro das crianças nascidas de mulheres tratadas com adalimumab, durante a gravidez. Por conseguinte, estas crianças podem ter um risco aumentado de infeção. Não se recomenda a administração de vacinas vivas (p.ex., vacina da BCG) 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 em concentrações muito baixas, com a presença de adalimumab no leite humano em concentrações de 0,1% a 1% do nível sérico materno. Quando administradas oralmente, as imunoglobulinas G sofrem proteólise intestinal e apresentam baixa biodisponibilidade. Não é esperado qualquer efeito nos recém-nascidos/lactentes amamentados. Consequentemente, Yuflyma pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Foram notificadas reações adversas graves com adalimumab. Os antagonistas-TNF, tais como adalimumab, atuam no sistema imunitário e a sua utilização pode afetar os mecanismos de defesa contra infeções e cancro.
Durante o tratamento com adalimumab, foram também notificadas infeções fatais e potencialmente fatais (incluindo sepsia, infeções oportunistas e TB), reativação de HBV e várias neoplasias (incluindo leucemia, linfoma e HSTCL).

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

População pediátrica

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

Tabela de reações adversas

As reações adversas, baseadas na experiência em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, são indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência na Tabela 7 abaixo: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raros (≥ 1/10.000 a < 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

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações *	Muito frequentes	Infeções do trato respiratório (incluindo infeção do trato respiratório superior e inferior, pneumonia, sinusite, faringite, nasofaringite e pneumonia a herpes viral)
	Frequentes	Infeções sistémicas (incluindo sepsia, candidíase e influenza), infeções intestinais (incluindo gastroenterite viral), infeções da pele e tecidos moles (incluindo paroníquia, celulite, impetigo, fasciite necrosante e herpes zoster), infeções auriculares, infeções orais (incluindo herpes simplex, herpes oral e infeções odontológicas), infeções no sistema reprodutor (incluindo infeção micótica vulvovaginal), infeções do trato urinário (incluindo pielonefrite), infeções fúngicas, infeções articulares

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
	Pouco frequentes	Infeções neurológicas (incluindo meningite viral), infeções oportunistas e tuberculose (incluindo coccidioidomicose, histoplasmose e infeção a complexo mycobacterium avium), infeções bacterianas, infeções oculares, diverticulite[1)]
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)*	Frequentes	Cancro de pele excluindo melanoma (incluindo carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas), neoplasias benignas
	Pouco frequentes	Linfoma**, neoplasias dos órgãos sólidos (incluindo cancro da mama, neoplasias do pulmão e tiroide), melanoma**
	Raros	Leucemia[1)]
	Desconhecido	Linfoma hepatoesplénico de células T[1)], carcinoma das células de Merkel (carcinoma neuroendócrino da pele)[1)], 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
	Raros	Pancitopenia
Doenças do sistema imunitário *	Frequentes	Hipersensibilidade, alergias (incluindo alergia sazonal)
	Pouco frequentes	Sarcoidose[1)], vasculite
	Raros	Anafilaxia[1)]
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

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Alterações de humor (incluindo depressão), ansiedade, insónia
Doenças do sistema nervoso *	Muito frequentes	Cefaleias
	Frequentes	Parestesias (incluindo hipoestesia), enxaqueca, compressão da raiz nervosa
	Pouco frequentes	Acidente vascular cerebral[1)], tremor, neuropatia
	Raros	Esclerose múltipla, perturbações desmielinizantes (p. ex. neurite ótica, síndrome de Guillain-Barré)[1)]
Afeções oculares	Frequentes	Alterações da visão, conjuntivite, blefarite, inchaço dos olhos
	Pouco frequentes	Diplopia
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Vertigem
	Pouco frequentes	Surdez, zumbido
Cardiopatias *	Frequentes	Taquicardia
	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio[1)], arritmia, insuficiência cardíaca congestiva
	Raros	Paragem cardíaca
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão, vasodilatação, hematoma
	Pouco frequentes	Aneurisma da aorta, oclusão vascular arterial, tromboflebite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino *	Frequentes	Asma, dispneia, tosse

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
	Pouco frequentes	Embolia pulmonar[1)], doença pulmonar intersticial, doença pulmonar obstrutiva crónica, pneumonite, derrame pleural[1)]
	Raros	Fibrose pulmonar[1)]
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Dor abdominal, náuseas e vómitos
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, doença de refluxo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Pouco frequentes	Pancreatite, disfagia, edema da face
	Raros	Perfuração intestinal[1)]
Afeções hepatobiliares *	Muito frequentes	Aumento de enzimas hepáticas Colecistite e colelitíase, esteatose hepática, aumento de bilirrubina
	Pouco frequentes	
	Raros	Hepatite, reativação da hepatite B[1)], hepatite autoimune[1)]
	Desconhecido	Insuficiência hepática[1)]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea (incluindo erupção esfoliativa)
	Frequentes	Início ou agravamento da psoríase (incluindo psoríase pustular palmoplantar)[1)], urticária, equimoses (incluindo púrpura), dermatite (incluindo eczema), onicoclase, hiperidrose, alopecia[1)], prurido
	Pouco frequentes	Suores noturnos, escara
	Raros	Eritema multiforme[1)], síndrome de Stevens-Johnson[1)], angioedema[1)], vasculite cutânea[1)], reação cutânea liquenoide[1)]

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
	Desconhecido	Agravamento dos sintomas de dermatomiosite[1)]
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor musculoesquelética
	Frequentes	Espasmo muscular (incluindo nível sérico de creatinafosfoquinase aumentado)
	Pouco frequentes	Rabdomiólise, lúpus eritematoso sistémico
	Raros	Síndrome tipo lúpus[1)]
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Compromisso renal, hematúria
	Pouco frequentes	Noctúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Disfunção erétil
Perturbações gerais e alterações no local de administração *	Muito frequentes	Reação no local da injeção (incluindo eritema no local de injeção)
	Frequentes	Dor torácica, edema, febre[1)]
	Pouco frequentes	Inflamação
Exames complementares de diagnóstico*	Frequentes	Alterações da coagulação e hemorragia (incluindo prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada), teste positivo de autoanticorpos (incluindo anticorpos contra a dupla cadeia de DNA), nível sérico de desidrogenase láctica aumentado
	Desconhecido	Aumento de peso[2)]
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	Alteração de cicatrização

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

** incluindo estudos de extensão de fase aberta

[1)] incluindo dados de notificações espontâneas

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

Infeções

Nos principais ensaios controlados em adultos e crianças, a taxa de infeções foi de 1,51 por doentes/ano nos doentes tratados com adalimumab e de 1,46 por doentes/ano nos doentes tratados com placebo e controlo ativo. As infeções 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 extra-pulmonares) e infeções oportunistas invasivas (p.e. histoplasmose disseminada ou extra-pulmonar, blastomicose, coccidioidomicose, pneumocistose, candidíase, aspergilose e listeriose). A maioria dos casos de tuberculose ocorreu nos primeiros oito meses após o início do tratamento e pode refletir um agravamento de doença latente.

Neoplasias e doenças linfoproliferativas

Não se observaram neoplasias em 249 doentes pediátricos com uma exposição de 655,6 doentes/ano durante ensaios clínicos de adalimumab em doentes com artrite idiopática juvenil (artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite). Adicionalmente, não se observaram neoplasias em 192 doentes pediátricos com uma exposição de 498,1 doentes/ano durante ensaios clínicos de adalimumab em doentes pediátricos com doença de Crohn. Não se observaram neoplasias em 77 doentes pediátricos com uma exposição de 80,0 doentes/ano durante um ensaio clínico de adalimumab em doentes pediátricos com psoríase crónica em placas. Não se observaram neoplasias em 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 neoplasias em 60 doentes pediátricos com uma exposição de 58,4 doentes/ano durante um ensaio clínico de adalimumab em doentes pediátricos com uveíte.

Durante a parte controlada dos principais ensaios clínicos 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 neoplasias, para além de linfomas e neoplasias cutâneas não melanomas, numa taxa (intervalo de confiança 95%) de 6,8 (4,4; 10,5) por 1.000 doentes/ano entre os 5.291 doentes tratados com adalimumab *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 de tratamento foi de 4,0 meses para adalimumab e 3,8 meses para os doentes do grupo controlo). A taxa (intervalo de confiança 95%) observada de neoplasias cutâneas não melanomas foi de 8,8 (6,0; 13,0) por 1.000 doentes/ano em doentes tratados com adalimumab e 3,2 (1,3; 7,6) por 1.000 doentes/ano em doentes controlo. Destas neoplasias cutâneas, ocorreram carcinomas de células escamosas numa taxa (intervalo de confiança 95%) de 2,7 (1,4; 5,4) por 1.000 doentes/ano em doentes tratados com adalimumab e 0,6 (0,1; 4,5) por 1.000 doentes/ano em doentes controlo. A taxa (intervalo de confiança 95%) de linfomas foi de 0,7 (0,2; 2,7) por 1.000 doentes/ano em doentes tratados com adalimumab e 0,6 (0,1; 4,5) por 1.000 doentes/ano em doentes controlo.

Quando associados estes ensaios controlados com os estudos de extensão 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 neoplasias, para além de linfomas e neoplasias cutâneas não melanomas, é de aproximadamente 8,5 por 1.000 doentes/ano. A taxa observada de neoplasias cutâneas não melanomas é de aproximadamente 9,6 por 1.000 doentes/ano, e a taxa observada de linfomas é de aproximadamente 1,3 por 1.000 doentes/ano.

Na experiência pós-comercialização desde janeiro de 2003 a dezembro de 2010, predominantemente em doentes com artrite reumatoide, a taxa de notificação espontânea de neoplasias é de aproximadamente 2,7 por 1.000 doentes/ano de tratamento. As taxas de notificação espontânea de neoplasias cutâneas não melanomas 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 a 104 semanas, os aumentos de ALT ≥ 3 LNS ocorreram em 3,7% dos doentes tratados com adalimumab e em 1,6% dos doentes tratados com controlo.

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

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

No ensaio clínico de Fase 3 de adalimumab, em doentes com doença de Crohn pediátrica, que avaliou

a eficácia e segurança de dois regimes posológicos de manutenção e indução ajustados ao peso corporal durante 52 semanas de tratamento, os aumentos de ALT ≥ 3 LNS ocorreram em 2,6% (5/192) dos doentes, dos quais 4 receberam medicação imunossupressora concomitante no início do tratamento.

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

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

Nos ensaios clínicos controlados de adalimumab (doses iniciais de 160 mg na Semana 0 e 80 mg na Semana 2, seguida de 40 mg por semana a partir da Semana 4), em doentes com hidradenite supurativa, com um período de controlo compreendido entre 12 e 16 semanas, os aumentos de ALT ≥ 3 LNS ocorreram em 0,3% dos doentes tratados com adalimumab e em 0,6% dos doentes tratados com controlo.

Nos ensaios clínicos controlados de adalimumab (doses iniciais de 80 mg na Semana 0, seguida de 40 mg em semanas alternadas a partir da Semana 1), em doentes adultos com uveíte, até 80 semanas, com uma exposição mediana de 166,5 dias e 105,0 dias em doentes tratados com adalimumab e doentes tratados com controlo, respetivamente, os aumentos de ALT ≥ 3 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 de uma dose de manutenção de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) semanalmente (N=32), após uma 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 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2 (N=30), os aumentos de ALT ≥ 3 LNS ocorreram 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 notificadas, em fase de pós-comercialização, insuficiência hepática e afeções hepáticas menos graves, que podem preceder a insuficiência hepática, tal como hepatite, incluindo hepatite autoimune, em doentes tratados com adalimumab.

Administração concomitante com azatioprina/6-mercaptopurina

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização continua da relação beneficio-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

No decurso dos ensaios clínicos não se observou toxicidade limitativa das doses. O nível posológico

mais alto avaliado correspondeu a doses intravenosas múltiplas de 10 mg/kg, que é aproximadamente 15 vezes a dose recomendada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, Inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-α).
Código ATC: L04AB04

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

Mecanismo de ação

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

Adalimumab modula também as respostas biológicas induzidas ou reguladas pelo TNF, incluindo as alterações dos níveis das moléculas de adesão responsáveis pela migração leucocitária (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 com uma CI50 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 eritrocitária (VS)) e das citocinas séricas (IL-6) relativamente aos valores basais. Na sequência da administração de adalimumab verificou-se igualmente descida dos níveis séricos das metaloproteinases da matriz (MMP-1 e MMP-3) que produzem remodelação tecidular 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 TNFα. Estudos endoscópicos da mucosa intestinal mostraram evidência de cicatrização da mucosa, em doentes tratados com adalimumab.

Eficácia e segurança clínicas

Artrite reumatoide

Adalimumab foi avaliado em mais de 3.000 doentes com artrite reumatoide que participaram em todos os ensaios clínicos. A eficácia e segurança de adalimumab foram avaliadas em cinco estudos aleatorizados, com dupla ocultação, bem controlados. Alguns doentes foram tratados durante um período até 120 meses. A dor no local da injeção de adalimumab 40 mg/0,4 ml foi avaliada em dois estudos cruzados, aleatorizados, em ocultação, com controlo ativo, em dois períodos.

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

O estudo AR II avaliou 544 doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave com idade ≥ 18

anos e em que uma terapêutica com pelo menos um medicamento anti-reumático modificador da doença não foi bem sucedida. Foram administradas doses de 20 ou 40 mg de adalimumab por injeção subcutânea em semanas alternadas, com placebo em semanas alternadas ou semanalmente durante 26 semanas; o placebo foi administrado todas as semanas durante idêntico período. Não foi permitida a utilização de quaisquer outros medicamentos anti-reumatismais modificadores da doença.

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

O estudo AR IV avaliou principalmente a segurança em 636 doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave com idade ≥ 18 anos. Este estudo permitia a inclusão de doentes sem terapêutica prévia com medicamentos anti-reumatismais modificadores da doença ou que continuaram o tratamento reumatológico pré-existente 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 da lesão das articulações em doentes com artrite reumatoide. Após a conclusão das primeiras 104 semanas, 497 doentes foram incluídos numa extensão de fase aberta aos quais foram administrados 40 mg de adalimumab em semanas alternadas até 10 anos.

Cada um dos estudos AR VI e VII avaliaram 60 doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave com idade ≥ 18 anos. Os doentes incluídos ou já estavam sob tratamento com adalimumab 40 mg/0,8 ml e classificaram a sua média de dor no local de injeção como pelo menos 3 cm (na Escala Analógica Visual (VAS) 0-10 cm) ou não tinham ainda recebido tratamento prévio com biológicos e iniciaram adalimumab 40 mg/0,8 ml. Os doentes foram aleatorizados para receber uma dose individual de adalimumab 40 mg/0,8 ml ou adalimumab 40 mg/0,4 ml, seguida de uma injeção única do tratamento oposto na dose seguinte.

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, nomeadamente atraso na progressão da doença (avaliado por radiografia). O estudo AR III tinha também um objetivo de alterações na qualidade de vida. O objetivo primário dos estudos AR VI e VII consistiu na dor no local de injeção imediatamente após a injeção conforme avaliação da Escala VAS de 0-10 cm.

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 com placebo
(percentagem de doentes)

Resposta	Estudo AR I[a]**		Estudo AR II[a]**		Estudo AR III[a]**	
	Placebo/ MTX[c] n = 60	Adalimumab[b]/ MTX[c] n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab n = 113	Placebo/ MTX[c] n = 200	Adalimumab[b]/ MTX[c] 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%

[a] Estudo AR I na semana 24, estudo AR II na semana 26 e estudo AR III nas semanas 24 e 52
[b] 40 mg de adalimumab administrados em semanas alternadas
[c] MTX = metotrexato
** p < 0,01, adalimumab *versus* placebo

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

Na extensão de fase aberta do estudo AR III, a maioria dos doentes que foram respondedores ACR mantiveram a resposta quando acompanhados até 10 anos. Dos 207 doentes que foram 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[a]	valor-p[b]	valor-p[c]
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

[a] valores-p comparativos emparelhados de metotrexato em monoterapia e da associação terapêutica adalimumab/metotrexato usando o teste de Mann-Whitney U.
[b] valores-p comparativos emparelhados de adalimumab em monoterapia e da associação terapêutica adalimumab/metotrexato usando o teste de Mann-Whitney U
[c] valores-p comparativos emparelhados de adalimumab e metotrexato em monoterapia usando o teste de Mann-Whitney U

Na extensão de fase aberta do estudo AR V, as percentagens de resposta ACR foram mantidas quando acompanhados até 10 anos. Dos 542 doentes que foram aleatorizados 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 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 com adalimumab em monoterapia ou associação terapêutica adalimumab/metotrexato, 171 doentes completaram 10 anos de tratamento com adalimumab. Entre estes, 109 doentes (63,7%) apresentaram remissão aos 10 anos.

Resposta radiológica

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

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

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

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

[a] metotrexato
[b] Intervalo de confiança de 95% para as diferenças nas alterações das escalas entre metotrexato e adalimumab.
[c] Com base em análise estatística
[d] Estreitamento do espaço articular

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

Tabela 11.
Alteração média radiológica à semana 52 no estudo AR V

	MTX n = 257 (95% intervalo de confiança)	Adalimumab n = 274 (95% intervalo de confiança)	Adalimumab/MTX n = 268 (95% intervalo de confiança)	valor-p[a]	valor-p[b]	valor-p[c]
Escala Total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Escala de erosão	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Escala de JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] valores-p comparativos emparelhados de metotrexato em monoterapia e da associação terapêutica adalimumab/metotrexato usando o teste de Mann-Whitney U.
[b] valores-p comparativos emparelhados de adalimumab em monoterapia e da associação terapêutica adalimumab/metotrexato usando o teste de Mann-Whitney U
[c] 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 ≤ 0,5) foi significativamente superior na associação terapêutica adalimumab/metotrexato (63,8% e 61,2% respetivamente) comparada com metotrexato em monoterapia (37,4% e 33,5% respetivamente, $p < 0,001$) e com adalimumab em monoterapia (50,7%, $p < 0,002$ e 44,5%, $p < 0,001$ respetivamente).

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

Qualidade de vida e função física

A qualidade de vida relacionada com a saúde e a função física foram avaliadas utilizando o índice de incapacidade do Questionário de Avaliação da Saúde (HAQ – *Health Assessment Questionnaire*) nos quatro ensaios originais bem controlados e adequados; no estudo AR III, este índice correspondeu a um 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 dos componentes físicos (PCS) bem como nas pontuações atribuídas à dor e domínio da vitalidade estatisticamente significativas com a dose de 40 mg administrada em semanas alternadas. Observou-se uma redução estatisticamente significativa da fadiga, determinada com base numa avaliação funcional das pontuações atribuídas à terapêutica da doença crónica (FACIT) nos três estudos em que este parâmetro foi avaliado (estudos AR I, III, IV).

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

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

Dor no local de injeção

Nos estudos combinados, cruzados, AR VI e VII, observou-se uma diferença estatisticamente significativa na avaliação da dor no local de injeção, imediatamente após a administração, entre adalimumab 40 mg/0,8 ml e adalimumab 40 mg/0,4 ml (média VAS de 3,7 cm *versus* 1,2 cm, escala de 0-10 cm, $p < 0,001$). Isto representa uma redução mediana de 84% de dor no local de injeção.

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 (EA) 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 doentes (20,1%) foram tratados concomitantemente com medicamentos anti-reumatismais modificadores da doença e 37 doentes (9,4%) com glucocorticoides. Após o período de dupla ocultação, seguiu-se um período de fase aberta durante o qual os doentes receberam adalimumab 40 mg por via subcutânea, em semanas alternadas, por mais 28 semanas. Os doentes (n = 215, 54,7%) que não atingiram ASAS 20 nas semanas 12 ou 16 ou 20 receberam adalimumab 40 mg por via subcutânea em semanas alternadas em resgate precoce de fase aberta e

foram considerados subsequentemente como não respondedores na análise estatística de dupla ocultação.

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

Tabela 12.
Resultados de eficácia num estudo controlado com placebo na espondilite anquilosante – Estudo I – Redução de sinais e sintomas

Resposta	Placebo N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS[a] 20		
Semana 2	16%	42%***
Semana 12	21%	58%***
Semana 24	19%	51%***
ASAS 50		
Semana 2	3%	16%***
Semana 12	10%	38%***
Semana 24	11%	35%***
ASAS 70		
Semana 2	0%	7%**
Semana 12	5%	23%***
Semana 24	8%	24%***
BASDAI[b] 50		
Semana 2	4%	20%***
Semana 12	16%	45%***
Semana 24	15%	42%***

***,** Estatisticamente significativo $p < 0,001$, $< 0,01$ para todas as comparações entre adalimumab e placebo nas semanas 2, 12 e 24
[a] Avaliação da espondilite anquilosante
[b] *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

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

Observaram-se resultados similares (nem todos estatisticamente significativos) no estudo aleatorizado mais pequeno, em dupla ocultação, controlado com placebo, EA II envolvendo 82 doentes adultos com espondilite anquilosante ativa.

Espondilartrite axial sem evidência radiográfica de EA

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

Estudo I na Eax-nr

No estudo I na Eax-nr, adalimumab 40 mg em semanas alternadas foi avaliado num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, durante 12 semanas em 185 doentes com Eax-nr ativa (os valores médios basais da atividade da doença [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] 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 ≥ 1 AINEs, ou uma contraindicação aos AINEs.

Trinta e três doentes (18%) foram tratados concomitantemente com medicamentos anti-reumatismais modificadores da doença e 146 doentes (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 de eficácia no estudo I controlado com placebo na Eax-nr

Dupla ocultação **Resposta na semana 12**	**Placebo** **N = 94**	**Adalimumab** **N = 91**
ASAS[a] 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS Remissão parcial	5%	16%*
BASDAI[b] 50	15%	35%**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
ASDAS Doença inativa	4%	24%***
PCR-as[d,f,g]	-0,3	-4,7***
SPARCC[h] RMN articulações sacroíliacas[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC RMN coluna vertebral[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] *Assessment of SpondyloArthritis International Society*
[b] *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*
[c] *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*
[d] alteração média relativamente à avaliação inicial
[e] n = 91 placebo e n = 87 adalimumab
[f] Proteína C reativa de alta sensibilidade (mg/l)
[g] n = 73 placebo e n = 70 adalimumab
[h] *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*
[i] n = 84 placebo e adalimumab
[j] n = 82 placebo e n = 85 adalimumab
***, **, * Estatisticamente significativo 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

A melhoria significativa dos sinais da inflamação avaliados por PCR-as e ressonância magnética das duas 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. 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 com 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.

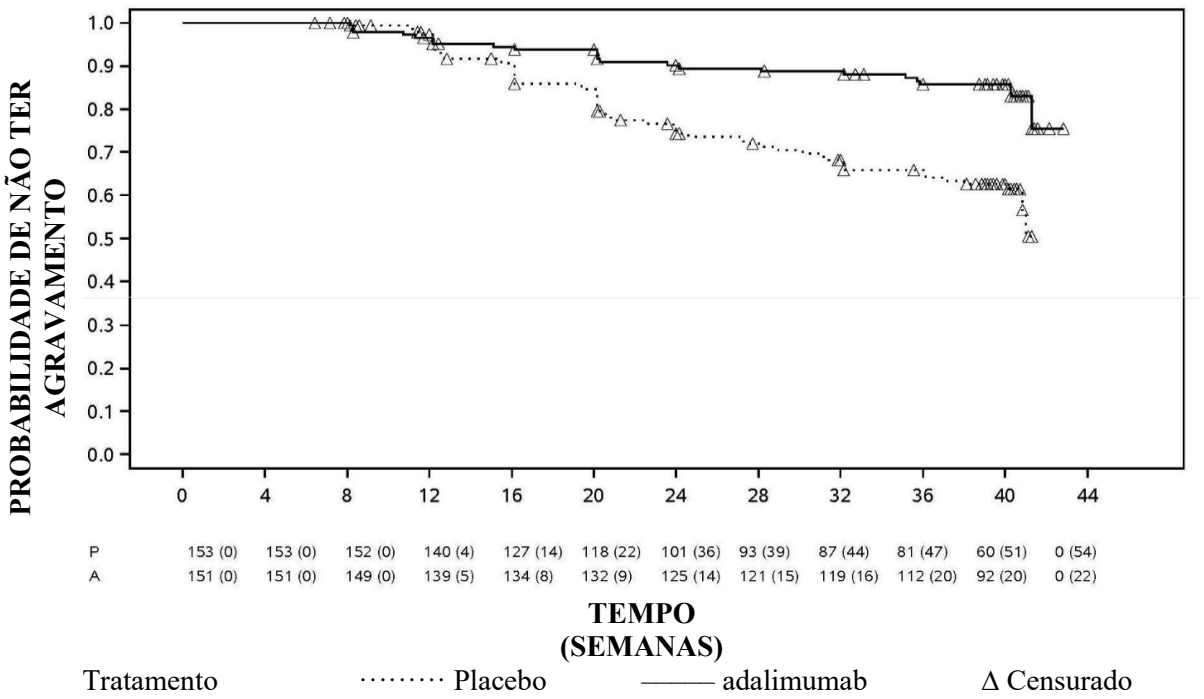
Estudo II na Eax-nr

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 ≥ 2 AINEs, ou uma intolerância ou uma contraindicação aos AINEs, foram incluídos no período de fase aberta do estudo II na 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 Ressonância Magnética (RMN) ou PCR-as elevada. Os doentes que alcançaram uma remissão sustentada durante pelo menos 12 semanas (N = 305) (ASDAS < 1,3 às semanas 16, 20, 24 e 28) durante o período de fase aberta foram então aleatorizados para continuarem o tratamento com adalimumab 40 mg em semanas alternadas (N = 152) ou receberem placebo (N = 153) durante um período adicional de 40 semanas em dupla ocultação controlado com placebo (duração total do estudo 68 semanas). Os indivíduos que tiveram um agravamento durante o período em dupla ocultação receberam adalimumab 40 mg em semanas alternadas, como terapêutica de emergência, durante pelo menos 12 semanas.

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

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier resumindo o tempo até recidiva no estudo II na Eax-nr



Nota: P = Placebo (número em risco (recidiva)); A = Adalimumab (número em risco (recidiva)).

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

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

Tabela 14.
Resultados de eficácia no período controlado com placebo do estudo II na Eax-nr

Dupla ocultação **Resposta à semana 68**	**Placebo** **N = 153**	**Adalimumab** **N = 152**
ASAS[a,b] 20	47,1%	70,4%***
ASAS[a,b] 40	45,8%	65,8%***
ASAS[a] Remissão parcial	26,8%	42,1%**
ASDAS[c] Doença inativa	33,3%	57,2%***
Agravamento parcial[d]	64,1%	40,8%***

[a] *Assessment of SpondyloArthritis International Society*
[b] A avaliação inicial é definida como a avaliação inicial em fase aberta quando os doentes têm doença ativa.
[c] *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*
[d] O agravamento parcial é definido como ASDAS ≥ 1,3 mas < 2,1 em 2 visitas consecutivas.
***, ** Estatisticamente significativo p < 0,001 e < 0,01, respetivamente, para todas as comparações entre adalimumab e placebo.

Artrite psoriática

Adalimumab 40 mg em semanas alternadas foi estudado em doentes com artrite psoriática ativa moderada a grave em dois estudos controlados com placebo, estudos Aps I e II. No estudo Aps I com 24 semanas de duração, foram tratados 313 doentes adultos que apresentaram uma resposta inadequada a uma terapêutica anti-inflamatória não esteroide e destes, aproximadamente 50% estavam a receber metotrexato. No estudo Aps II com 12 semanas de duração, foram tratados 100 doentes que apresentaram uma resposta inadequada a uma terapêutica com DMARD. Após conclusão dos dois estudos, adalimumab 40 mg foi administrado em semanas alternadas em 383 doentes envolvidos num estudo de extensão de fase aberta.

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

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

	Estudo Aps I		**Estudo Aps II**	
Resposta	**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%***

	Estudo Aps I		Estudo Aps II	
Resposta	**Placebo N = 162**	**Adalimumab N = 151**	**Placebo N = 49**	**Adalimumab N = 51**
Semana 24 ACR 70	6%	39%***	N/A	N/A
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

As respostas 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 radiográficas. Obtiveram-se radiografias das mãos, punhos e pés na avaliação basal e na semana 24, durante a fase de dupla ocultação quando os doentes receberam adalimumab ou placebo e na semana 48 quando todos os doentes estavam a receber adalimumab em fase aberta. Foi utilizada a Escala Total de Sharp modificada (mTSS), que incluiu articulações interfalângicas distais (não idêntica à TSS utilizada na artrite reumatoide).

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

Nos doentes tratados com adalimumab sem progressão radiográfica desde a avaliação basal até 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 por *Short Form Health Survey* (SF 36) comparativamente ao placebo à semana 24. A melhoria da função física continuou durante a extensão de fase aberta até à semana 136.

Psoríase

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas em estudos aleatorizados, com dupla ocultação, em doentes adultos com psoríase crónica em placas (BSA ≥ 10% e *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) ≥ 12 ou ≥ 10), que eram candidatos a uma terapêutica sistémica ou fototerapia. 73% dos doentes envolvidos nos estudos I e II na Psoríase receberam previamente terapêutica sistémica ou fototerapia. A segurança e eficácia de adalimumab foram também avaliadas num estudo aleatorizado em dupla ocultação (estudo III na Psoríase) em doentes adultos com psoríase crónica em placas moderada a grave e psoríase palmar e/ou plantar concomitante, que eram candidatos a uma terapêutica sistémica.

O estudo I na Psoríase (REVEAL) avaliou 1212 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 adalimumab 40 mg em fase aberta, em semanas alternadas. Os doentes que mantiveram uma resposta ≥ PASI 75 à semana 33 e tinham sido originalmente aleatorizados para uma terapêutica ativa no período A foram de novo aleatorizados no período C para receberem adalimumab 40 mg em semanas alternadas ou placebo, por um período adicional de 19 semanas. Em todos os grupos de tratamento, a pontuação basal média PASI foi 18,9 e o *Physician's Global Assessment* (PGA) foi classificado entre "moderada" (53% dos doentes incluídos) a "grave" (41%) a "muito grave" (6%).

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

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

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

Tabela 16.
Estudo I na Psoríase (REVEAL) – Resultados de eficácia à semana 16

	Placebo N = 398 n (%)	**Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 814 n (%)**
≥ PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: Limpa/quase limpa	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] Percentagem de doentes que atingiram uma resposta PASI 75 calculada como uma taxa ajustada [b] p < 0,001, adalimumab *vs.* placebo		

Tabela 17.
Estudo II na Psoríase (CHAMPION) – Resultados de eficácia à semana 16

	Placebo N = 53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6)[a,b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7)[c,d]
PGA: Limpa/quase limpa	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1)[a,b]
[a] p < 0,001 adalimumab *vs.* placebo [b] p < 0,001 adalimumab *vs.* metotrexato [c] p < 0,01 adalimumab *vs.* placebo [d] p < 0,05 adalimumab *vs.* metotrexato			

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

Um total de 233 doentes que tiveram uma resposta PASI 75 à semana 16 e à semana 33 receberam tratamento contínuo com adalimumab no estudo I na Psoríase, durante 52 semanas, e continuaram com adalimumab no ensaio de extensão de fase aberta. A taxa de resposta PASI 75 e PGA "limpa" ou "quase limpa" nestes doentes foi de 74,7% e 59,0% respetivamente, após um tratamento adicional de 108 semanas em fase aberta (total de 160 semanas). Numa análise em que todos os doentes que abandonaram o estudo, devido a acontecimentos adversos ou por falta de eficácia, ou que tiveram escalonamento de 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 participou numa avaliação da suspensão do tratamento e novo tratamento, no estudo de extensão de fase aberta. Durante o período de suspensão, os sintomas da psoríase reapareceram, com um tempo médio 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 à semana 16 em relação à avaliação basal comparativamente com placebo (estudos I e II) e MTX (estudo II) no DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). No estudo I, foram também demonstradas melhorias nas pontuações das componentes física e mental do SF-36, comparativamente com placebo.

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

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

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

Objetivo	Semana 16 Controlado por placebo		Semana 26 Controlado por placebo		Semana 52 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[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F limpo/mínimo e melhoria ≥ 2 graus (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Alteração percentual na avaliação ungueal total NAPSI (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] $p < 0,001$, adalimumab *vs.* placebo					

Os doentes tratados com adalimumab revelaram melhorias estatisticamente significativas à semana 26 comparativamente com placebo no *Dermatology Life Quality Index* (DLQI).

Hidradenite supurativa

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

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

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

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

Resposta clínica

A redução de lesões inflamatórias e prevenção do agravamento de abcessos e fistulas drenantes foram avaliadas utilizando o índice *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR; pelo menos 50% de

redução na contagem do número total de abcessos e nódulos inflamatórios, sem aumento na contagem de abcessos e sem aumento de fistulas drenantes, relativamente ao valor inicial). A redução da dor na pele, relacionada com HS, foi avaliada utilizando uma escala numérica – *Numeric Rating Scale*, em doentes que participaram no estudo com uma pontuação inicial de 3 ou mais, numa escala de 11 pontos.

Na semana 12, uma percentagem significativamente superior de doentes tratados com adalimumab *versus* placebo alcançaram o HiSCR. Na semana 12, no estudo HS-II, uma percentagem significativamente superior de doentes apresentou 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.
Resultados de eficácia à semana 12, estudos HS I e II

	Estudo HS I		**Estudo HS II**	
	Placebo	**Adalimumab 40 mg todas as semanas**	**Placebo**	**Adalimumab 40 mg todas as semanas**
Hidradenite supurativa Resposta clínica (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)***
≥ 30% Redução da dor na pele[b]	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)***

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

[a] Em todos os doentes aleatorizados.

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

O tratamento com adalimumab 40 mg todas as semanas reduziu significativamente o risco de agravamento de abcessos e fistulas 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 adalimumab, apresentaram agravamento de abcessos (23,0% *vs* 11,4 %, respetivamente) e de fistulas 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* (QSTM; estudos HS-I e HS-II), e na saúde física, avaliada pela pontuação do SF-36 (estudo HS-I).

Nos doentes que apresentaram pelo menos uma resposta parcial à semana 12, com adalimumab 40 mg todas as semanas, a taxa de HiSCR à semana 36 foi superior nos doentes que continuaram com adalimumab semanal, comparativamente com os doentes nos quais a frequência de administração foi reduzida para semanas alternadas, ou nos quais o tratamento foi suspenso (ver Tabela 20).

Tabela 20.
Realocação de tratamento de adalimumab semanal à semana 12 – Percentagem de doentes[a] que alcançaram HiSCR[b] às semanas 24 e 36

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

[a] Doentes com pelo menos uma resposta parcial a adalimumab 40 mg todas as semanas, após 12 semanas de tratamento.
[b] Aos doentes que apresentaram perda de resposta ou sem melhoria (de acordo com os critérios específicos do protocolo) foi solicitada a descontinuação dos estudos e foram considerados como não respondedores.

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

Nos estudos HS-I e HS-II, nos doentes cujo tratamento com adalimumab foi suspenso na semana 12, a taxa de HiSCR, 12 semanas após a reintrodução 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 1500 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 com placebo. Foi permitida a utilização concomitante de doses estáveis de aminosalicilatos, corticosteroides, e/ou agentes imunomoduladores e 80% dos doentes continuaram a receber pelo menos um destes medicamentos.

A indução da remissão clínica (definida como CDAI < 150) foi avaliada em dois estudos, estudo DC I (CLASSIC I) e estudo DC II (GAIN). No estudo DC I, 299 doentes não tratados previamente com antagonistas-TNF foram aleatorizados para um dos quatro grupos de tratamento; placebo nas semanas 0 e 2, 160 mg de adalimumab na semana 0 e 80 mg na semana 2, 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2, e 40 mg na semana 0 e 20 mg na semana 2. No estudo DC II, 325 doentes que deixaram de responder ou foram intolerantes a infliximab foram aleatorizados para receber ou 160 mg de adalimumab na semana 0 e 80 mg na semana 2 ou placebo nas semanas 0 e 2. Foram excluídos do estudo os não respondedores primários e estes doentes não foram avaliados.

A manutenção da remissão clínica foi avaliada no estudo DC III (CHARM). No estudo DC III, 854 doentes receberam 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 de 56 semanas. Doentes em resposta clínica (diminuição de CDAI ≥ 70) na semana 4 foram estratificados e analisados separadamente dos que não responderam clinicamente na semana 4. A redução de corticosteroides foi permitida após a semana 8.

As taxas de indução de remissão e de resposta dos estudos DC I e DC II são apresentadas na Tabela 21.

Tabela 21.
Indução da remissão e resposta clínica (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 160/80 mg e 80/40 mg em dose de indução na semana 8 e os acontecimentos adversos foram mais frequentemente observados no grupo 160/80 mg.

No estudo DC III, na semana 4, 58% (499/854) dos doentes apresentaram resposta clínica e foram avaliados na análise primária. Dos doentes com resposta clínica na semana 4, 48% foram previamente expostos a outros antagonistas-TNF. As taxas de manutenção da remissão e de resposta são apresentadas na Tabela 22. Os resultados de 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 22.
Manutenção da remissão e resposta clínicas (percentagem de doentes)

	Placebo	**40 mg adalimumab em semanas alternadas**	**40 mg adalimumab todas as semanas**
Semana 26	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Remissão clínica	17%	40%*	47%*
Resposta clínica (CR-100)	27%	52%*	52%*
Doentes em remissão sem tratamento com esteroides em ≥ 90 dias[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Semana 56	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Remissão clínica	12%	36%*	41%*
Resposta clínica (CR-100)	17%	41%*	48%*
Doentes em remissão sem tratamento com esteroides em ≥ 90 dias[a]	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
[a] Dos que receberam corticosteroides no início do estudo

Entre os doentes que não responderam na semana 4, 43% dos doentes em manutenção com adalimumab responderam na semana 12 comparativamente com 30% dos doentes em manutenção com placebo. Estes resultados sugerem que alguns doentes que não responderam na semana 4 beneficiam

de uma terapêutica de manutenção continuada até à semana 12. A terapêutica combinada para além das 12 semanas não resultou em significativamente mais respostas (ver secção 4.2).

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

Qualidade de vida

No estudo DC I e no estudo DC II observou-se uma melhoria estatisticamente significativa na escala total do questionário da doença inflamatória intestinal específico da doença (IBDQ) na semana 4 em doentes aleatorizados para adalimumab 80/40 mg e 160/80 mg comparativamente com 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 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 ou tratamento com placebo nas semanas 0 e 2, 160 mg de adalimumab na semana 0, seguida de 80 mg na semana 2, ou 80 mg de adalimumab na semana 0 seguida de 40 mg na semana 2. Ao fim da semana 2, os doentes em ambos os braços de adalimumab receberam 40 mg em semanas alternadas. A remissão clínica (definida por pontuação Mayo ≤ 2 sem subpontuação > 1) foi avaliada na semana 8.

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

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

Os resultados da população global do estudo UC-II estão apresentados na Tabela 23.

Tabela 23.
Resposta clínica, remissão e cicatrização da mucosa no estudo UC-II
(percentagem de doentes)

	Placebo	**Adalimumab 40 mg em semanas alternadas**
Semana 52	**N = 246**	**N = 248**
resposta clínica	18%	30%*
remissão clínica	9%	17%*
cicatrização da mucosa	15%	25%*
remissão sem tratamento com esteroides em ≥ 90 dias[a]	6% **(N = 140)**	13%* **(N = 150)**

	Placebo	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas
Semana 52	**N = 246**	**N = 248**
semana 8 e 52		
resposta sustentada	12%	24%*
remissão sustentada	4%	8%*
cicatrização da mucosa sustentada	11%	19%*

Remissão clínica é pontuação Mayo ≤ 2 sem subpontuação > 1;
Resposta clínica é diminuição desde a linha de base da pontuação de Mayo ≥ 3 pontos e ≥ 30%, acompanhado de uma redução na subpontuação de hemorragia retal [RBS] ≥ 1 ou um RBS 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
[a] Dos que receberam corticosteroides no início do estudo

Dos doentes que demonstraram uma resposta à semana 8, 47% mantiveram a resposta, 29% estavam em remissão, 41% demonstraram cicatrização da mucosa e 20% estavam em remissão sem tratamento com esteroides em ≥ 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 a tratamentos com antagonistas-TNF. Entre os doentes que não responderam à terapêutica prévia com antagonistas-TNF, a remissão na semana 52 foi atingida em 3% no grupo placebo e em 10% no grupo adalimumab.

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

Taxas de hospitalização

Ao longo de 52 semanas dos estudos UC-I e UC-II, foram observadas taxas inferiores de hospitalizações por todas as causas e hospitalizações relacionadas com a Colite Ulcerosa para o grupo tratado com adalimumab em comparação com o grupo placebo. O número de hospitalizações por todas as causas no grupo tratado com adalimumab foi de 0,18 por doente por ano versus 0,26 por doente por ano no grupo placebo e os valores correspondentes para as hospitalizações relacionadas com a Colite Ulcerosa foram de 0,12 por doente ano versus 0,22 por doente ano.

Qualidade de vida

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

Uveíte

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

O estudo UV I avaliou 217 doentes com uveíte ativa, apesar do tratamento com corticosteroides

(prednisona oral numa dose de 10 a 60 mg/dia). Ao entrarem no estudo, todos os doentes receberam durante 2-semanas uma dose padrão de 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 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 (VH) e melhor acuidade visual corrigida (MAVC).

Os doentes que completaram os Estudos UV I e UV II foram elegíveis para participar num estudo de extensão a longo prazo, não-controlado, com uma duração inicialmente planeada de 78 semanas. Foi permitido aos doentes continuarem com a medicação do estudo para além da semana 78 até terem acesso 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 24). Ambos os estudos demonstraram um efeito precoce e sustentado de adalimumab, na taxa de falha do tratamento versus placebo (ver Figura 2).

Tabela 24.
Tempo até falha do tratamento nos Estudos UV I e UV II

Análise de tratamento	N	Falha N (%)	Mediana do tempo até falha do tratamento (meses)	TR[a]	IC 95 % para TR[a]	Valor-p[b]
tempo até falha do tratamento à ou após a semana 6 no estudo UV I						
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
tempo até falha do tratamento à ou após a semana 2 no estudo UV II						
análise primária (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

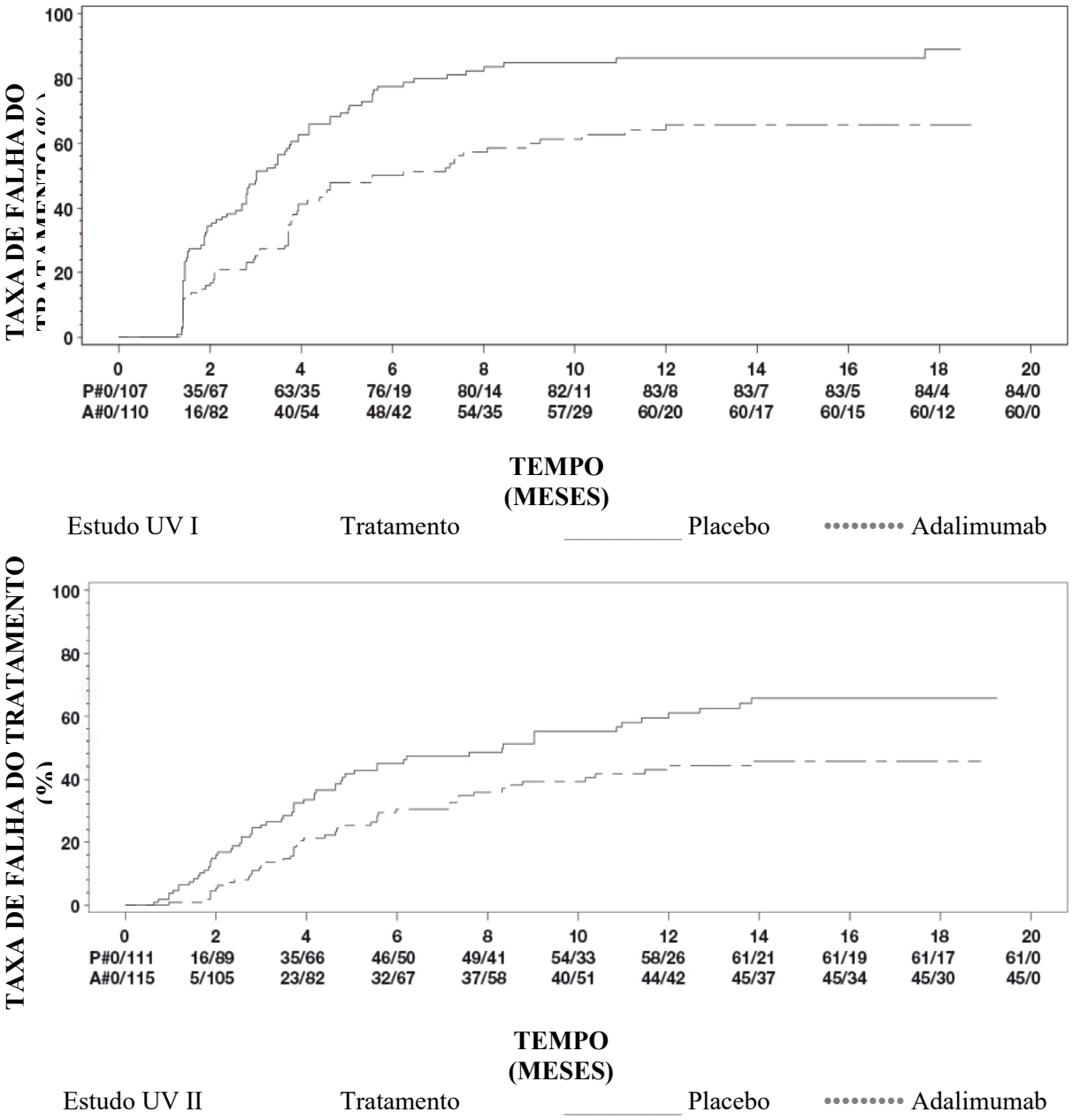
Nota: A falha do tratamento à ou após a semana 6 (Estudo UV I) ou à ou após a semana 2 (Estudo UV II), foi registada como evento. Os doentes que abandonaram o estudo por outras razões que não a falha do tratamento foram censurados no momento dos abandonos.

[a] TR (Taxa de Risco) de adalimumab vs. placebo através da regressão de risco proporcional com o fator de tratamento.

[b] 2-lados valor P do teste logarítmico.

[c] NE = não estimável. Menos de metade dos indivíduos em situação de risco teve um evento.

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier resumindo o tempo até falha do tratamento à ou após a semana 6 (estudo UV I) ou semana 2 (estudo UV II)



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

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

Dos 424 indivíduos incluídos na extensão a longo prazo, não-controlada, dos Estudos UV I e UV II, 60 indivíduos foram considerados inelegíveis (p.ex. devido a desvios ou devido a complicações secundárias à retinopatia diabética, devido a cirurgia de catarata ou vitrectomia) e foram excluídos da análise de eficácia primária. Dos 364 doentes restantes, 269 doentes avaliáveis (74%) atingiram as 78 semanas de tratamento com adalimumab em fase aberta. Com base na abordagem dos dados observados, 216 (80,3%) estavam em fase de repouso (sem lesões inflamatórias ativas, grau de células AC ≤ 0,5+, grau VH ≤ 0,5+) com uma dose concomitante de esteroides ≤ 7,5 mg por dia e 178 (66,2%) estavam em repouso isentos de esteroides. Na semana 78, a MAVC foi melhorada ou mantida

(deterioração de < 5 letras) em 88,6% dos olhos. Os dados para além da semana 78 foram na generalidade consistentes com estes resultados, mas o número de indivíduos inscritos diminuiu após esse tempo. Globalmente, entre os doentes que descontinuaram o estudo, 18% descontinuaram devido a acontecimentos adversos e 8% devido a uma resposta terapêutica insuficiente com adalimumab.

Qualidade de vida

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

Imunogenicidade

A formação de anticorpos anti-adalimumab está associada com a depuração aumentada e eficácia reduzida de adalimumab. Não há aparente correlação entre a presença de anticorpos anti-adalimumab e a ocorrência de acontecimentos adversos.

Os doentes nos estudos de artrite reumatoide I, II e III foram analisados em múltiplos pontos temporais para pesquisa de anticorpos anti-adalimumab durante o período de 6 a 12 meses. Nos ensaios centrais, foram identificados anticorpos anti-adalimumab em 5,5% (58/1053) dos doentes tratados com adalimumab comparativamente a 0,5% (2/370) com placebo. Nos doentes não submetidos a um tratamento concomitante com metotrexato, a incidência foi de 12,4%, comparativamente a 0,6% quando adalimumab foi utilizado como terapêutica adjuvante a metotrexato.

Em doentes com doença de Crohn e em doentes com colite ulcerosa foram identificados anticorpos anti-adalimumab em 7/269 doentes (2,6%) e em 19/487 doentes (3,9%) respetivamente.

Em doentes adultos com psoríase tratados com adalimumab em monoterapia foram identificados anticorpos anti-adalimumab em 77/920 doentes (8,4%).

Em doentes adultos com psoríase em placas, tratados com adalimumab em monoterapia a longo prazo, que participaram num estudo de suspensão do tratamento e re-tratamento, a taxa de anticorpos a adalimumab após o re-tratamento (11 de 482 doentes, 2,3%) foi semelhante à taxa observada antes da suspensão (11 de 590 doentes, 1,9%).

Em doentes com hidradenite supurativa moderada a grave foram identificados anticorpos anti-adalimumab em 10/99 dos doentes (10,1%) tratados com adalimumab.

Em doentes com doença de Crohn pediátrica ativa moderada a grave, a taxa de desenvolvimento de anticorpos anti-adalimumab em doentes tratados com adalimumab foi de 3,3%.

Em doentes adultos com uveíte não infecciosa foram identificados anticorpos anti-adalimumab em 4,8% (12/249) dos doentes tratados com adalimumab

Em doentes com colite ulcerosa pediátrica ativa moderada a grave, a taxa de desenvolvimento de anticorpos anti-adalimumab em doentes tratados com adalimumab foi de 3%.

Uma vez que as análises de imunogenicidade são específicas do produto, não é apropriado comparar as taxas de anticorpos com as de outros produtos.

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 AINEs e/ou prednisona (≤ 0,2 mg/kg/dia ou 10 mg/dia no máximo). Na fase OL LI todos os doentes receberam 24 mg/m² até um máximo de 40 mg de adalimumab, em semanas alternadas, durante 16 semanas. A distribuição dos doentes por idade e as doses mínima, média e máxima recebidas 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/m² 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 ≥ 30% na avaliação basal em ≥ 3 dos 6 critérios principais do ACR Pediátrico, ≥ 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	
Fase				
OL-LI à semana 16				
Resposta ACR Ped 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Resultados de 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[a] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[b]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[c]
Tempo mediano para agravamento da doença	> 32 semanas	20 semanas	> 32 semanas	14 semanas

[a] Respostas ACR Ped 30/50/70 à semana 48 significativamente superiores às observadas nos doentes tratados com placebo
[b] p = 0,015
[c] 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 fase OLE nos doentes que receberam adalimumab durante o estudo. Um total de 19 doentes, dos quais 11 do grupo etário de base 4 a 12 anos e 8 do grupo etário de base de 13 a 17 anos, foi tratado 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, Yuflyma 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/m² de área de superfície corporal até uma dose máxima única de 20 mg de adalimumab administrada em semanas alternadas, por injeção subcutânea durante cerca de 24 semanas. Durante o estudo a maior parte dos doentes foi tratada concomitantemente com MTX e poucos reportaram o uso de corticoides ou AINEs.

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

Artrite relacionada com entesite

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, em 46 doentes pediátricos (entre os 6 e os 17 anos de idade) com artrite relacionada com entesite moderada. Os doentes foram aleatorizados para receberem 24 mg/m² de área de superfície corporal (BSA) de adalimumab até uma dose máxima de 40 mg, ou placebo, em semanas alternadas, durante 12 semanas. O período em dupla ocultação é seguido de um período aberto (OL), durante o qual os doentes receberam 24 mg/m² de área de superfície corporal (BSA) de adalimumab até uma dose máxima de 40 mg, em semanas alternadas, por via subcutânea, adicionalmente até um máximo de 192 semanas. O objetivo primário foi a variação percentual, da avaliação inicial à semana 12, do número de articulações ativas com artrite (tumefação não devida a deformidade ou articulações com limitação de movimento além de dor e/ou dor à palpação), a qual foi conseguida com uma diminuição percentual média de -62,6% (variação percentual mediana de -88,9%) no grupo de doentes que receberam adalimumab, comparativamente com -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 período aberto (OL) até à semana 156 para 26 dos 31 doentes (84%) do grupo adalimumab que permaneceram no estudo. Embora sem significância estatística, a maioria dos doentes demonstrou melhoria clínica nos objetivos secundários, tais como número de locais com entesite, contagem de articulações dolorosas (TJC), contagem de articulações tumefactas (SJC), respostas ACR Pediátrico 50 e respostas ACR Pediátrico 70.

Psoríase pediátrica em placas

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

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

Tabela 27.
Resultados de eficácia à semana 16 na psoríase pediátrica em placas

	MTX[a] N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg em semanas alternadas N = 38
PASI 75[b]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Limpa/quase limpa[c]	15 (40,5%)	23 (60,5%)
[a] MTX = metotrexato [b] p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX [c] 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 de PGA em pelo menos 2 graus). Os doentes reiniciaram o tratamento com adalimumab 0,8 mg/kg em semanas alternadas, durante um período adicional de 16 semanas, e as respostas observadas durante o novo tratamento foram semelhantes às observadas no período de dupla ocultação: resposta PASI 75 de 78,9% (15 de 19 indivíduos) e PGA "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 adalimumab 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

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 idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos (inclusive), com doença de Crohn (DC) moderada a grave definida pelo índice de Atividade de Doença Pediátrica de Crohn (*Paediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI)) > 30. Os doentes não tinham respondido a uma terapêutica convencional (incluindo um corticosteroide e/ou um imunomodulador) na 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 basal: 160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2 para doentes ≥ 40 kg, e 80 mg e 40 mg, respetivamente, para doentes < 40 kg.

Na semana 4, os doentes foram aleatorizados 1:1 com base no seu peso corporal aquando da definição do regime de manutenção da baixa dose ou da dose padrão, conforme a Tabela 28.

Tabela 28. Regime de manutenção

Peso doente	Baixa dose	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 objetivo primário do estudo foi a remissão clínica na semana 26, definida como escala PCDAI ≤ 10.

Taxas de remissão clínica e de resposta clínica (definida como uma redução na escala PCDAI de pelo menos 15 pontos desde a avaliação basal) são apresentadas na Tabela 29. Taxas de descontinuação de corticosteroides ou imunomoduladores são apresentadas na Tabela 30.

Tabela 29.
Estudo de DC Pediátrica
Resposta e Remissão Clínicas PCDAI

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

Tabela 30.
Estudo de DC Pediátrica
Descontinuação de corticosteroides ou imunomoduladores e remissão das fístulas

	Dose padrão 40/20 mg em semanas alternadas	**Baixa dose 20/10 mg em semanas alternadas**	**valor-p[1]**
Descontinuação de corticosteroides	**N = 33**	**N = 38**	
Semana 26	84,8%	65,8%	0,066
Semana 52	69,7%	60,5%	0,420
Descontinuação de imunomoduladores[2]	**N = 60**	**N = 57**	
Semana 52	30,0%	29,8%	0,983
Remissão das fístulas[3]	**N = 15**	**N = 21**	
Semana 26	46,7%	38,1%	0,608
Semana 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] valor-p para comparação dose padrão *versus* baixa dose.
[2] Terapêutica imunossupressora só pode ser descontinuada durante ou após a semana 26, a critério do investigador, se o doente alcançar o critério de resposta clínica
[3] 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 observadas melhorias estatística e clinicamente significativas nos parâmetros de qualidade de vida (incluindo IMPACT III) em ambos os grupos de tratamento.

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

Colite ulcerosa pediátrica

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num ensaio 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 ≥ 2 pontos e ≥ 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 objetivos coprimários do estudo foram a remissão clínica de acordo com a PMS (definida como PMS ≤ 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 ≤ 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

	Adalimumab[a] Máximo de 160 mg na Semana 0 / Placebo na Semana 1 N=30	**Adalimumab[b, c] Máximo de 160 mg na Semana 0 e Semana 1** N=47
Remissão clínica	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
[a] 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 [b] 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 [c] Sem incluir a dose de indução em fase aberta de 2,4 mg/kg de adalimumab (máximo de 160 mg) na Semana 0 e na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2 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 objetivo		

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 ≥ 3 pontos e ≥ 30% em comparação com os valores iniciais) nos respondedores da Semana 8, a cicatrização da mucosa de acordo com a FMS (definida como uma pontuação de endoscopia de Mayo ≤ 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

	Adalimumab[a] Máximo de 40 mg em semanas alternadas N=31	**Adalimumab[b] Máximo de 40 mg semanalmente** N=31
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[c]	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) em semanas alternadas [b] Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) semanalmente [c] 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 objetivos da Semana 52		

Os objetivos exploratórios adicionais de eficácia incluíram a resposta clínica de acordo com o Índice de Atividade de Colite Ulcerosa Pediátrica (PUCAI) (definida como uma diminuição do PUCAI

≥ 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 Objetivos Exploratórios de acordo com o PUCAI

	Semana 8	
	Adalimumab[a] Máximo de 160 mg na Semana 0 / Placebo na Semana 1 N=30	**Adalimumab[b,c] Máximo de 160 mg na Semana 0 e Semana 1** N=47
Remissão clínica de acordo com o PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Resposta clínica de acordo com o PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Semana 52	
	Adalimumab[d] Máximo de 40 mg em semanas alternadas N=31	**Adalimumab[e] Máximo de 40 mg semanalmente** N=31
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%)

[a] 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
[b] 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
[c] Sem incluir a dose de indução em fase aberta de 2,4 mg/kg de adalimumab (máximo de 160 mg) na Semana 0 e na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2
[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) em semanas alternadas
[e] 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 objetivos
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 objetivos 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.

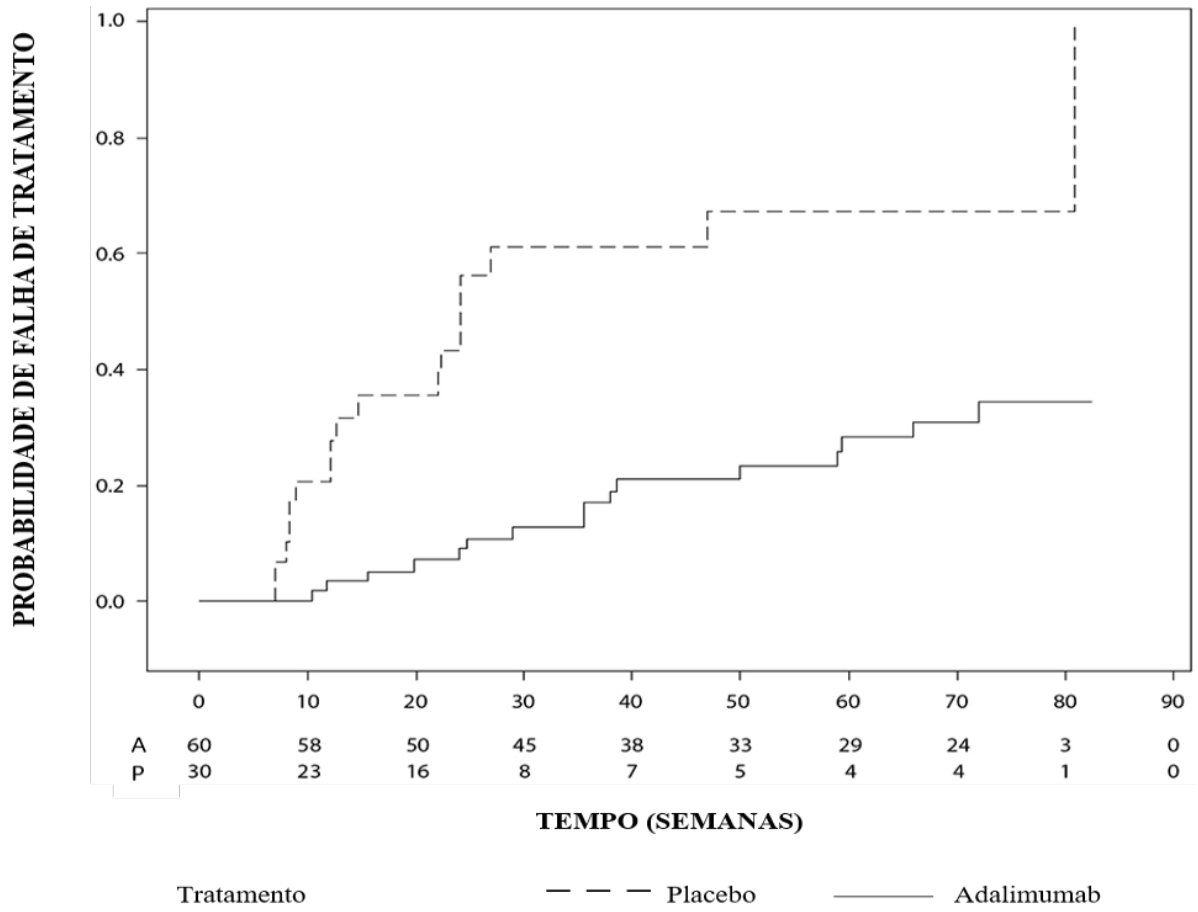
Uveíte pediátrica

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 não infeciosa, anterior, associada a artrite idiopática juvenil (AIJ) ativa, que foram refratários durante pelo menos 12 semanas de tratamento com metotrexato. Os doentes receberam placebo ou 20 mg de adalimumab (se < 30 kg) ou 40 mg de adalimumab (se ≥ 30 kg) em semanas alternadas em associação com a dose inicial de metotrexato.
O objetivo primário foi o "tempo até falha do tratamento". Os critérios determinantes para a falha de tratamento foram o agravamento ou a ausência de melhoria sustentada da inflamação ocular ou melhoria parcial com desenvolvimento de comorbilidades oculares sustentadas ou agravamento das comorbilidades oculares, utilização de medicações concomitantes não permitidas e descontinuação do tratamento durante um longo período de tempo.

Resposta clínica

Adalimumab reduziu significativamente o tempo até falha do tratamento, em comparação com o placebo (ver Figura 3, $p < 0,0001$ do teste logarítmico). O tempo mediano até falha do tratamento foi 24,1 semanas em indivíduos tratados com placebo, enquanto que o tempo mediano até falha do tratamento em indivíduos tratados com adalimumab não foi calculável, uma vez que menos de metade destes indivíduos experimentaram falha do tratamento. Adalimumab reduziu significativamente o risco de falha de tratamento em 75% relativamente a placebo, conforme demonstrado pela taxa de risco (TR = 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); A = 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 e 10 mg/kg, as concentrações foram proporcionais à dose. Após doses de 0,5 mg/kg (~ 40 mg), as depurações variaram entre 11 e 15 ml/hora, o volume de distribuição (V_{ss}) variou entre 5 e 6 litros e a semivida média da fase terminal foi de aproximadamente duas semanas. As concentrações de adalimumab no líquido sinovial de vários doentes com artrite reumatoide variaram entre 31–96% relativamente às concentrações séricas.

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

Após a administração de 24 mg/m^2 (máximo de 40 mg) por via subcutânea, em semanas alternadas, em doentes com artrite 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) com adalimumab sem metotrexato concomitante e 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) com metotrexato concomitante.

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

Após a administração de 24 mg/m² (máximo de 40 mg) por via subcutânea, em semanas alternadas, em doentes com artrite relacionada com entesite com idade entre os 6 e os 17 anos, as concentrações séricas médias de adalimumab na região de vale da curva no estado estacionário (valores medidos na semana 24) foram de 8,8 ± 6,6 µg/ml com adalimumab sem metotrexato concomitante e 11,8 ± 4,3 µg/ml com metotrexato concomitante.

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

Em doentes adultos com psoríase em tratamento com adalimumab 40 mg em semanas alternadas, em monoterapia, a média da concentração de vale em estado de 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 crónica em placas, a média ± DP da concentração de vale de adalimumab foi 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 uma concentração sérica de vale de adalimumab de aproximadamente 7 a 8 µg/ml na semana 2 e semana 4. A média das concentrações séricas de vale de adalimumab da semana 12 à semana 36 foi aproximadamente 8 a 10 µg/ml durante o tratamento de adalimumab 40 mg todas as semanas.

A exposição de adalimumab em doentes adolescentes com HS foi avaliada utilizando modelos farmacocinéticos e de simulação na população, baseados na farmacocinética nas várias indicações em outros doentes pediátricos (psoríase pediátrica, artrite idiopática juvenil, doença de Crohn pediátrica e artrite relacionada com entesite). A dose recomendada em adolescentes com hidradenite supurativa é de 40 mg em semanas alternadas. Uma vez que a exposição 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 vale de adalimumab de aproximadamente 12 µg/ml durante o período de indução Observaram-se níveis médios de vale em estado de equilíbrio de aproximadamente 7 µg/ml em doentes com doença de Crohn que receberam uma dose de manutenção de 40 mg de adalimumab em semanas alternadas

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

Nos doentes que mantiveram a terapêutica randomizada, a média (± DP) das concentrações séricas de vale de adalimumab na semana 52 foi de 9,5 ± 5,6 μg/ml para o grupo Dose Padrão e 3,5 ± 2,2 μg/ml para o grupo de Baixa Dose. As 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 (± DP) das concentrações séricas de adalimumab na semana 52 foram de 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg, semanalmente) e 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg, semanalmente).

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 alcança uma concentração sérica de vale 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 de equilíbrio foi de 5,01 ± 3,28 μg/ml na Semana 52. Para os doentes que receberam 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) semanalmente, a média (± DP) da concentração sérica de adalimumab na região de vale da curva em estado de equilíbrio foi de 15,7 ± 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 a 10 μg/ml.

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

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

Relação de exposição-resposta na população pediátrica

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

As relações de 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. PASI 75 e PGA limpa ou quase limpa aumentaram com o aumento das concentrações de adalimumab, ambas com um EC_{50} 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 1300 doentes com AR revelaram uma tendência para uma maior depuração aparente de adalimumab em função do aumento do peso corporal. Após um ajustamento em relação às diferenças de peso, o sexo e a idade pareceram exercer um efeito mínimo sobre a depuração de adalimumab. Verificou-se que os níveis

séricos de adalimumab livre (não ligado aos anticorpos antiadalimumab, AAA) eram mais baixos nos doentes com AAA mensurável.

Compromisso renal ou hepático

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido acético
Acetato de sódio trihidratado
Glicina
Polissorbato 80 (E433)
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 sua embalagem exterior para proteger da luz.

Uma seringa pré-cheia ou uma caneta pré-cheia de Yuflyma pode ser conservada até um período de 31 dias até uma temperatura máxima de 25º C. A seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia deve ser protegida da luz e eliminada se não for utilizada dentro do período de 31-dias.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Yuflyma 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Solução injetável numa seringa pré-cheia (vidro tipo I), com um êmbolo rolha (borracha de bromobutilo) e uma agulha com proteção (elastómero termoplástico).

Embalagens com:
- 1 seringa pré-cheia (0,4 ml de solução estéril), com 2 compressas embebidas em álcool.
- 2 seringas pré-cheias (0,4 ml de solução estéril), cada uma com 1 compressa embebida em álcool.
- 4 seringas pré-cheias (0,4 ml de solução estéril), cada uma com 1 compressa embebida em álcool.
- 6 seringas pré-cheias (0,4 ml de solução estéril), cada uma com 1 compressa embebida em álcool.

Yuflyma 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia com sistema de proteção da agulha

A seringa é feita de vidro tipo I com um êmbolo rolha (borracha de bromobutilo) e uma agulha com proteção (elastómero termoplástico).

Embalagens com:
- 1 seringa pré-cheia com sistema de proteção da agulha (0,4 ml de solução estéril), com 2 compressas embebidas em álcool.
- 2 seringas pré-cheias com sistema de proteção da agulha (0,4 ml de solução estéril), cada uma com 1 compressa embebida em álcool.
- 4 seringas pré-cheias com sistema de proteção da agulha (0,4 ml de solução estéril), cada uma com 1 compressa embebida em álcool.
- 6 seringas pré-cheias com sistema de proteção da agulha (0,4 ml de solução estéril), cada uma com 1 compressa embebida em álcool.

Yuflyma 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Solução injetável numa caneta pré-cheia para utilização do doente, contendo uma seringa pré-cheia. A seringa no interior da caneta é feita de vidro tipo 1 com um êmbolo rolha (borracha de bromobutilo) e uma agulha com proteção (elastómero termoplástico).

Embalagens com:
- 1 caneta pré-cheia (0,4 ml de solução estéril), com 2 compressas embebidas em álcool.
- 2 canetas pré-cheias (0,4 ml de solução estéril), cada uma com 1 compressa embebida em álcool.
- 4 canetas pré-cheias (0,4 ml de solução estéril), cada uma com 1 compressa embebida em álcool.
- 6 canetas pré-cheias (0,4 ml de solução estéril), cada uma com 1 compressa embebida em álcool.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapeste
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Yuflyma 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/20/1513/001
EU/1/20/1513/002
EU/1/20/1513/003
EU/1/20/1513/004

Yuflyma 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia com sistema de proteção da agulha

EU/1/20/1513/005
EU/1/20/1513/006
EU/1/20/1513/007
EU/1/20/1513/008

Yuflyma 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia

EU/1/20/1513/009
EU/1/20/1513/010
EU/1/20/1513/011
EU/1/20/1513/012

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

Data da primeira autorização: 11 de fevereiro de 2021
Data da última renovação: 30 de janeiro de 2026

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Yuflyma 80 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Yuflyma 80 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Yuflyma 80 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia de 0,8 ml para dose única contém 80 mg de adalimumab.

Yuflyma 80 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia de 0,8 ml para dose única contém 80 mg de adalimumab.

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

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,8 mg de polissorbato 80 (E433) em cada dose de 80 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

Solução clara a levemente opalescente, incolor a castanho-pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide

Yuflyma 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 anti-reumatismais modificadores da doença, incluindo metotrexato.
- no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em adultos não previamente tratados com metotrexato.

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

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.

Psoríase

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

Hidradenite supurativa (HS)

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

Doença de Crohn

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

Doença de Crohn pediátrica

Yuflyma 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

Yuflyma 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

Yuflyma 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 apresentam intolerância ou contraindicações médicas a tais terapêuticas.

Uveíte

Yuflyma 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

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

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

Posologia

Artrite reumatoide

A dose recomendada de Yuflyma 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 Yuflyma.

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

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

Psoríase

A dose inicial recomendada de Yuflyma em doentes adultos é de 80 mg administrada por via subcutânea, seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Yuflyma 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia e / ou caneta pré-cheia está disponível para a dose de manutenção.

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 Yuflyma 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.

Hidradenite supurativa

A dose inicial recomendada de Yuflyma em doentes adultos com hidradenite supurativa (HS) é de 160 mg no dia 1 (duas injeções de 80 mg num dia ou uma injeçõ de 80 mg por dia, em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg duas semanas após a dose inicial, no dia 15. Duas semanas mais tarde (dia 29) continuar com uma dose de 40 mg todas as semanas ou 80 mg em semanas alternadas. Durante o tratamento com Yuflyma, 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 Yuflyma.

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, Yuflyma 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).

Doença de Crohn

A dose de indução recomendada de Yuflyma 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 duas injeções de 80 mg num dia ou uma injeçõ de 80 mg por dia, em dois dias consecutivos), 80 mg na Semana 2, 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 Yuflyma e se houver recorrência dos sinais e sintomas da doença, Yuflyma 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 Yuflyma 40 mg em semanas alternadas podem beneficiar com um aumento da dose para 40 mg de Yuflyma todas as semanas ou 80 mg em semanas alternadas.

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

Colite ulcerosa

A dose de indução recomendada de Yuflyma em doentes adultos com colite ulcerosa moderada a grave é de 160 mg na Semana 0 (administrada em duas injeções de 80 mg num dia ou uma injeçõ de 80 mg por dia, em dois dias consecutivos) e de 80 mg na Semana 2. 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 Yuflyma 40 mg em semanas alternadas podem beneficiar com um aumento da dose para 40 mg de Yuflyma 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 Yuflyma não deve ser continuado em doentes que não responderam dentro deste período de tempo.

Uveíte

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

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

Populações especiais

Idosos

Não é necessário efetuar ajustes posológicos.

Compromisso renal e/ou hepático

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

População pediátrica

Psoríase pediátrica em placas

A segurança e eficácia de Yuflyma em crianças entre os 4 e os 17 anos de idade foram estabelecidas para a psoríase em placas. A dose recomendada de Yuflyma pode ser aumentada até um máximo de 40 mg por dose.

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

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

A dose recomendada de Yuflyma 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 Yuflyma 40 mg 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 Yuflyma, 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 Yuflyma.

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, Yuflyma 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.

Doença de Crohn pediátrica

A dose recomendada de Yuflyma em doentes com doença de Crohn, com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos, é baseada no peso corporal (Tabela 1). Yuflyma é administrado por injeção subcutânea.

Tabela 1. Dose de adalimumab em doentes pediátricos com doença de Crohn

Peso do doente	Dose de indução	Dose de manutenção com início na semana 4
< 40 kg	• 40 mg na semana 0 e 20 mg na semana 2 No caso de haver necessidade de uma resposta mais rápida à terapêutica, sendo que o risco de acontecimentos adversos pode ser superior com o uso de uma dose de indução maior, pode ser usada a seguinte dose: • 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2	20 mg em semanas alternadas
≥ 40 kg	• 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2 No caso de haver necessidade de uma resposta mais rápida à terapêutica, sendo que o risco de acontecimentos adversos pode ser superior com o uso de uma dose de indução maior, pode ser usada a seguinte dose: • 160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2	40 mg em semanas alternadas

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

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

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

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

Colite ulcerosa pediátrica

A dose recomendada de Yuflyma em doentes com colite ulcerosa, com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos, é baseada no peso corporal (Tabela 2). Yuflyma é administrado por injeção subcutânea.

Tabela 2. Dose de Yuflyma em Doentes Pediátricos com Colite Ulcerosa

Peso do Doente	Dose de Indução	Dose de Manutenção com Início na Semana 4*
< 40 kg	• 80 mg na Semana 0 (administrada em uma injeçõ de 80 mg num dia) e • 40 mg na Semana 2 (administrada numa injeção de 40 mg)	• 40 mg em semanas alternadas
≥ 40 kg	• 160 mg na Semana 0 (administrada em duas injeções de 80 mg num dia ou uma injeçõ de 80 mg por dia, em dois dias consecutivos) e • 80 mg na Semana 2 (administrada em uma injeçõ de 80 mg num dia)	• 80 mg em semanas alternadas

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

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

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

Uveíte pediátrica

A dose recomendada de Yuflyma em doentes com uveíte pediátrica, a partir dos 2 anos de idade, é baseada no peso corporal (Tabela 3). Yuflyma é administrado por injeção subcutânea.

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

Tabela 3. Dose de Yuflyma em doentes pediátricos com uveíte

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

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

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

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

Modo de administração

A administração de Yuflyma faz-se por injeção subcutânea.

Instruções completas de utilização estão disponíveis no folheto informativo.

Yuflyma 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, sepsia e infeções oportunistas (ver secção 4.4).

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Infeções

Doentes tratados com antagonistas-TNF são mais suscetíveis a infeções graves. Função pulmonar comprometida pode aumentar o risco de desenvolver infeções. Os doentes têm depor isso ser

cuidadosamente monitorizados para despiste de infeções, incluindo tuberculose, antes, durante e após o tratamento com Yuflyma. Dado que a eliminação de adalimumab pode levar até quatro meses, a monitorização deve ser continuada durante este período de tempo.

O tratamento com Yuflyma 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 Yuflyma antes de iniciar a terapêutica (ver *Outras infeções oportunistas*).

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

Infeções graves

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

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

Tuberculose

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

Antes de iniciar a terapêutica com Yuflyma, 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). A realização e o resultado destes exames são registados no Cartão de Segurança do Doente. O médico prescritor deve ser avisado sobre o risco de resultados falsos negativos nos testes de tuberculina, especialmente nos doentes em estado grave ou imunocomprometidos.

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

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

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

Em caso de diagnóstico de tuberculose latente, deve ser iniciada terapêutica apropriada de profilaxia anti-tuberculose antes do início do tratamento com Yuflyma, e de acordo com as recomendações locais.

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

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 Yuflyma 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 adalimumab, e que são portadores crónicos deste vírus (por ex., antigénio de superfície positivo). Alguns casos foram fatais. Antes do início do tratamento com Yuflyma os doentes têm de 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 Yuflyma devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de uma infeção HBV ativa durante o tratamento e alguns meses depois de terminada a terapêutica. Não estão disponíveis dados adequados relativos ao tratamento de doentes portadores de HBV, com terapêutica antiviral em associação com antagonistas-TNF, na prevenção de reativação de HBV. Em doentes que desenvolvem reativação de HBV, Yuflyma deve ser suspenso e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral eficaz com tratamento de suporte adequado.

Efeitos neurológicos

Os antagonistas-TNF, incluindo adalimumab, foram associados em casos raros com o reaparecimento ou com a exacerbação de sintomatologia clínica e/ou evidência radiográfica de doença desmielinizante do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla e neurite ótica, e doença desmielinizante periférica, incluindo síndrome de Guillain-Barré. O médico prescritor deve ter precaução ao considerar o uso de Yuflyma em doentes com patologias desmielinizantes do sistema nervoso central ou periférico pré-existentes ou de início recente; a descontinuação da terapêutica com Yuflyma 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 Yuflyma e regularmente durante o tratamento, para avaliação de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central pré-existentes ou em desenvolvimento.

Reações alérgicas

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

Neoplasias e doenças linfoproliferativas

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

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

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

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

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

Num ensaio clínico exploratório realizado para avaliar o uso de um outro antagonista-TNF, infliximab, em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) moderada a grave, foram 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 aplástica com antagonistas-TNF. Acontecimentos adversos do sistema hematológico, incluindo citopenia clinicamente significativa (p.e. trombocitopenia, leucopenia), foram notificados com adalimumab. Todos os doentes têm de ser aconselhados a consultar de imediato o médico caso desenvolvam sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas (p.e. febre persistente, equimose, hemorragia, palidez) durante a terapêutica com Yuflyma. A descontinuação da terapêutica com Yuflyma deverá ser considerada em doentes com anomalias hematológicas significativas confirmadas.

Vacinação

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

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

Doentes tratados com Yuflyma 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. Yuflyma deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca ligeira (classe I/II da NYHA). Yuflyma está contraindicado na insuficiência cardíaca moderada a grave (ver secção 4.3). O tratamento com Yuflyma deve ser interrompido em doentes que desenvolvam novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.

Processos autoimunes

O tratamento com Yuflyma 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 Yuflyma se um doente apresentar sintomas sugestivos de uma síndrome do tipo lúpus e se for positivo para anticorpos contra a dupla cadeia de DNA, após o tratamento com Yuflyma (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, 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 outro antagonista-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 (p.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 semi-vida longa de adalimumab deve ser tida em consideração se for planeada uma intervenção cirúrgica. Um doente que requeira cirurgia durante o tratamento com Yuflyma deve ser cuidadosamente monitorizado para infeções, e devem ser tomadas ações apropriadas. A experiência que existe, em termos de segurança em doentes submetidos a artroplastia durante o tratamento com adalimumab, é limitada.

Obstrução do intestino delgado

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

Idosos

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

População pediátrica

Ver Vacinação.

Conteúdo de 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”.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,8 mg de polissorbato 80 (E433) em cada dose de 80 mg. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

Não se recomenda a associação de adalimumab 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 contracetivo adequado para evitar a gravidez e continuar a utilizá-lo durante pelo menos cinco meses após o último tratamento com Yuflyma.

Gravidez

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

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

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

Devido à sua inibição de TNFα, a administração de adalimumab durante a gravidez pode afetar as respostas imunitárias normais no recém-nascido. Adalimumab apenas deve ser utilizado na gravidez se estritamente necessário.

Adalimumab pode atravessar a placenta para o soro das crianças nascidas de mulheres tratadas com adalimumab, durante a gravidez. Por conseguinte, estas crianças podem ter um risco aumentado de infeção. Não se recomenda a administração de vacinas vivas (p.ex., vacina da BCG) 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 em concentrações muito baixas, com a presença de adalimumab no leite humano em concentrações de 0,1% a 1% do nível sérico materno. Quando administradas oralmente, as imunoglobulinas G sofrem proteólise intestinal e apresentam baixa biodisponibilidade. Não é esperado qualquer efeito nos recém-

nascidos/lactentes amamentados. Consequentemente, Yuflyma pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Foram notificadas reações adversas graves com adalimumab. Os antagonistas-TNF, tais como adalimumab, atuam no sistema imunitário e a sua utilização pode afetar os mecanismos de defesa contra infeções e cancro.
Durante o tratamento com adalimumab, foram também notificadas infeções fatais e potencialmente fatais (incluindo sepsia, infeções oportunistas e TB), reativação de HBV e várias neoplasias (incluindo leucemia, linfoma e HSTCL).

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

População pediátrica

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

Tabela de reações adversas

As reações adversas, baseadas na experiência em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, são indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência na Tabela 4 abaixo: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raros (≥ 1/10.000 a < 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 4. Efeitos indesejáveis

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações *	Muito frequentes	Infeções do trato respiratório (incluindo infeção do trato respiratório superior e inferior, pneumonia, sinusite, faringite, nasofaringite e pneumonia a herpes viral)
	Frequentes	Infeções sistémicas (incluindo sepsia, candidíase e influenza), infeções intestinais (incluindo gastroenterite viral), infeções da pele e tecidos moles (incluindo paroníquia, celulite, impetigo, fasciite necrosante e herpes zoster), infeções auriculares, infeções orais (incluindo herpes simplex, herpes oral e infeções odontológicas), infeções no sistema reprodutor (incluindo 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 a complexo mycobacterium avium), infeções bacterianas, infeções oculares, diverticulite[1)]
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)*	Frequentes	Cancro de pele excluindo melanoma (incluindo carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas), neoplasias benignas
	Pouco frequentes	Linfoma**, neoplasias dos órgãos sólidos (incluindo cancro da mama, neoplasias do pulmão e tiroide), melanoma**
	Raros	Leucemia[1)]
	Desconhecido	Linfoma hepatoesplénico de células T[1)], carcinoma das células de Merkel (carcinoma neuroendócrino da pele)[1)], sarcoma de Kaposi

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático *	Muito frequentes	Leucopenia (incluindo neutropenia e agranulocitose), anemia
	Frequentes	Leucocitose, trombocitopenia
	Pouco frequentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raros	Pancitopenia
Doenças do sistema imunitário *	Frequentes	Hipersensibilidade, alergias (incluindo alergia sazonal)
	Pouco frequentes	Sarcoidose[1)], vasculite
	Raros	Anafilaxia[1)]
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Aumento dos lípidos
	Frequentes	Hipocaliemia, aumento do ácido úrico, nível de sódio anormal, hipocalcemia, hiperglicemia, hipofosfatemia, desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Alterações de humor (incluindo depressão), ansiedade, insónia
Doenças do sistema nervoso *	Muito frequentes	Cefaleias
	Frequentes	Parestesias (incluindo hipoestesia), enxaqueca, compressão da raiz nervosa
	Pouco frequentes	Acidente vascular cerebral[1)], tremor, neuropatia
	Raros	Esclerose múltipla, perturbações desmielinizantes (p. ex. neurite ótica, síndrome de Guillain-Barré)[1)]
Afeções oculares	Frequentes	Alterações da visão, conjuntivite, blefarite, inchaço dos olhos
	Pouco frequentes	Diplopia

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Vertigem
	Pouco frequentes	Surdez, zumbido
Cardiopatias *	Frequentes	Taquicardia
	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio[1)], arritmia, insuficiência cardíaca congestiva
	Raros	Paragem cardíaca
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão, vasodilatação, hematoma
	Pouco frequentes	Aneurisma da aorta, oclusão vascular arterial, tromboflebite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino *	Frequentes	Asma, dispneia, tosse
	Pouco frequentes	Embolia pulmonar[1)], doença pulmonar intersticial, doença pulmonar obstrutiva crónica, pneumonite, derrame pleural[1)]
	Raros	Fibrose pulmonar[1)]
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Dor abdominal, náuseas e vómitos
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, doença de refluxo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Pouco frequentes	Pancreatite, disfagia, edema da face
	Raros	Perfuração intestinal[1)]

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Afeções hepatobiliares *	Muito frequentes	Aumento de enzimas hepáticas Colecistite e colelitíase, esteatose hepática, aumento de bilirrubina
	Pouco frequentes	
	Raros	Hepatite, reativação da hepatite B[1)], hepatite autoimune[1)]
	Desconhecido	Insuficiência hepática[1)]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea (incluindo erupção esfoliativa)
	Frequentes	Início ou agravamento da psoríase (incluindo psoríase pustular palmoplantar)[1)], urticária, equimoses (incluindo púrpura), dermatite (incluindo eczema), onicoclase, hiperidrose, alopecia[1)], prurido
	Pouco frequentes	Suores noturnos, escara
	Raros	Eritema multiforme[1)], síndrome de Stevens-Johnson[1)], angioedema[1)], vasculite cutânea[1)], reação cutânea liquenoide[1)]
	Desconhecido	Agravamento dos sintomas de dermatomiosite[1)]
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor musculoesquelética
	Frequentes	Espasmo muscular (incluindo nível sérico de creatinafosfoquinase aumentado)
	Pouco frequentes	Rabdomiólise, lúpus eritematoso sistémico
	Raros	Síndrome tipo lúpus[1)]
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Compromisso renal, hematúria
	Pouco frequentes	Noctúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Disfunção erétil

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

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

** incluindo estudos de extensão de fase aberta

[1)] incluindo dados de notificações espontâneas

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

Infeções

Nos principais ensaios controlados em adultos e crianças, a taxa de infeções foi de 1,51 por doentes/ano nos doentes tratados com adalimumab e de 1,46 por doentes/ano nos doentes tratados com placebo e controlo ativo. As infeções 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 extra-pulmonares) e infeções oportunistas invasivas (p.e. histoplasmose disseminada ou extra-pulmonar, blastomicose, coccidioidomicose, pneumocistose, candidíase, aspergilose e listeriose). A maioria dos casos de tuberculose ocorreu nos primeiros oito meses após o início do tratamento e pode refletir um agravamento de doença latente.

Neoplasias e doenças linfoproliferativas

Não se observaram neoplasias em 249 doentes pediátricos com uma exposição de 655,6 doentes/ano durante ensaios clínicos de adalimumab em doentes com artrite idiopática juvenil (artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite). Adicionalmente, não se observaram neoplasias em 192 doentes pediátricos com uma exposição de 498,1 doentes/ano durante ensaios clínicos de adalimumab em doentes pediátricos com doença de Crohn. Não se observaram neoplasias em 77 doentes pediátricos com uma exposição de 80,0 doentes/ano durante um ensaio clínico de adalimumab em doentes pediátricos com psoríase crónica em placas. Não se observaram neoplasias em 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 neoplasias em 60 doentes pediátricos com uma exposição de 58,4 doentes/ano durante um ensaio clínico de adalimumab em doentes pediátricos com uveíte.

Durante a parte controlada dos principais ensaios clínicos 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 neoplasias, para além de linfomas e neoplasias cutâneas não melanomas, numa taxa (intervalo de confiança 95%) de 6,8 (4,4; 10,5) por 1.000 doentes/ano entre os 5.291 doentes tratados com adalimumab *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 de tratamento foi de 4,0 meses para adalimumab e 3,8 meses para os doentes do grupo controlo). A taxa (intervalo de confiança 95%) observada de neoplasias cutâneas não melanomas foi de 8,8 (6,0; 13,0) por 1.000 doentes/ano em doentes tratados com adalimumab e 3,2 (1,3; 7,6) por 1.000 doentes/ano em doentes controlo. Destas neoplasias cutâneas, ocorreram carcinomas de células escamosas numa taxa (intervalo de confiança 95%) de 2,7 (1,4; 5,4) por 1.000 doentes/ano em doentes tratados com adalimumab e 0,6 (0,1; 4,5) por 1.000 doentes/ano em doentes controlo. A taxa (intervalo de confiança 95%) de linfomas foi de 0,7 (0,2; 2,7) por 1.000 doentes/ano em doentes tratados com adalimumab e 0,6 (0,1; 4,5) por 1.000 doentes/ano em doentes controlo.

Quando associados estes ensaios controlados com os estudos de extensão 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 neoplasias, para além de linfomas e neoplasias cutâneas não melanomas, é de aproximadamente 8,5 por 1.000 doentes/ano. A taxa observada de neoplasias cutâneas não melanomas é de aproximadamente 9,6 por 1.000 doentes/ano, e a taxa observada de linfomas é de aproximadamente 1,3 por 1.000 doentes/ano.

Na experiência pós-comercialização desde janeiro de 2003 a dezembro de 2010, predominantemente em doentes com artrite reumatoide, a taxa de notificação espontânea de neoplasias é de

aproximadamente 2,7 por 1.000 doentes/ano de tratamento. As taxas de notificação espontânea de neoplasias cutâneas não melanomas 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 a 104 semanas, os aumentos de ALT ≥ 3 LNS ocorreram em 3,7% dos doentes tratados com adalimumab e em 1,6% dos doentes tratados com controlo.

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

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

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

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

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

Nos ensaios clínicos controlados de adalimumab (doses iniciais de 160 mg na Semana 0 e 80 mg na Semana 2, seguida de 40 mg por semana a partir da Semana 4), em doentes com hidradenite supurativa, com um período de controlo compreendido entre 12 e 16 semanas, os aumentos de ALT ≥ 3 LNS ocorreram em 0,3% dos doentes tratados com adalimumab e em 0,6% dos doentes tratados com controlo.

Nos ensaios clínicos controlados de adalimumab (doses iniciais de 80 mg na Semana 0, seguida de 40 mg em semanas alternadas a partir da Semana 1), em doentes adultos com uveíte, até 80 semanas, com uma exposição mediana de 166,5 dias e 105,0 dias em doentes tratados com adalimumab e doentes tratados com controlo, respetivamente, os aumentos de ALT ≥ 3 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 de uma dose de manutenção de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) semanalmente (N=32), após uma 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 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2 (N=30), os aumentos de ALT ≥ 3 LNS ocorreram 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 notificadas, em fase de pós-comercialização, insuficiência hepática e afeções hepáticas menos graves, que podem preceder a insuficiência hepática, tal como hepatite, incluindo hepatite autoimune, em doentes tratados com adalimumab.

Administração concomitante com azatioprina/6-mercaptopurina

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização continua da relação beneficio-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, Inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-α).
Código ATC: L04AB04

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

Mecanismo de ação

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

Adalimumab modula também as respostas biológicas induzidas ou reguladas pelo TNF, incluindo as alterações dos níveis das moléculas de adesão responsáveis pela migração leucocitária (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 com uma CI50 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 eritrocitária (VS)) e das citocinas séricas (IL-6) relativamente aos valores basais. Na sequência da administração de adalimumab verificou-se igualmente descida dos níveis séricos das metaloproteinases da matriz (MMP-1 e MMP-3) que produzem remodelação tecidular 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 TNFα. Estudos endoscópicos da mucosa intestinal mostraram evidência de cicatrização da mucosa, em doentes tratados com adalimumab.

Eficácia e segurança clínicas

Artrite reumatoide

Adalimumab foi avaliado em mais de 3.000 doentes com artrite reumatoide que participaram em todos os ensaios clínicos. A eficácia e segurança de adalimumab foram avaliadas em cinco estudos aleatorizados, com dupla ocultação, bem controlados. Alguns doentes foram tratados durante um período até 120 meses. A dor no local da injeção de adalimumab 40 mg/0,4 ml foi avaliada em dois estudos cruzados, aleatorizados, em ocultação, com controlo ativo, em dois períodos.

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

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

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

O estudo AR IV avaliou principalmente a segurança em 636 doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave com idade ≥ 18 anos. Este estudo permitia a inclusão de doentes sem terapêutica

prévia com medicamentos anti-reumatismais modificadores da doença ou que continuaram o tratamento reumatológico pré-existente 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 da lesão das articulações em doentes com artrite reumatoide. Após a conclusão das primeiras 104 semanas, 497 doentes foram incluídos numa extensão de fase aberta aos quais foram administrados 40 mg de adalimumab em semanas alternadas até 10 anos.

Cada um dos estudos AR VI e VII avaliaram 60 doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave com idade ≥ 18 anos. Os doentes incluídos ou já estavam sob tratamento com adalimumab 40 mg/0,8 ml e classificaram a sua média de dor no local de injeção como pelo menos 3 cm (na Escala Analógica Visual (VAS) 0-10 cm) ou não tinham ainda recebido tratamento prévio com biológicos e iniciaram adalimumab 40 mg/0,8 ml. Os doentes foram aleatorizados para receber uma dose individual de adalimumab 40 mg/0,8 ml ou adalimumab 40 mg/0,4 ml, seguida de uma injeção única do tratamento oposto na dose seguinte.

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, nomeadamente atraso na progressão da doença (avaliado por radiografia). O estudo AR III tinha também um objetivo de alterações na qualidade de vida. O objetivo primário dos estudos AR VI e VII consistiu na dor no local de injeção imediatamente após a injeção conforme avaliação da Escala VAS de 0-10 cm.

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 5, apresenta-se um resumo dos resultados obtidos com a dose de 40 mg administrada em semanas alternadas.

Tabela 5.
Respostas ACR nos ensaios controlados com placebo
(percentagem de doentes)

Resposta	Estudo AR I[a]**		Estudo AR II[a]**		Estudo AR III[a]**	
	Placebo/ MTX[c] n = 60	Adalimumab[b]/ MTX[c] n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab n = 113	Placebo/ MTX[c] n = 200	Adalimumab[b]/ MTX[c] 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%

[a] Estudo AR I na semana 24, estudo AR II na semana 26 e estudo AR III nas semanas 24 e 52
[b] 40 mg de adalimumab administrados em semanas alternadas
[c] MTX = metotrexato
** $p < 0,01$, adalimumab *versus* placebo

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

Na extensão de fase aberta do estudo AR III, a maioria dos doentes que foram respondedores ACR mantiveram a resposta quando acompanhados até 10 anos. Dos 207 doentes que foram 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 6).

Tabela 6.
Respostas ACR no estudo AR V
(percentagem de doentes)

Resposta	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	valor-p[a]	valor-p[b]	valor-p[c]
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

[a] valores-p comparativos emparelhados de metotrexato em monoterapia e da associação terapêutica adalimumab/metotrexato usando o teste de Mann-Whitney U.
[b] valores-p comparativos emparelhados de adalimumab em monoterapia e da associação terapêutica adalimumab/metotrexato usando o teste de Mann-Whitney U
[c] valores-p comparativos emparelhados de adalimumab e metotrexato em monoterapia usando o teste de Mann-Whitney U

Na extensão de fase aberta do estudo AR V, as percentagens de resposta ACR foram mantidas quando acompanhados até 10 anos. Dos 542 doentes que foram aleatorizados 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 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 com adalimumab em monoterapia ou associação terapêutica adalimumab/metotrexato, 171 doentes completaram 10 anos de tratamento com adalimumab. Entre estes, 109 doentes (63,7%) apresentaram remissão aos 10 anos.

Resposta radiológica

No estudo AR III, em que os doentes tratados com adalimumab tinham uma duração média de artrite reumatoide de aproximadamente 11 anos, a lesão estrutural articular foi avaliada radiologicamente e expressa como alteração na Escala Total de Sharp (TSS) modificada e respetivos componentes, escala de erosão e escala do estreitamento do espaço articular. Os doentes tratados com adalimumab/metotrexato demonstraram uma progressão radiológica significativamente menor do que os doentes tratados apenas com metotrexato aos 6 e 12 meses (ver Tabela 7).

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

Tabela 7.
Alteração média radiológica durante 12 meses no estudo AR III

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

[a] metotrexato
[b] Intervalo de confiança de 95% para as diferenças nas alterações das escalas entre metotrexato e adalimumab.
[c] Com base em análise estatística
[d] Estreitamento do espaço articular

No estudo AR V, a lesão estrutural articular foi avaliada radiologicamente e expressa como alteração na Escala Total de Sharp modificada (ver Tabela 8).

Tabela 8.
Alteração média radiológica à semana 52 no estudo AR V

	MTX n = 257 (95% intervalo de confiança)	Adalimumab n = 274 (95% intervalo de confiança)	Adalimumab/MTX n = 268 (95% intervalo de confiança)	valor-p[a]	valor-p[b]	valor-p[c]
Escala Total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Escala de erosão	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Escala de JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] valores-p comparativos emparelhados de metotrexato em monoterapia e da associação terapêutica adalimumab/metotrexato usando o teste de Mann-Whitney U.
[b] valores-p comparativos emparelhados de adalimumab em monoterapia e da associação terapêutica adalimumab/metotrexato usando o teste de Mann-Whitney U
[c] 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 ≤ 0,5) foi significativamente superior na associação terapêutica adalimumab/metotrexato (63,8% e 61,2% respetivamente) comparada com metotrexato em monoterapia (37,4% e 33,5% respetivamente, $p < 0,001$) e com adalimumab em monoterapia (50,7%, $p < 0,002$ e 44,5%, $p < 0,001$ respetivamente).

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

Qualidade de vida e função física

A qualidade de vida relacionada com a saúde e a função física foram avaliadas utilizando o índice de incapacidade do Questionário de Avaliação da Saúde (HAQ – *Health Assessment Questionnaire*) nos quatro ensaios originais bem controlados e adequados; no estudo AR III, este índice correspondeu a um 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 dos componentes físicos (PCS) bem como nas pontuações atribuídas à dor e domínio da vitalidade estatisticamente significativas com a dose de 40 mg administrada em semanas alternadas. Observou-se uma redução estatisticamente significativa da fadiga, determinada com base numa avaliação funcional das pontuações atribuídas à terapêutica da doença crónica (FACIT) nos três estudos em que este parâmetro foi avaliado (estudos AR I, III, IV).

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

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

Dor no local de injeção

Nos estudos combinados, cruzados, AR VI e VII, observou-se uma diferença estatisticamente significativa na avaliação da dor no local de injeção, imediatamente após a administração, entre adalimumab 40 mg/0,8 ml e adalimumab 40 mg/0,4 ml (média VAS de 3,7 cm *versus* 1,2 cm, escala de 0-10 cm, $p < 0,001$). Isto representa uma redução mediana de 84% de dor no local de injeção.

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% e *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) ≥ 12 ou ≥ 10), que eram candidatos a uma terapêutica sistémica ou fototerapia. 73% dos doentes envolvidos nos estudos I e II na Psoríase receberam previamente terapêutica sistémica ou fototerapia. A segurança e eficácia de adalimumab foram também avaliadas num estudo aleatorizado em dupla ocultação (estudo III na Psoríase) em doentes adultos com psoríase crónica em placas moderada a grave e psoríase palmar e/ou plantar concomitante, que eram candidatos a uma terapêutica sistémica.

O estudo I na Psoríase (REVEAL) avaliou 1212 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 adalimumab 40 mg em fase aberta, em semanas alternadas. Os doentes que mantiveram uma resposta ≥ PASI 75 à semana 33 e tinham sido originalmente aleatorizados para uma terapêutica ativa no período A foram de novo aleatorizados no período C para receberem adalimumab 40 mg em semanas alternadas ou placebo, por um período adicional de 19 semanas. Em todos os grupos de tratamento, a pontuação basal média PASI foi 18,9 e o *Physician's Global Assessment* (PGA) foi classificado entre "moderada" (53% dos doentes incluídos) a "grave" (41%) a "muito grave" (6%).

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

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

Nos estudos I e II na Psoríase, o objetivo primário foi a percentagem de doentes que atingiram uma resposta PASI 75, desde a avaliação basal, à semana 16 (ver Tabelas 9 e 10).

Tabela 9.
Estudo I na Psoríase (REVEAL) – Resultados de eficácia à semana 16

	Placebo N = 398 n (%)	**Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 814 n (%)**
≥ PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: Limpa/quase limpa	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] Percentagem de doentes que atingiram uma resposta PASI 75 calculada como uma taxa ajustada [b] p < 0,001, adalimumab *vs.* placebo		

Tabela 10.
Estudo II na Psoríase (CHAMPION) – Resultados de eficácia à semana 16

	Placebo N = 53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6)[a,b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7)[c,d]
PGA: Limpa/quase limpa	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1)[a,b]
[a] p < 0,001 adalimumab *vs.* placebo [b] p < 0,001 adalimumab *vs.* metotrexato [c] p < 0,01 adalimumab *vs.* placebo [d] p < 0,05 adalimumab *vs.* metotrexato			

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

Um total de 233 doentes que tiveram uma resposta PASI 75 à semana 16 e à semana 33 receberam tratamento contínuo com adalimumab no estudo I na Psoríase, durante 52 semanas, e continuaram com adalimumab no ensaio de extensão de fase aberta. A taxa de resposta PASI 75 e PGA "limpa" ou "quase limpa" nestes doentes foi de 74,7% e 59,0% respetivamente, após um tratamento adicional de 108 semanas em fase aberta (total de 160 semanas). Numa análise em que todos os doentes que abandonaram o estudo, devido a acontecimentos adversos ou por falta de eficácia, ou que tiveram escalonamento de 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 participou numa avaliação da suspensão do tratamento e novo tratamento, no estudo de extensão de fase aberta. Durante o período de suspensão, os sintomas da psoríase reapareceram, com um tempo médio 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 à semana 16 em relação à avaliação basal comparativamente com placebo (estudos I e II) e MTX (estudo II) no DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). No estudo I, foram também demonstradas melhorias nas pontuações das componentes física e mental do SF-36, comparativamente com placebo.

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

O estudo III na Psoríase (REACH) comparou a eficácia e 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 na Psoríase comparou a eficácia e segurança de adalimumab *versus* placebo em 217 doentes adultos com psoríase ungueal moderada a grave. Os doentes receberam adalimumab numa dose inicial de 80 mg, seguida de 40 mg em semanas alternadas (uma semana após a dose inicial) ou placebo, durante 26 semanas, seguido de um 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), a Avaliação Global dos Médicos da Psoríase Ungueal (PGA-F) e o Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal (NAPSI) (ver Tabela 11). Adalimumab demonstrou um benefício de tratamento em doentes com psoríase ungueal com diferentes graus de envolvimento cutâneo (BSA $\geq 10\%$ (60% dos doentes) e BSA $< 10\%$ e $\geq 5\%$ (40% dos doentes)).

Tabela 11.
Estudo IV na Psoríase – Resultados de eficácia às semanas 16, 26 e 52

Objetivo	Semana 16 Controlado por placebo		Semana 26 Controlado por placebo		Semana 52 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[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F limpo/mínimo e melhoria ≥ 2 graus (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Alteração percentual na avaliação ungueal total NAPSI (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] $p < 0,001$, adalimumab *vs.* placebo					

Os doentes tratados com adalimumab revelaram melhorias estatisticamente significativas à semana 26 comparativamente com placebo no *Dermatology Life Quality Index* (DLQI).

Hidradenite supurativa

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

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

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

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

Resposta clínica

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

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

Tabela 12.
Resultados de eficácia à semana 12, estudos HS I e II

	Estudo HS I		**Estudo HS II**	
	Placebo	**Adalimumab 40 mg todas as semanas**	**Placebo**	**Adalimumab 40 mg todas as semanas**
Hidradenite supurativa Resposta clínica (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)***
≥ 30% Redução da dor na pele[b]	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)***

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

[a] Em todos os doentes aleatorizados.

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

O tratamento com adalimumab 40 mg todas as semanas reduziu significativamente o risco de agravamento de abcessos e fistulas 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 adalimumab, apresentaram agravamento de abcessos (23,0% *vs* 11,4 %, respetivamente) e de fistulas 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* (QSTM; estudos HS-I e HS-II), e na saúde física, avaliada pela pontuação do SF-36 (estudo HS-I).

Nos doentes que apresentaram pelo menos uma resposta parcial à semana 12, com adalimumab 40 mg todas as semanas, a taxa de HiSCR à semana 36 foi superior nos doentes que continuaram com adalimumab semanal, comparativamente com os doentes nos quais a frequência de administração foi reduzida para semanas alternadas, ou nos quais o tratamento foi suspenso (ver Tabela 13).

Tabela 13.
Realocação de tratamento de adalimumab semanal à semana 12 – Percentagem de doentes[a] que alcançaram HiSCR[b] às semanas 24 e 36

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

[a] Doentes com pelo menos uma resposta parcial a adalimumab 40 mg todas as semanas, após 12 semanas de tratamento.
[b] Aos doentes que apresentaram perda de resposta ou sem melhoria (de acordo com os critérios específicos do protocolo) foi solicitada a descontinuação dos estudos e foram considerados como não respondedores.

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

Nos estudos HS-I e HS-II, nos doentes cujo tratamento com adalimumab foi suspenso na semana 12, a taxa de HiSCR, 12 semanas após a reintrodução 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 1500 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 com placebo. Foi permitida a utilização concomitante de doses estáveis de aminosalicilatos, corticosteroides, e/ou agentes imunomoduladores e 80% dos doentes continuaram a receber pelo menos um destes medicamentos.

A indução da remissão clínica (definida como CDAI < 150) foi avaliada em dois estudos, estudo DC I (CLASSIC I) e estudo DC II (GAIN). No estudo DC I, 299 doentes não tratados previamente com antagonistas-TNF foram aleatorizados para um dos quatro grupos de tratamento; placebo nas semanas 0 e 2, 160 mg de adalimumab na semana 0 e 80 mg na semana 2, 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2, e 40 mg na semana 0 e 20 mg na semana 2. No estudo DC II, 325 doentes que deixaram de responder ou foram intolerantes a infliximab foram aleatorizados para receber ou 160 mg de adalimumab na semana 0 e 80 mg na semana 2 ou placebo nas semanas 0 e 2. Foram excluídos do estudo os não respondedores primários e estes doentes não foram avaliados.

A manutenção da remissão clínica foi avaliada no estudo DC III (CHARM). No estudo DC III, 854 doentes receberam 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 de 56 semanas. Doentes em resposta clínica (diminuição de CDAI ≥ 70) na semana 4 foram estratificados e analisados separadamente dos que não responderam clinicamente na semana 4. A redução de corticosteroides foi permitida após a semana 8.

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

Tabela 14.
Indução da remissão e resposta clínica (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 160/80 mg e 80/40 mg em dose de indução na semana 8 e os acontecimentos adversos foram mais frequentemente observados no grupo 160/80 mg.

No estudo DC III, na semana 4, 58% (499/854) dos doentes apresentaram resposta clínica e foram avaliados na análise primária. Dos doentes com resposta clínica na semana 4, 48% foram previamente expostos a outros antagonistas-TNF. As taxas de manutenção da remissão e de resposta são apresentadas na Tabela 15. Os resultados de 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 adalimumab em semanas alternadas**	**40 mg adalimumab todas as semanas**
Semana 26	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Remissão clínica	17%	40%*	47%*
Resposta clínica (CR-100)	27%	52%*	52%*
Doentes em remissão sem tratamento com esteroides em ≥ 90 dias[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Semana 56	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Remissão clínica	12%	36%*	41%*
Resposta clínica (CR-100)	17%	41%*	48%*
Doentes em remissão sem tratamento com esteroides em ≥ 90 dias[a]	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
[a] Dos que receberam corticosteroides no início do estudo

Entre os doentes que não responderam na semana 4, 43% dos doentes em manutenção com adalimumab responderam na semana 12 comparativamente com 30% dos doentes em manutenção com placebo. Estes resultados sugerem que alguns doentes que não responderam na semana 4 beneficiam

de uma terapêutica de manutenção continuada até à semana 12. A terapêutica combinada para além das 12 semanas não resultou em significativamente mais respostas (ver secção 4.2).

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

Qualidade de vida

No estudo DC I e no estudo DC II observou-se uma melhoria estatisticamente significativa na escala total do questionário da doença inflamatória intestinal específico da doença (IBDQ) na semana 4 em doentes aleatorizados para adalimumab 80/40 mg e 160/80 mg comparativamente com 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 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 ou tratamento com placebo nas semanas 0 e 2, 160 mg de adalimumab na semana 0, seguida de 80 mg na semana 2, ou 80 mg de adalimumab na semana 0 seguida de 40 mg na semana 2. Ao fim da semana 2, os doentes em ambos os braços de adalimumab receberam 40 mg em semanas alternadas. A remissão clínica (definida por pontuação Mayo ≤ 2 sem subpontuação > 1) foi avaliada na semana 8.

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

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

Os resultados da população global do estudo UC-II estão apresentados na Tabela 16.

Tabela 16.
Resposta clínica, remissão e cicatrização da mucosa no estudo UC-II
(percentagem de doentes)

	Placebo	**Adalimumab 40 mg em semanas alternadas**
Semana 52	**N = 246**	**N = 248**
resposta clínica	18%	30%*
remissão clínica	9%	17%*
cicatrização da mucosa	15%	25%*
remissão sem tratamento com esteroides em ≥ 90 dias[a]	6% **(N = 140)**	13%* **(N = 150)**
semana 8 e 52		
resposta sustentada	12%	24%*
remissão sustentada	4%	8%*
cicatrização da mucosa sustentada	11%	19%*

Remissão clínica é pontuação Mayo ≤ 2 sem subpontuação > 1;
Resposta clínica é diminuição desde a linha de base da pontuação de Mayo ≥ 3 pontos e ≥ 30%, acompanhado de uma redução na subpontuação de hemorragia retal [RBS] ≥ 1 ou um RBS 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
[a] Dos que receberam corticosteroides no início do estudo

Dos doentes que demonstraram uma resposta à semana 8, 47% mantiveram a resposta, 29% estavam em remissão, 41% demonstraram cicatrização da mucosa e 20% estavam em remissão sem tratamento com esteroides em ≥ 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 a tratamentos com antagonistas-TNF. Entre os doentes que não responderam à terapêutica prévia com antagonistas-TNF, a remissão na semana 52 foi atingida em 3% no grupo placebo e em 10% no grupo adalimumab.

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

Taxas de hospitalização

Ao longo de 52 semanas dos estudos UC-I e UC-II, foram observadas taxas inferiores de hospitalizações por todas as causas e hospitalizações relacionadas com a Colite Ulcerosa para o grupo tratado com adalimumab em comparação com o grupo placebo. O número de hospitalizações por todas as causas no grupo tratado com adalimumab foi de 0,18 por doente por ano versus 0,26 por doente por ano no grupo placebo e os valores correspondentes para as hospitalizações relacionadas com a Colite Ulcerosa foram de 0,12 por doente ano versus 0,22 por doente ano.

Qualidade de vida

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

Uveíte

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

O estudo UV I avaliou 217 doentes com uveíte ativa, apesar do tratamento com corticosteroides (prednisona oral numa dose de 10 a 60 mg/dia). Ao entrarem no estudo, todos os doentes receberam durante 2-semanas uma dose padrão de 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 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 (VH) e melhor acuidade visual corrigida (MAVC).

Os doentes que completaram os Estudos UV I e UV II foram elegíveis para participar num estudo de extensão a longo prazo, não-controlado, com uma duração inicialmente planeada de 78 semanas. Foi permitido aos doentes continuarem com a medicação do estudo para além da semana 78 até terem acesso 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 17). Ambos os estudos demonstraram um efeito precoce e sustentado de adalimumab, na taxa de falha do tratamento versus placebo (ver Figura 1).

Tabela 17.
Tempo até falha do tratamento nos Estudos UV I e UV II

Análise de tratamento	**N**	**Falha N (%)**	**Mediana do tempo até falha do tratamento (meses)**	**TR[a]**	**IC 95 % para TR[a]**	**Valor-p[b]**
tempo até falha do tratamento à ou após a semana 6 no estudo UV I 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

tempo até falha do tratamento à ou após a semana 2 no estudo UV II						
análise primária (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

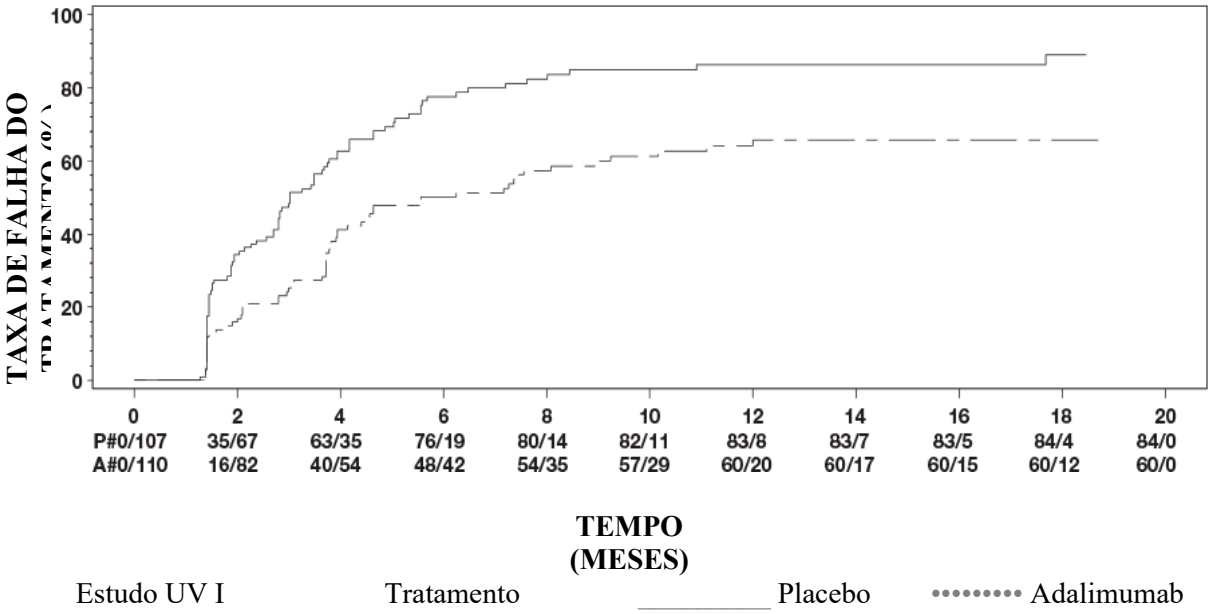
Nota: A falha do tratamento à ou após a semana 6 (Estudo UV I) ou à ou após a semana 2 (Estudo UV II), foi registada como evento. Os doentes que abandonaram o estudo por outras razões que não a falha do tratamento foram censurados no momento dos abandonos.

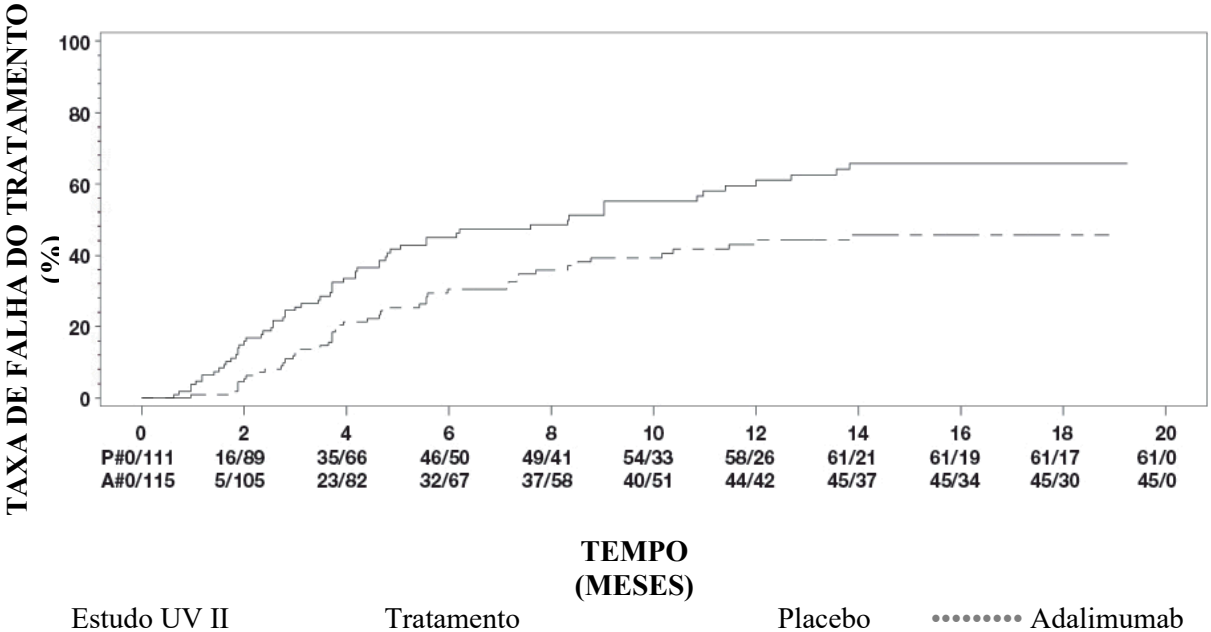
[a] TR (Taxa de Risco) de adalimumab vs. placebo através da regressão de risco proporcional com o fator de tratamento.

[b] 2-lados valor P do teste logarítmico.

[c] NE = não estimável. Menos de metade dos indivíduos em situação de risco teve um evento.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier resumindo o tempo até falha do tratamento à ou após a semana 6 (estudo UV I) ou semana 2 (estudo UV II)





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

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

Dos 424 indivíduos incluídos na extensão a longo prazo, não-controlada, dos Estudos UV I e UV II, 60 indivíduos foram considerados inelegíveis (p.ex. devido a desvios ou devido a complicações secundárias à retinopatia diabética, devido a cirurgia de catarata ou vitrectomia) e foram excluídos da análise de eficácia primária. Dos 364 doentes restantes, 269 doentes avaliáveis (74%) atingiram as 78 semanas de tratamento com adalimumab em fase aberta. Com base na abordagem dos dados observados, 216 (80,3%) estavam em fase de repouso (sem lesões inflamatórias ativas, grau de células AC ≤ 0,5+, grau VH ≤ 0,5+) com uma dose concomitante de esteroides ≤ 7,5 mg por dia e 178 (66,2%) estavam em repouso isentos de esteroides. Na semana 78, a MAVC foi melhorada ou mantida (deterioração de < 5 letras) em 88,6% dos olhos. Os dados para além da semana 78 foram na generalidade consistentes com estes resultados, mas o número de indivíduos inscritos diminuiu após esse tempo. Globalmente, entre os doentes que descontinuaram o estudo, 18% descontinuaram devido a acontecimentos adversos e 8% devido a uma resposta terapêutica insuficiente com adalimumab.

Qualidade de vida

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

Imunogenicidade

A formação de anticorpos anti-adalimumab está associada com a depuração aumentada e eficácia reduzida de adalimumab. Não há aparente correlação entre a presença de anticorpos anti-adalimumab e a ocorrência de acontecimentos adversos.

Os doentes nos estudos de artrite reumatoide I, II e III foram analisados em múltiplos pontos temporais para pesquisa de anticorpos anti-adalimumab durante o período de 6 a 12 meses. Nos ensaios centrais, foram identificados anticorpos anti-adalimumab em 5,5% (58/1053) dos doentes tratados com adalimumab comparativamente a 0,5% (2/370) com placebo. Nos doentes não submetidos a um tratamento concomitante com metotrexato, a incidência foi de 12,4%, comparativamente a 0,6% quando adalimumab foi utilizado como terapêutica adjuvante a metotrexato.

Em doentes com doença de Crohn e em doentes com colite ulcerosa foram identificados anticorpos anti-adalimumab em 7/269 doentes (2,6%) e em 19/487 doentes (3,9%) respetivamente.

Em doentes adultos com psoríase tratados com adalimumab em monoterapia foram identificados anticorpos anti-adalimumab em 77/920 doentes (8,4%).

Em doentes adultos com psoríase em placas, tratados com adalimumab em monoterapia a longo prazo, que participaram num estudo de suspensão do tratamento e re-tratamento, a taxa de anticorpos a adalimumab após o re-tratamento (11 de 482 doentes, 2,3%) foi semelhante à taxa observada antes da suspensão (11 de 590 doentes, 1,9%).

Em doentes com hidradenite supurativa moderada a grave foram identificados anticorpos anti-adalimumab em 10/99 dos doentes (10,1%) tratados com adalimumab.

Em doentes com doença de Crohn pediátrica ativa moderada a grave, a taxa de desenvolvimento de anticorpos anti-adalimumab em doentes tratados com adalimumab foi de 3,3%.

Em doentes adultos com uveíte não infecciosa foram identificados anticorpos anti-adalimumab em 4,8% (12/249) dos doentes tratados com adalimumab

Em doentes com colite ulcerosa pediátrica ativa moderada a grave, a taxa de desenvolvimento de anticorpos anti-adalimumab em doentes tratados com adalimumab foi de 3%.

Uma vez que as análises de imunogenicidade são específicas do produto, não é apropriado comparar as taxas de anticorpos com as de outros produtos.

População pediátrica

Hidradenite supurativa no adolescente

Não existem estudos clínicos com adalimumab 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

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 idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos (inclusive), com doença de Crohn (DC) moderada a grave definida pelo índice de Atividade de Doença Pediátrica de Crohn (*Paediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI)) > 30. Os doentes não tinham respondido a uma terapêutica convencional (incluindo um corticosteroide e/ou um imunomodulador) na 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 basal: 160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2 para doentes ≥ 40 kg, e 80 mg e 40 mg, respetivamente, para doentes < 40 kg.

Na semana 4, os doentes foram aleatorizados 1:1 com base no seu peso corporal aquando da definição do regime de manutenção da baixa dose ou da dose padrão, conforme a Tabela 18.

Tabela 18. Regime de manutenção

Peso doente	Baixa dose	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 objetivo primário do estudo foi a remissão clínica na semana 26, definida como escala PCDAI ≤ 10.

Taxas de remissão clínica e de resposta clínica (definida como uma redução na escala PCDAI de pelo menos 15 pontos desde a avaliação basal) são apresentadas na Tabela 19. Taxas de descontinuação de corticosteroides ou imunomoduladores são apresentadas na Tabela 20.

Tabela 19.
Estudo de DC Pediátrica
Resposta e Remissão Clínicas PCDAI

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

Tabela 20.
Estudo de DC Pediátrica
Descontinuação de corticosteroides ou imunomoduladores e remissão das fístulas

	Dose padrão 40/20 mg em semanas alternadas	**Baixa dose 20/10 mg em semanas alternadas**	**valor-p[1]**
Descontinuação de corticosteroides	**N = 33**	**N = 38**	
Semana 26	84,8%	65,8%	0,066
Semana 52	69,7%	60,5%	0,420
Descontinuação de imunomoduladores[2]	**N = 60**	**N = 57**	
Semana 52	30,0%	29,8%	0,983
Remissão das fístulas[3]	**N = 15**	**N = 21**	
Semana 26	46,7%	38,1%	0,608
Semana 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] valor-p para comparação dose padrão *versus* baixa dose.
[2] Terapêutica imunossupressora só pode ser descontinuada durante ou após a semana 26, a critério do investigador, se o doente alcançar o critério de resposta clínica
[3] 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 observadas melhorias estatística e clinicamente significativas nos parâmetros de qualidade de vida (incluindo IMPACT III) em ambos os grupos de tratamento.

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

Colite ulcerosa pediátrica

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num ensaio 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 ≥ 2 pontos e ≥ 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 objetivos coprimários do estudo foram a remissão clínica de acordo com a PMS (definida como PMS ≤ 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 ≤ 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 21.

Tabela 21. Remissão Clínica de acordo com a PMS à Semana 8

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

[a] 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

[b] 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

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

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 objetivo

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 ≥ 3 pontos e ≥ 30% em comparação com os valores iniciais) nos respondedores da Semana 8, a cicatrização da mucosa de acordo com a FMS (definida como uma pontuação de endoscopia de Mayo ≤ 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 22).

Tabela 22. Resultados de Eficácia à Semana 52

	Adalimumab[a] Máximo de 40 mg em semanas alternadas N=31	**Adalimumab[b] Máximo de 40 mg semanalmente** N=31
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[c]	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) em semanas alternadas [b] Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) semanalmente [c] 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 objetivos da Semana 52		

Os objetivos exploratórios adicionais de eficácia incluíram a resposta clínica de acordo com o Índice de Atividade de Colite Ulcerosa Pediátrica (PUCAI) (definida como uma diminuição do PUCAI ≥ 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 23).

Tabela 23. Resultados dos Objetivos Exploratórios de acordo com o PUCAI

	Semana 8	
	Adalimumab[a] Máximo de 160 mg na Semana 0 / Placebo na Semana 1 N=30	**Adalimumab[b,c] Máximo de 160 mg na Semana 0 e Semana 1** N=47
Remissão clínica de acordo com o PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Resposta clínica de acordo com o PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Semana 52	
	Adalimumab[d] Máximo de 40 mg em semanas alternadas N=31	**Adalimumab[e] Máximo de 40 mg semanalmente** N=31
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%)

[a] 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
[b] 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
[c] Sem incluir a dose de indução em fase aberta de 2,4 mg/kg de adalimumab (máximo de 160 mg) na Semana 0 e na Semana 1, e 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) na Semana 2
[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) em semanas alternadas
[e] 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 objetivos
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 objetivos 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.

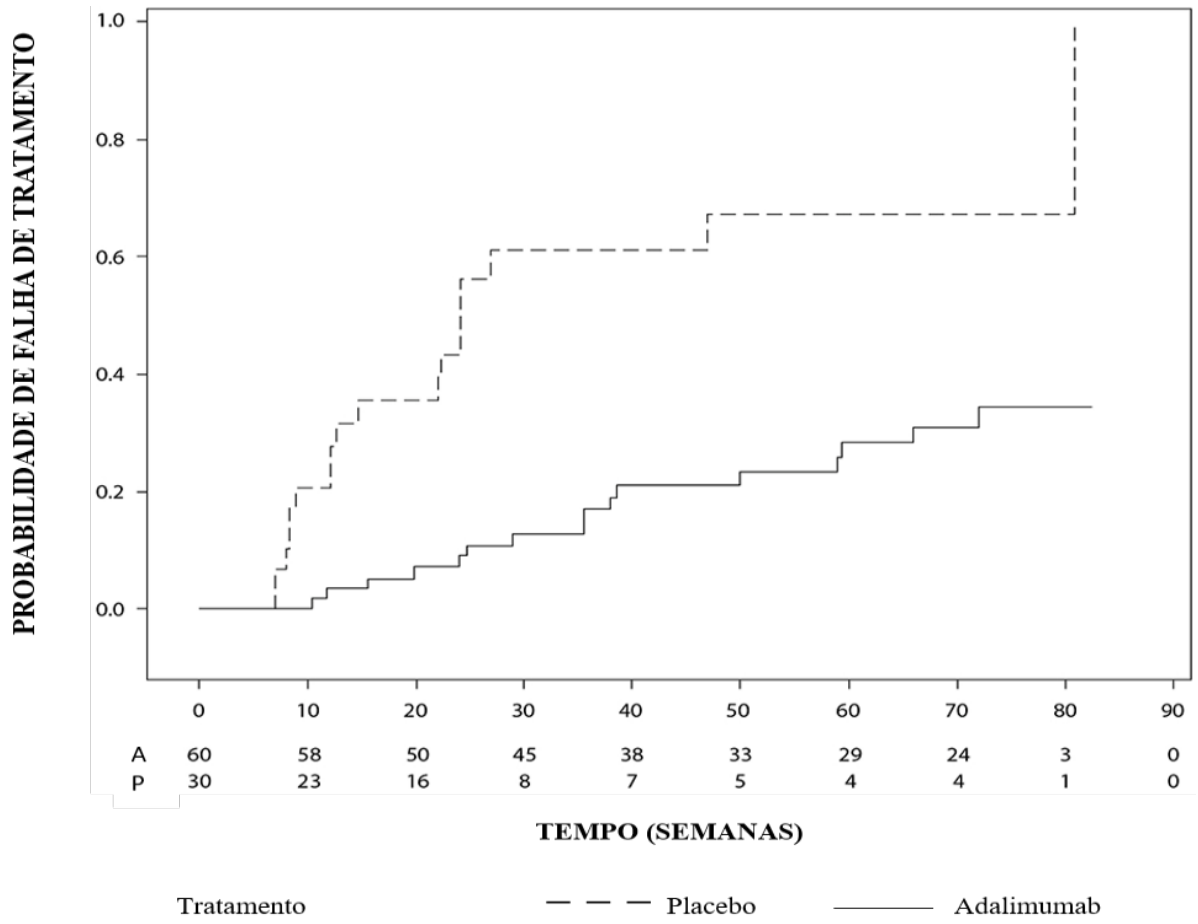
Uveíte pediátrica

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 não infeciosa, anterior, associada a artrite idiopática juvenil (AIJ) ativa, que foram refratários durante pelo menos 12 semanas de tratamento com metotrexato. Os doentes receberam placebo ou 20 mg de adalimumab (se < 30 kg) ou 40 mg de adalimumab (se ≥ 30 kg) em semanas alternadas em associação com a dose inicial de metotrexato.
O objetivo primário foi o "tempo até falha do tratamento". Os critérios determinantes para a falha de tratamento foram o agravamento ou a ausência de melhoria sustentada da inflamação ocular ou melhoria parcial com desenvolvimento de comorbilidades oculares sustentadas ou agravamento das comorbilidades oculares, utilização de medicações concomitantes não permitidas e descontinuação do tratamento durante um longo período de tempo.

Resposta clínica

Adalimumab reduziu significativamente o tempo até falha do tratamento, em comparação com o placebo (ver Figura 2, $p < 0,0001$ do teste logarítmico). O tempo mediano até falha do tratamento foi 24,1 semanas em indivíduos tratados com placebo, enquanto que o tempo mediano até falha do tratamento em indivíduos tratados com adalimumab não foi calculável, uma vez que menos de metade destes indivíduos experimentaram falha do tratamento. Adalimumab reduziu significativamente o risco de falha de tratamento em 75% relativamente a placebo, conforme demonstrado pela taxa de risco (TR = 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); A = 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 e 10 mg/kg, as concentrações foram proporcionais à dose. Após doses de 0,5 mg/kg (~ 40 mg), as depurações variaram entre 11 e 15 ml/hora, o volume de distribuição (V_{ss}) variou entre 5 e 6 litros e a semivida média da fase terminal foi de aproximadamente duas semanas. As concentrações de adalimumab no líquido sinovial de vários doentes com artrite reumatoide variaram entre 31–96% relativamente às concentrações séricas.

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

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 adultos com hidradenite supurativa, uma dose de 160 mg de adalimumab na semana 0 seguida de 80 mg de adalimumab na semana 2 alcançou uma concentração sérica de vale de adalimumab de aproximadamente 7 a 8 µg/ml na semana 2 e semana 4. A média das concentrações séricas de vale de adalimumab da semana 12 à semana 36 foi aproximadamente 8 a 10 µg/ml durante o tratamento de adalimumab 40 mg todas as semanas.

A exposição de adalimumab em doentes adolescentes com HS foi avaliada utilizando modelos farmacocinéticos e de simulação na população, baseados na farmacocinética nas várias indicações em outros doentes pediátricos (psoríase pediátrica, artrite idiopática juvenil, doença de Crohn pediátrica e artrite relacionada com entesite). A dose recomendada em adolescentes com hidradenite supurativa é de 40 mg em semanas alternadas. Uma vez que a exposição 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 vale de adalimumab de aproximadamente 12 µg/ml durante o período de indução Observaram-se níveis médios de vale em estado de equilíbrio de aproximadamente 7 µg/ml em doentes com doença de Crohn que receberam uma dose de manutenção de 40 mg de adalimumab em semanas alternadas

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

Nos doentes que mantiveram a terapêutica randomizada, a média (± DP) das concentrações séricas de vale de adalimumab na semana 52 foi de 9,5 ± 5,6 µg/ml para o grupo Dose Padrão e 3,5 ± 2,2 µg/ml para o grupo de Baixa Dose. As 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 (± DP) das concentrações séricas de adalimumab na semana 52 foram de 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, semanalmente) e 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, semanalmente).

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 alcança uma concentração sérica de vale 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 de equilíbrio foi de 5,01 ± 3,28 µg/ml na Semana 52. Para os doentes que receberam 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) semanalmente, a média (± DP) da concentração sérica de adalimumab na região de vale da curva em estado de equilíbrio foi de 15,7 ± 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 a 10 µg/ml.

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

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

Relação de exposição-resposta na população pediátrica

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

As relações de 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. PASI 75 e PGA limpa ou quase limpa aumentaram com o aumento das concentrações de adalimumab, ambas com um EC_{50} 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 1300 doentes com AR revelaram uma tendência para uma maior depuração aparente de adalimumab em função do aumento do peso corporal. Após um ajustamento em relação às diferenças de peso, o sexo e a idade pareceram exercer um efeito mínimo sobre a depuração de adalimumab. Verificou-se que os níveis séricos de adalimumab livre (não ligado aos anticorpos antiadalimumab, AAA) eram mais baixos nos doentes com AAA mensurável.

Compromisso renal ou hepático

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido acético
Acetato de sódio trihidratado
Glicina
Polissorbato 80 (E433)
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 sua embalagem exterior para proteger da luz.

Uma seringa pré-cheia ou uma caneta pré-cheia de Yuflyma pode ser conservada até um período de 31 dias até uma temperatura máxima de 25º C. A seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia deve ser protegida da luz e eliminada se não for utilizada dentro do período de 31-dias.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Yuflyma 80 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Solução injetável numa seringa pré-cheia (vidro tipo I), com um êmbolo rolha (borracha de bromobutilo) 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.

Yuflyma 80 mg solução injetável em seringa pré-cheia com sistema de proteção da agulha

A seringa é feita de vidro tipo I com um êmbolo rolha (borracha de bromobutilo) e uma agulha com proteção (elastómero termoplástico).

Embalagens com:
- 1 seringa pré-cheia com sistema de proteção da agulha (0,8 ml de solução estéril), com 2 compressas embebidas em álcool.

Yuflyma 80mg solução injetável em caneta pré-cheia

Solução injetável numa caneta pré-cheia para utilização do doente, contendo uma seringa pré-cheia. A seringa no interior da caneta é feita de vidro tipo 1 com um êmbolo rolha (borracha de bromobutilo) 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.
- 3 canetas pré-cheias (0,8 ml de solução estéril), com 4 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapeste
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Yuflyma 80 mg solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/20/1513/013

Yuflyma 80 mg solução injetável em seringa pré-cheia com sistema de proteção da agulha

EU/1/20/1513/014

Yuflyma 80 mg solução injetável em caneta pré-cheia

EU/1/20/1513/015
EU/1/20/1513/016

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

Data da primeira autorização: 11 de fevereiro de 2021
Data da última renovação: 30 de janeiro de 2026

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Yuflyma 20 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Yuflyma 20 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia de 0,2 ml para dose única contém 20 mg de adalimumab.

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

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,2 mg de polissorbato 80 (E433) em cada dose de 20 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

Solução clara a levemente opalescente, incolor a castanho-pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite idiopática juvenil

Artrite idiopática juvenil poliarticular

Yuflyma 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 anti-reumatismais modificadores da doença (DMARDs). Yuflyma 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). Adalimumab não foi estudado em doentes com menos de 2 anos.

Artrite relacionada com entesite

Yuflyma 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

Yuflyma 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

Yuflyma 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

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

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

Posologia

População pediátrica

Artrite idiopática juvenil

Artrite idiopática juvenil poliarticular a partir dos 2 anos de idade

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

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

Peso do doente	Regime posológico
10 kg até < 30 kg	20 mg em semanas alternadas
≥ 30 kg	40 mg em semanas alternadas

Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente atingida em até 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.

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

Artrite relacionada com entesite

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

Tabela 2. Dose de Yuflyma em doentes com artrite relacionada com entesite

Peso do doente	Regime posológico
15 kg até < 30 kg	20 mg em semanas alternadas
≥ 30 kg	40 mg em semanas alternadas

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

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

Psoríase pediátrica em placas

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

Tabela 3. Dose de Yuflyma em doentes pediátricos com psoríase em placas

Peso do doente	Regime posológico
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 adalimumab, 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.

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

Doença de Crohn pediátrica

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

Tabela 4. Dose de adalimumab em doentes pediátricos com doença de Crohn

Peso do doente	Dose de indução	Dose de manutenção com início na semana 4
< 40 kg	• 40 mg na semana 0 e 20 mg na semana 2 No caso de haver necessidade de uma resposta mais rápida à terapêutica, sendo que o risco de acontecimentos adversos pode ser superior com o uso de uma dose de indução maior, pode ser usada a seguinte dose: • 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2	20 mg em semanas alternadas
≥ 40 kg	• 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2 No caso de haver necessidade de uma resposta mais rápida à terapêutica, sendo que o risco de acontecimentos adversos pode ser superior com o uso de uma dose de indução maior, pode ser usada a seguinte dose: • 160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2	40 mg em semanas alternadas

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

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

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

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

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

Uveíte pediátrica

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

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

Tabela 5. Dose de Yuflyma em doentes pediátricos com uveíte

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

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

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

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

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

Compromisso renal e/ou hepático

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

Modo de administração

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

Yuflyma 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, sepsia e infeções oportunistas (ver secção 4.4).

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Infeções

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

O tratamento com Yuflyma 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 Yuflyma antes de iniciar a terapêutica (ver *Outras infeções oportunistas*).

Os doentes que desenvolvam uma nova infeção no decurso do tratamento com Yuflyma devem ser cuidadosamente monitorizados e submetidos a uma avaliação completa do diagnóstico. A administração de Yuflyma deve ser interrompida se um doente desenvolver uma nova infeção grave ou sepsia, e deve ser iniciada uma terapêutica antimicrobiana ou antifúngica apropriada até controlo da infeção. Os médicos devem ter precaução quando consideram o uso de Yuflyma em doentes com

história de infeção recorrente ou com condições subjacentes suscetíveis de os predispor a infeções, incluindo o uso concomitante de medicação imunossupressora.

Infeções graves

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

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

Tuberculose

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

Antes de iniciar a terapêutica com Yuflyma, 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). A realização e o resultado destes exames são registados no Cartão de Segurança do Doente. O médico prescritor deve ser avisado sobre o risco de resultados falsos negativos nos testes de tuberculina, especialmente nos doentes em estado grave ou imunocomprometidos.

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

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

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

Em caso de diagnóstico de tuberculose latente, deve ser iniciada terapêutica apropriada de profilaxia anti-tuberculose antes do início do tratamento com Yuflyma, e de acordo com as recomendações locais.

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

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 Yuflyma 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 adalimumab, e que são portadores crónicos deste vírus (por ex., antigénio de superfície positivo). Alguns casos foram fatais. Antes do início do tratamento com Yuflyma os doentes têm de 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 Yuflyma devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de uma infeção HBV ativa durante o tratamento e alguns meses depois de terminada a terapêutica. Não estão disponíveis dados adequados relativos ao tratamento de doentes portadores de HBV, com terapêutica antiviral em associação com antagonistas-TNF, na prevenção de reativação de HBV. Em doentes que desenvolvem reativação de HBV, Yuflyma deve ser suspenso e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral eficaz com tratamento de suporte adequado.

Efeitos neurológicos

Os antagonistas-TNF, incluindo adalimumab, foram associados em casos raros com o reaparecimento ou com a exacerbação de sintomatologia clínica e/ou evidência radiográfica de doença desmielinizante do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla e neurite ótica, e doença desmielinizante periférica, incluindo síndrome de Guillain-Barré. O médico prescritor deve ter precaução ao considerar o uso de Yuflyma em doentes com patologias desmielinizantes do sistema nervoso central ou periférico pré-existentes ou de início recente; a descontinuação da terapêutica com Yuflyma 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 Yuflyma e regularmente durante o tratamento, para avaliação de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central pré-existentes ou em desenvolvimento.

Reações alérgicas

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

Neoplasias e doenças linfoproliferativas

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

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

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

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

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

Num ensaio clínico exploratório realizado para avaliar o uso de um outro antagonista-TNF, infliximab, em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) moderada a grave, foram 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 aplástica com antagonistas-TNF. Acontecimentos adversos do sistema hematológico, incluindo citopenia clinicamente significativa (p.e. trombocitopenia, leucopenia), foram notificados com adalimumab. Todos os doentes têm de ser aconselhados a consultar de imediato o médico caso desenvolvam sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas (p.e. febre persistente, equimose, hemorragia, palidez) durante a terapêutica com Yuflyma. A descontinuação da terapêutica com Yuflyma deverá ser considerada em doentes com anomalias hematológicas significativas confirmadas.

Vacinação

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

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

Doentes tratados com Yuflyma 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. Yuflyma deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca ligeira (classe I/II da NYHA). Yuflyma está contraindicado na insuficiência cardíaca moderada a grave (ver secção 4.3). O tratamento com Yuflyma deve ser interrompido em doentes que desenvolvam novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.

Processos autoimunes

O tratamento com Yuflyma 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 Yuflyma se um doente apresentar sintomas sugestivos de uma síndrome do tipo lúpus e se for positivo para anticorpos contra a dupla cadeia de DNA, após o tratamento com Yuflyma (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, 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 outro antagonista-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 (p.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 semi-vida longa de adalimumab deve ser tida em consideração se for planeada uma intervenção cirúrgica. Um doente que requeira cirurgia durante o tratamento com Yuflyma deve ser cuidadosamente monitorizado para infeções, e devem ser tomadas ações apropriadas. A experiência que existe, em termos de segurança em doentes submetidos a artroplastia durante o tratamento com adalimumab, é limitada.

Obstrução do intestino delgado

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

Idosos

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

População pediátrica

Ver Vacinação.

Conteúdo de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose de 0,2 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,2 mg de polissorbato 80 (E433) em cada dose de 20 mg. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

Não se recomenda a associação de adalimumab 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 contracetivo adequado para evitar a gravidez e continuar a utilizá-lo durante pelo menos cinco meses após o último tratamento com Yuflyma.

Gravidez

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

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

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

Devido à sua inibição de TNFα, a administração de adalimumab durante a gravidez pode afetar as respostas imunitárias normais no recém-nascido. Adalimumab apenas deve ser utilizado na gravidez se estritamente necessário.

Adalimumab pode atravessar a placenta para o soro das crianças nascidas de mulheres tratadas com adalimumab, durante a gravidez. Por conseguinte, estas crianças podem ter um risco aumentado de infeção. Não se recomenda a administração de vacinas vivas (p.ex., vacina da BCG) 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 em concentrações muito baixas, com a presença de adalimumab no leite humano em concentrações de 0,1% a 1% do nível sérico materno. Quando administradas oralmente, as imunoglobulinas G sofrem proteólise intestinal e apresentam baixa biodisponibilidade. Não é esperado qualquer efeito nos recém-nascidos/lactentes amamentados. Consequentemente, Yuflyma pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Foram notificadas reações adversas graves com adalimumab. Os antagonistas-TNF, tais como adalimumab, atuam no sistema imunitário e a sua utilização pode afetar os mecanismos de defesa contra infeções e cancro.
Durante o tratamento com adalimumab, foram também notificadas infeções fatais e potencialmente fatais (incluindo sepsia, infeções oportunistas e TB), reativação de HBV e várias neoplasias (incluindo leucemia, linfoma e HSTCL).

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

População pediátrica

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

Tabela de reações adversas

As reações adversas, baseadas na experiência em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, são indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência na Tabela 6 abaixo: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raros (≥ 1/10.000 a < 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

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações *	Muito frequentes	Infeções do trato respiratório (incluindo infeção do trato respiratório superior e inferior, pneumonia, sinusite, faringite, nasofaringite e pneumonia a herpes viral)
	Frequentes	Infeções sistémicas (incluindo sepsia, candidíase e influenza), infeções intestinais (incluindo gastroenterite viral), infeções da pele e tecidos moles (incluindo paroníquia, celulite, impetigo, fasciite necrosante e herpes zoster), infeções auriculares, infeções orais (incluindo herpes simplex, herpes oral e infeções odontológicas), infeções no sistema reprodutor (incluindo 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 a complexo mycobacterium avium), infeções bacterianas, infeções oculares, diverticulite[1)]
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)*	Frequentes	Cancro de pele excluindo melanoma (incluindo carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas), neoplasias benignas
	Pouco frequentes	Linfoma**, neoplasias dos órgãos sólidos (incluindo cancro da mama, neoplasias do pulmão e tiroide), melanoma**
	Raros	Leucemia[1)]
	Desconhecido	Linfoma hepatoesplénico de células T[1)], carcinoma das células de Merkel (carcinoma neuroendócrino da pele)[1)], sarcoma de Kaposi

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático *	Muito frequentes	Leucopenia (incluindo neutropenia e agranulocitose), anemia
	Frequentes	Leucocitose, trombocitopenia
	Pouco frequentes	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raros	Pancitopenia
Doenças do sistema imunitário *	Frequentes	Hipersensibilidade, alergias (incluindo alergia sazonal)
	Pouco frequentes	Sarcoidose[1)], vasculite
	Raros	Anafilaxia[1)]
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Aumento dos lípidos
	Frequentes	Hipocaliemia, aumento do ácido úrico, nível de sódio anormal, hipocalcemia, hiperglicemia, hipofosfatemia, desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Alterações de humor (incluindo depressão), ansiedade, insónia
Doenças do sistema nervoso *	Muito frequentes	Cefaleias
	Frequentes	Parestesias (incluindo hipoestesia), enxaqueca, compressão da raiz nervosa
	Pouco frequentes	Acidente vascular cerebral[1)], tremor, neuropatia
	Raros	Esclerose múltipla, perturbações desmielinizantes (p. ex. neurite ótica, síndrome de Guillain-Barré)[1)]
Afeções oculares	Frequentes	Alterações da visão, conjuntivite, blefarite, inchaço dos olhos
	Pouco frequentes	Diplopia

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Vertigem
	Pouco frequentes	Surdez, zumbido
Cardiopatias *	Frequentes	Taquicardia
	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio[1)], arritmia, insuficiência cardíaca congestiva
	Raros	Paragem cardíaca
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão, vasodilatação, hematoma
	Pouco frequentes	Aneurisma da aorta, oclusão vascular arterial, tromboflebite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino *	Frequentes	Asma, dispneia, tosse
	Pouco frequentes	Embolia pulmonar[1)], doença pulmonar intersticial, doença pulmonar obstrutiva crónica, pneumonite, derrame pleural[1)]
	Raros	Fibrose pulmonar[1)]
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Dor abdominal, náuseas e vómitos
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, doença de refluxo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Pouco frequentes	Pancreatite, disfagia, edema da face
	Raros	Perfuração intestinal[1)]

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Afeções hepatobiliares *	Muito frequentes	Aumento de enzimas hepáticas
	Pouco frequentes	Colecistite e colelitíase, esteatose hepática, aumento de bilirrubina
	Raros	Hepatite, reativação da hepatite B[1)], hepatite autoimune[1)]
	Desconhecido	Insuficiência hepática[1)]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea (incluindo erupção esfoliativa)
	Frequentes	Início ou agravamento da psoríase (incluindo psoríase pustular palmoplantar)[1)], urticária, equimoses (incluindo púrpura), dermatite (incluindo eczema), onicoclase, hiperidrose, alopecia[1)], prurido
	Pouco frequentes	Suores noturnos, escara
	Raros	Eritema multiforme[1)], síndrome de Stevens-Johnson[1)], angioedema[1)], vasculite cutânea[1)], reação cutânea liquenoide[1)]
	Desconhecido	Agravamento dos sintomas de dermatomiosite[1)]
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor musculoesquelética
	Frequentes	Espasmo muscular (incluindo nível sérico de creatinafosfoquinase aumentado)
	Pouco frequentes	Rabdomiólise, lúpus eritematoso sistémico
	Raros	Síndrome tipo lúpus[1)]
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Compromisso renal, hematúria
	Pouco frequentes	Noctúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Disfunção erétil

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

* está disponível informação adicional nas secções 4.3, 4.4 e 4.8
** incluindo estudos de extensão de fase aberta
[1)] incluindo dados de notificações espontâneas
[2)] 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 selecionadas

Reações no local da injeção

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

Infeções

Nos principais ensaios controlados em adultos e crianças, a taxa de infeções foi de 1,51 por doentes/ano nos doentes tratados com adalimumab e de 1,46 por doentes/ano nos doentes tratados com placebo e controlo ativo. As infeções 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 extra-pulmonares) e infeções oportunistas invasivas (p.e. histoplasmose disseminada ou extra-pulmonar, blastomicose, coccidioidomicose, pneumocistose, candidíase, aspergilose e listeriose). A maioria dos casos de tuberculose ocorreu nos primeiros oito meses após o início do tratamento e pode refletir um agravamento de doença latente.

Neoplasias e doenças linfoproliferativas

Não se observaram neoplasias em 249 doentes pediátricos com uma exposição de 655,6 doentes/ano durante ensaios clínicos de adalimumab em doentes com artrite idiopática juvenil (artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite). Adicionalmente, não se observaram neoplasias em 192 doentes pediátricos com uma exposição de 498,1 doentes/ano durante ensaios clínicos de adalimumab em doentes pediátricos com doença de Crohn. Não se observaram neoplasias em 77 doentes pediátricos com uma exposição de 80,0 doentes/ano durante um ensaio clínico de adalimumab em doentes pediátricos com psoríase crónica em placas. Não se observaram neoplasias em 60 doentes pediátricos com uma exposição de 58,4 doentes/ano durante um ensaio clínico de adalimumab em doentes pediátricos com uveíte.

Durante a parte controlada dos principais ensaios clínicos 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 neoplasias, para além de linfomas e neoplasias cutâneas não melanomas, numa taxa (intervalo de confiança 95%) de 6,8 (4,4; 10,5) por 1.000 doentes/ano entre os 5.291 doentes tratados com adalimumab *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 de tratamento foi de 4,0 meses para adalimumab e 3,8 meses para os doentes do grupo controlo). A taxa (intervalo de confiança 95%) observada de neoplasias cutâneas não melanomas foi de 8,8 (6,0; 13,0) por 1.000 doentes/ano em doentes tratados com adalimumab e 3,2 (1,3; 7,6) por 1.000 doentes/ano em doentes controlo. Destas neoplasias cutâneas, ocorreram carcinomas de células escamosas numa taxa (intervalo de confiança 95%) de 2,7 (1,4; 5,4) por 1.000 doentes/ano em doentes tratados com adalimumab e 0,6 (0,1; 4,5) por 1.000 doentes/ano em doentes controlo. A taxa (intervalo de confiança 95%) de linfomas foi de 0,7 (0,2; 2,7) por 1.000 doentes/ano em doentes tratados com adalimumab e 0,6 (0,1; 4,5) por 1.000 doentes/ano em doentes controlo.

Quando associados estes ensaios controlados com os estudos de extensão 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 neoplasias, para além de linfomas e neoplasias cutâneas não melanomas, é de aproximadamente 8,5 por 1.000 doentes/ano. A taxa observada de neoplasias cutâneas não melanomas é de aproximadamente 9,6 por 1.000 doentes/ano, e a taxa observada de linfomas é de aproximadamente 1,3 por 1.000 doentes/ano.

Na experiência pós-comercialização desde janeiro de 2003 a dezembro de 2010, predominantemente em doentes com artrite reumatoide, a taxa de notificação espontânea de neoplasias é de aproximadamente 2,7 por 1.000 doentes/ano de tratamento. As taxas de notificação espontânea de neoplasias cutâneas não melanomas 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 a 104 semanas, os aumentos de ALT ≥ 3 LNS ocorreram em 3,7% dos doentes tratados com adalimumab e em 1,6% dos doentes tratados com controlo.

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

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

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

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

Nos ensaios clínicos de Fase 3 de adalimumab, em doentes pediátricos com psoríase em placas, não se registaram aumentos de ALT ≥ 3 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, até 80 semanas, com uma exposição mediana de 166,5 dias e 105,0 dias em doentes tratados com adalimumab e doentes tratados com controlo, respetivamente, os aumentos de ALT ≥ 3 LNS ocorreram em 2,4% dos doentes tratados com adalimumab e em 2,4% dos doentes tratados com controlo.

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

Administração concomitante com azatioprina/6-mercaptopurina

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização continua da relação beneficio-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, Inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-α). Código ATC: L04AB04

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

Mecanismo de ação

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

Adalimumab modula também as respostas biológicas induzidas ou reguladas pelo TNF, incluindo as alterações dos níveis das moléculas de adesão responsáveis pela migração leucocitária (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 com uma CI50 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 eritrocitária (VS)) e das citocinas séricas (IL-6) relativamente aos valores basais. Na sequência da administração de adalimumab verificou-se igualmente descida dos níveis séricos das metaloproteinases da matriz (MMP-1 e MMP-3) que produzem remodelação tecidular 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 TNFα. Estudos endoscópicos da mucosa intestinal mostraram evidência de cicatrização da mucosa, em doentes tratados com adalimumab.

Eficácia e segurança clínicas

Adultos com artrite reumatoide

Adalimumab foi avaliado em mais de 3.000 doentes com artrite reumatoide que participaram em todos os ensaios clínicos. A eficácia e segurança de adalimumab 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 ≥ 18 anos, em que uma terapêutica com pelo menos um medicamento anti-reumático modificador da doença não foi bem sucedida, em que a eficácia de metotrexato em doses semanais de 12,5 a 25 mg (10 mg em caso de intolerância a metotrexato) foi insuficiente e em que a dose semanal de metotrexato de 10 a 25 mg permaneceu constante. Foram administradas doses de 20, 40 ou 80 mg de adalimumab ou placebo em semanas alternadas durante 24 semanas.

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

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

O estudo AR IV avaliou principalmente a segurança em 636 doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave com idade ≥ 18 anos. Este estudo permitia a inclusão de doentes sem terapêutica prévia com medicamentos anti-reumatismais modificadores da doença ou que continuaram o tratamento reumatológico pré-existente 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 da lesão das articulações em doentes com artrite reumatoide. Após a conclusão das primeiras 104 semanas, 497 doentes foram incluídos numa extensão de fase aberta aos quais foram administrados 40 mg de adalimumab em semanas alternadas até 10 anos.

O 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, nomeadamente 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 7, apresenta-se um resumo dos resultados obtidos com a dose de 40 mg administrada em semanas alternadas.

Tabela 7.
Respostas ACR nos ensaios controlados com placebo
(percentagem de doentes)

Resposta	Estudo AR I[a]**		Estudo AR II[a]**		Estudo AR III[a]**	
	Placebo/ MTX[c] n = 60	Adalimumab[b]/ MTX[c] n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab n = 113	Placebo/ MTX[c] n = 200	Adalimumab[b]/ MTX[c] 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%

[a] Estudo AR I na semana 24, estudo AR II na semana 26 e estudo AR III nas semanas 24 e 52
[b] 40 mg de adalimumab administrados em semanas alternadas
[c] MTX = metotrexato
** $p < 0,01$, adalimumab *versus* placebo

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

Na extensão de fase aberta do estudo AR III, a maioria dos doentes que foram respondedores ACR mantiveram a resposta quando acompanhados até 10 anos. Dos 207 doentes que foram 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 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[a]	valor-p[b]	valor-p[c]
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

[a] valores-p comparativos emparelhados de metotrexato em monoterapia e da associação terapêutica adalimumab/metotrexato usando o teste de Mann-Whitney U.
[b] valores-p comparativos emparelhados de adalimumab em monoterapia e da associação terapêutica adalimumab/metotrexato usando o teste de Mann-Whitney U
[c] valores-p comparativos emparelhados de adalimumab e metotrexato em monoterapia usando o teste de Mann-Whitney U

Na extensão de fase aberta do estudo AR V, as percentagens de resposta ACR foram mantidas quando acompanhados até 10 anos. Dos 542 doentes que foram aleatorizados 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 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 com adalimumab em monoterapia ou associação terapêutica adalimumab/metotrexato, 171 doentes completaram 10 anos de tratamento com adalimumab. Entre estes, 109 doentes (63,7%) apresentaram remissão aos 10 anos.

Resposta radiológica

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

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

Tabela 9.
Alteração média radiológica durante 12 meses no estudo AR III

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

[a] metotrexato
[b] Intervalo de confiança de 95% para as diferenças nas alterações das escalas entre metotrexato e adalimumab.
[c] Com base em análise estatística
[d] Estreitamento do espaço articular

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

Tabela 10.
Alteração média radiológica à semana 52 no estudo AR V

	MTX n = 257 (95% intervalo de confiança)	Adalimumab n = 274 (95% intervalo de confiança)	Adalimumab/MTX n = 268 (95% intervalo de confiança)	valor-p[a]	valor-p[b]	valor-p[c]
Escala Total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Escala de erosão	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Escala de JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] valores-p comparativos emparelhados de metotrexato em monoterapia e da associação terapêutica adalimumab/metotrexato usando o teste de Mann-Whitney U.
[b] valores-p comparativos emparelhados de adalimumab em monoterapia e da associação terapêutica adalimumab/metotrexato usando o teste de Mann-Whitney U
[c] 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 ≤ 0,5) foi significativamente superior na associação terapêutica adalimumab/metotrexato (63,8% e 61,2% respetivamente) comparada com metotrexato em monoterapia (37,4% e 33,5% respetivamente, p < 0,001) e com adalimumab em monoterapia (50,7%, p < 0,002 e 44,5%, p < 0,001 respetivamente).

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

Qualidade de vida e função física

A qualidade de vida relacionada com a saúde e a função física foram avaliadas utilizando o índice de incapacidade do Questionário de Avaliação da Saúde (HAQ – *Health Assessment Questionnaire*) nos quatro ensaios originais bem controlados e adequados; no estudo AR III, este índice correspondeu a um 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 dos componentes físicos (PCS) bem como nas pontuações atribuídas à dor e domínio da vitalidade estatisticamente significativas com a dose de 40 mg administrada em semanas alternadas. Observou-se uma redução estatisticamente significativa da fadiga, determinada com base numa avaliação funcional das pontuações atribuídas à terapêutica da doença crónica (FACIT) nos três estudos em que este parâmetro foi avaliado (estudos AR I, III, IV).

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

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

Psoríase em placas no adulto

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas em estudos aleatorizados, com dupla ocultação, em doentes adultos com psoríase crónica em placas (BSA ≥ 10% e *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) ≥ 12 ou ≥ 10), que eram candidatos a uma terapêutica sistémica ou fototerapia. 73% dos doentes envolvidos nos estudos I e II na Psoríase receberam previamente terapêutica sistémica ou fototerapia. A segurança e eficácia de adalimumab foram também avaliadas num estudo aleatorizado em dupla ocultação (estudo III na Psoríase) em doentes adultos com psoríase crónica em placas moderada a grave e psoríase palmar e/ou plantar concomitante, que eram candidatos a uma terapêutica sistémica.

O estudo I na Psoríase (REVEAL) avaliou 1212 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 adalimumab 40 mg em fase aberta, em semanas alternadas. Os doentes que mantiveram uma resposta ≥ PASI 75 à semana 33 e tinham sido originalmente aleatorizados para uma terapêutica ativa no período A foram de novo aleatorizados no período C para receberem adalimumab 40 mg em semanas alternadas ou placebo, por um período adicional de 19 semanas. Em todos os grupos de tratamento, a pontuação basal média PASI foi 18,9 e o *Physician's Global Assessment* (PGA) foi classificado entre "moderada" (53% dos doentes incluídos) a "grave" (41%) a "muito grave" (6%).

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

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

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

Tabela 11.
Estudo I na Psoríase (REVEAL) – Resultados de eficácia à semana 16

	Placebo N = 398 n (%)	**Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 814 n (%)**
≥ PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: Limpa/quase limpa	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] Percentagem de doentes que atingiram uma resposta PASI 75 calculada como uma taxa ajustada [b] p < 0,001, adalimumab *vs.* placebo		

Tabela 12.
Estudo II na Psoríase (CHAMPION) – Resultados de eficácia à semana 16

	Placebo N = 53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N = 108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6)[a,b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7)[c,d]
PGA: Limpa/quase limpa	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1)[a,b]
[a] p < 0,001 adalimumab *vs.* placebo [b] p < 0,001 adalimumab *vs.* metotrexato [c] p < 0,01 adalimumab *vs.* placebo [d] p < 0,05 adalimumab *vs.* metotrexato			

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

Um total de 233 doentes que tiveram uma resposta PASI 75 à semana 16 e à semana 33 receberam tratamento contínuo com adalimumab no estudo I na Psoríase, durante 52 semanas, e continuaram com adalimumab no ensaio de extensão de fase aberta. A taxa de resposta PASI 75 e PGA "limpa" ou "quase limpa" nestes doentes foi de 74,7% e 59,0% respetivamente, após um tratamento adicional de 108 semanas em fase aberta (total de 160 semanas). Numa análise em que todos os doentes que abandonaram o estudo, devido a acontecimentos adversos ou por falta de eficácia, ou que tiveram escalonamento de 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 participou numa avaliação da suspensão do tratamento e novo tratamento, no estudo de extensão de fase aberta. Durante o período de suspensão, os sintomas da psoríase reapareceram, com um tempo médio 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 à semana 16 em relação à avaliação basal comparativamente com placebo (estudos I e II) e MTX (estudo II) no DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). No estudo I, foram também demonstradas melhorias nas pontuações das componentes física e mental do SF-36, comparativamente com placebo.

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

O estudo III na Psoríase (REACH) comparou a eficácia e 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 na Psoríase comparou a eficácia e segurança de adalimumab *versus* placebo em 217 doentes adultos com psoríase ungueal moderada a grave. Os doentes receberam adalimumab numa dose inicial de 80 mg, seguida de 40 mg em semanas alternadas (uma semana após a dose inicial) ou placebo, durante 26 semanas, seguido de um 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), a Avaliação Global dos Médicos da Psoríase Ungueal (PGA-F) e o Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal (NAPSI) (ver Tabela 13). Adalimumab demonstrou um benefício de tratamento em doentes com psoríase ungueal com diferentes graus de envolvimento cutâneo (BSA ≥ 10% (60% dos doentes) e BSA < 10% e ≥ 5% (40% dos doentes)).

Tabela 13.
Estudo IV na Psoríase – Resultados de eficácia às semanas 16, 26 e 52

Objetivo	Semana 16 Controlado por placebo		Semana 26 Controlado por placebo		Semana 52 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[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F limpo/mínimo e melhoria ≥ 2 graus (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Alteração percentual na avaliação ungueal total NAPSI (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] $p < 0,001$, adalimumab *vs.* placebo					

Os doentes tratados com adalimumab revelaram melhorias estatisticamente significativas à semana 26 comparativamente com placebo no *Dermatology Life Quality Index* (DLQI).

Doença de Crohn no adulto

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas em mais de 1500 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 com placebo. Foi permitida a utilização concomitante de doses estáveis de aminosalicilatos, corticosteroides, e/ou agentes imunomoduladores e 80% dos doentes continuaram a receber pelo menos um destes medicamentos.

A indução da remissão clínica (definida como CDAI < 150) foi avaliada em dois estudos, estudo DC I (CLASSIC I) e estudo DC II (GAIN). No estudo DC I, 299 doentes não tratados previamente com antagonistas-TNF foram aleatorizados para um dos quatro grupos de tratamento; placebo nas semanas 0 e 2, 160 mg de adalimumab na semana 0 e 80 mg na semana 2, 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2, e 40 mg na semana 0 e 20 mg na semana 2. No estudo DC II, 325 doentes que deixaram de responder ou foram intolerantes a infliximab foram aleatorizados para receber ou 160 mg de adalimumab na semana 0 e 80 mg na semana 2 ou placebo nas semanas 0 e 2. Foram excluídos do estudo os não respondedores primários e estes doentes não foram avaliados.

A manutenção da remissão clínica foi avaliada no estudo DC III (CHARM). No estudo DC III, 854 doentes receberam 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 de 56 semanas. Doentes em resposta clínica (diminuição de CDAI ≥ 70) na semana 4 foram estratificados e analisados separadamente dos que não responderam clinicamente na semana 4. A redução de corticosteroides foi permitida após a semana 8.

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

Tabela 14.
Indução da remissão e resposta clínica (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 160/80 mg e 80/40 mg em dose de indução na semana 8 e os acontecimentos adversos foram mais frequentemente observados no grupo 160/80 mg.

No estudo DC III, na semana 4, 58% (499/854) dos doentes apresentaram resposta clínica e foram avaliados na análise primária. Dos doentes com resposta clínica na semana 4, 48% foram previamente expostos a outros antagonistas-TNF. As taxas de manutenção da remissão e de resposta são apresentadas na Tabela 15. Os resultados de 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 adalimumab em semanas alternadas**	**40 mg adalimumab todas as semanas**
Semana 26	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Remissão clínica	17%	40%*	47%*
Resposta clínica (CR-100)	27%	52%*	52%*
Doentes em remissão sem tratamento com esteroides em ≥ 90 dias[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Semana 56	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Remissão clínica	12%	36%*	41%*
Resposta clínica (CR-100)	17%	41%*	48%*
Doentes em remissão sem tratamento com esteroides em ≥ 90 dias[a]	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
[a] Dos que receberam corticosteroides no início do estudo

Entre os doentes que não responderam na semana 4, 43% dos doentes em manutenção com adalimumab responderam na semana 12 comparativamente com 30% dos doentes em manutenção com placebo. Estes resultados sugerem que alguns doentes que não responderam na semana 4 beneficiam

de uma terapêutica de manutenção continuada até à semana 12. A terapêutica combinada para além das 12 semanas não resultou em significativamente mais respostas (ver secção 4.2).

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

Qualidade de vida

No estudo DC I e no estudo DC II observou-se uma melhoria estatisticamente significativa na escala total do questionário da doença inflamatória intestinal específico da doença (IBDQ) na semana 4 em doentes aleatorizados para adalimumab 80/40 mg e 160/80 mg comparativamente com 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 placebo.

Uveíte no Adulto

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

O estudo UV I avaliou 217 doentes com uveíte ativa, apesar do tratamento com corticosteroides (prednisona oral numa dose de 10 a 60 mg/dia). Ao entrarem no estudo, todos os doentes receberam durante 2-semanas uma dose padrão de 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 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 (VH) e melhor acuidade visual corrigida (MAVC).

Os doentes que completaram os Estudos UV I e UV II foram elegíveis para participar num estudo de extensão a longo prazo, não-controlado, com uma duração inicialmente planeada de 78 semanas. Foi permitido aos doentes continuarem com a medicação do estudo para além da semana 78 até terem acesso 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 de 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 de tratamento	N	Falha N (%)	Mediana do tempo até falha do tratamento (meses)	TR[a]	IC 95 % para TR[a]	Valor-p[b]
tempo até falha do tratamento à ou após a semana 6 no estudo UV I						
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
tempo até falha do tratamento à ou após a semana 2 no estudo UV II						
análise primária (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

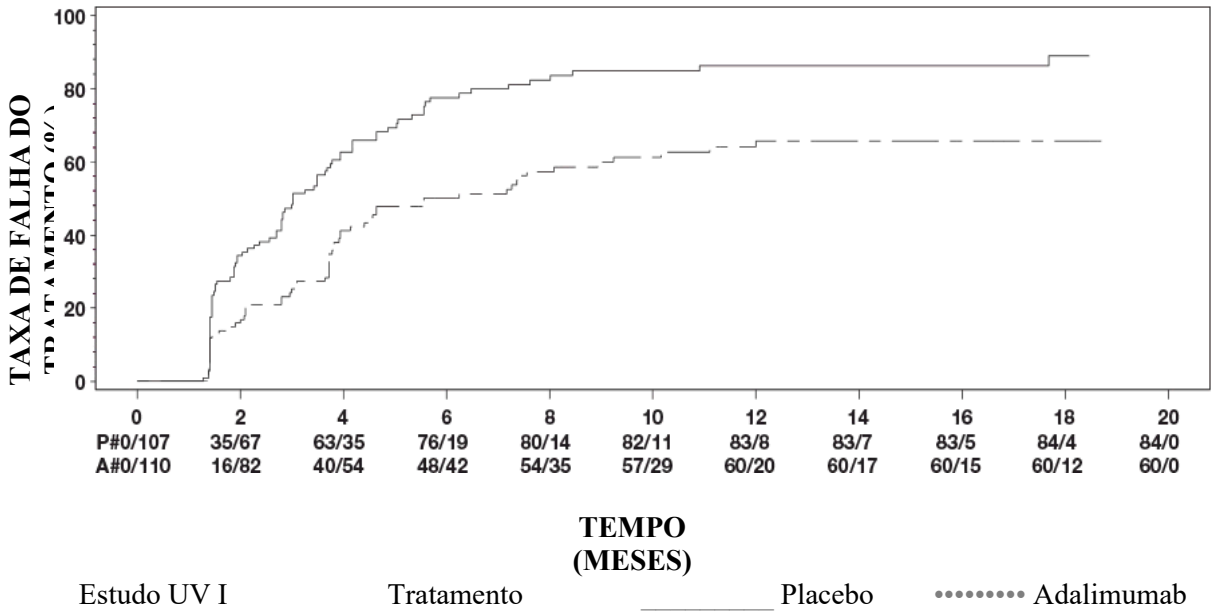
Nota: A falha do tratamento à ou após a semana 6 (Estudo UV I) ou à ou após a semana 2 (Estudo UV II), foi registada como evento. Os doentes que abandonaram o estudo por outras razões que não a falha do tratamento foram censurados no momento dos abandonos.

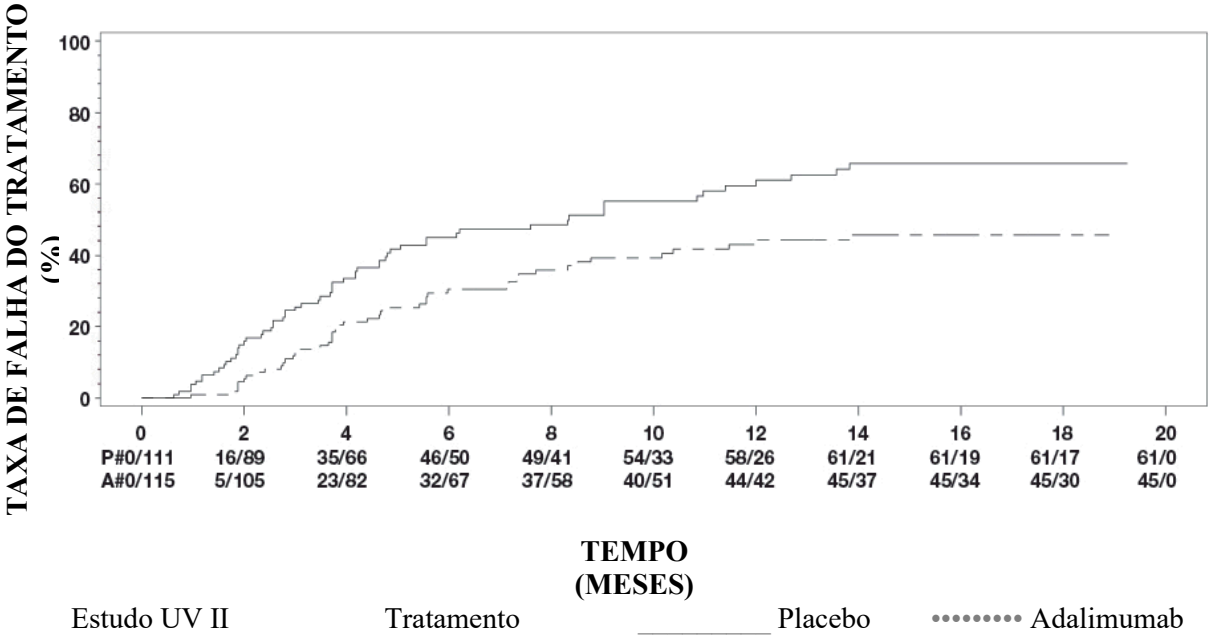
[a] TR (Taxa de Risco) de adalimumab vs. placebo através da regressão de risco proporcional com o fator de tratamento.

[b] 2-lados valor P do teste logarítmico.

[c] NE = não estimável. Menos de metade dos indivíduos em situação de risco teve um evento.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier resumindo o tempo até falha do tratamento à ou após a semana 6 (estudo UV I) ou semana 2 (estudo UV II)





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

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

Dos 424 indivíduos incluídos na extensão a longo prazo, não-controlada, dos Estudos UV I e UV II, 60 indivíduos foram considerados inelegíveis (p.ex. devido a desvios ou devido a complicações secundárias à retinopatia diabética, devido a cirurgia de catarata ou vitrectomia) e foram excluídos da análise de eficácia primária. Dos 364 doentes restantes, 269 doentes avaliáveis (74%) atingiram as 78 semanas de tratamento com adalimumab em fase aberta. Com base na abordagem dos dados observados, 216 (80,3%) estavam em fase de repouso (sem lesões inflamatórias ativas, grau de células AC ≤ 0,5+, grau VH ≤ 0,5+) com uma dose concomitante de esteroides ≤ 7,5 mg por dia e 178 (66,2%) estavam em repouso isentos de esteroides. Na semana 78, a MAVC foi melhorada ou mantida (deterioração de < 5 letras) em 88,6% dos olhos. Os dados para além da semana 78 foram na generalidade consistentes com estes resultados, mas o número de indivíduos inscritos diminuiu após esse tempo. Globalmente, entre os doentes que descontinuaram o estudo, 18% descontinuaram devido a acontecimentos adversos e 8% devido a uma resposta terapêutica insuficiente com adalimumab.

Qualidade de vida

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

Imunogenicidade

A formação de anticorpos anti-adalimumab está associada a depuração aumentada e eficácia reduzida de adalimumab. Não há aparente correlação entre a presença de anticorpos anti-adalimumab e a ocorrência de acontecimentos adversos.

Nos doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos foram identificados anticorpos anti-adalimumab em 15,8% (27/171) dos doentes tratados com adalimumab. Nos doentes que não receberam metotrexato concomitante, a incidência foi de 25,6% (22/86), comparativamente a 5,9% (5/85) quando adalimumab foi utilizado como terapêutica adjuvante a metotrexato. Nos doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular com idades compreendidas entre 2 e < 4 anos de idade, ou idade igual ou superior a 4 anos, com peso < 15 kg, foram identificados anticorpos anti-adalimumab em 7% (1/15) dos doentes, o qual estava a receber terapêutica concomitante com metotrexato.

Em doentes com artrite relacionada com entesite foram identificados anticorpos anti-adalimumab em 10,9% (5/46) dos doentes tratados com adalimumab. Nos doentes que não receberam metotrexato concomitante a incidência foi de 13,6% (3/22), comparativamente a 8,3% (2/24) quando adalimumab foi utilizado como terapêutica concomitante a metotrexato.

Os doentes nos estudos de artrite reumatoide I, II e III foram analisados em múltiplos pontos temporais para pesquisa de anticorpos anti-adalimumab durante o período de 6 a 12 meses. Nos ensaios centrais, foram identificados anticorpos anti-adalimumab em 5,5% (58/1053) dos doentes tratados com adalimumab comparativamente a 0,5% (2/370) com placebo. Nos doentes não submetidos a um tratamento concomitante com metotrexato, a incidência foi de 12,4%, comparativamente a 0,6% quando adalimumab foi utilizado como terapêutica adjuvante a metotrexato.

Em doentes com psoríase pediátrica foram identificados anticorpos anti-adalimumab em 5/38 doentes (13%) tratados com adalimumab 0,8 mg/kg em monoterapia.

Em doentes adultos com psoríase, tratados com adalimumab em monoterapia, foram identificados anticorpos anti-adalimumab em 77/920 doentes (8,4%).

Em doentes adultos com psoríase em placas, tratados com adalimumab em monoterapia a longo prazo, que participaram num estudo de suspensão do tratamento e re-tratamento, a taxa de anticorpos a adalimumab após o re-tratamento (11 de 482 doentes, 2,3%) foi semelhante à taxa observada antes da suspensão (11 de 590 doentes, 1,9%).

Em doentes com doença de Crohn pediátrica ativa moderada a grave, a taxa de desenvolvimento de anticorpos anti-adalimumab em doentes tratados com adalimumab foi de 3,3%.

Em doentes adultos com doença de Crohn foram identificados anticorpos anti-adalimumab em 7/269 doentes (2,6%).

Em doentes adultos com uveíte não infecciosa foram identificados anticorpos anti-adalimumab em 4,8% (12/249) dos doentes tratados com adalimumab.

Uma vez que as análises de imunogenicidade são específicas do produto, não é apropriado comparar as taxas de anticorpos com as de outros produtos.

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 AINEs e/ou prednisona (≤ 0,2 mg/kg/dia ou 10 mg/dia no máximo). Na fase OL LI todos os doentes receberam 24 mg/m² até um máximo de 40 mg de adalimumab, em semanas alternadas, durante 16 semanas. A distribuição dos doentes por idade e as doses mínima, média e máxima recebidas 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/m² 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 ≥ 30% na avaliação basal em ≥ 3 dos 6 critérios principais do ACR Pediátrico, ≥ 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**	
Fase				
OL-LI à semana 16				
Resposta ACR Ped 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Resultados de 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[a] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[b]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[c]
Tempo mediano para agravamento da doença	> 32 semanas	20 semanas	> 32 semanas	14 semanas

[a] Respostas ACR Ped 30/50/70 à semana 48 significativamente superiores às observadas nos doentes tratados com placebo
[b] p = 0,015
[c] 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 fase OLE nos doentes que receberam adalimumab durante o estudo.

Um total de 19 doentes, dos quais 11 do grupo etário de base 4 a 12 anos e 8 do grupo etário de base de 13 a 17 anos, foi tratado 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, Yuflyma 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/m² de área de superfície corporal até uma dose máxima única de 20 mg de adalimumab administrada em semanas alternadas, por injeção subcutânea durante cerca de 24 semanas. Durante o estudo a maior parte dos doentes foi tratada concomitantemente com MTX e poucos reportaram o uso de corticoides ou AINEs.

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

Artrite relacionada com entesite

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, em 46 doentes pediátricos (entre os 6 e os 17 anos de idade) com artrite relacionada com entesite moderada. Os doentes foram aleatorizados para receberem 24 mg/m² de área de superfície corporal (BSA) de adalimumab até uma dose máxima de 40 mg, ou placebo, em semanas alternadas, durante 12 semanas. O período em dupla ocultação é seguido de um período aberto (OL), durante o qual os doentes receberam 24 mg/m² de área de superfície corporal (BSA) de adalimumab até uma dose máxima de 40 mg, em semanas alternadas, por via subcutânea, adicionalmente até um máximo de 192 semanas. O objetivo primário foi a variação percentual, da avaliação inicial à semana 12, do número de articulações ativas com artrite (tumefação não devida a deformidade ou articulações com limitação de movimento além de dor e/ou dor à palpação), a qual foi conseguida com uma diminuição percentual média de -62,6% (variação percentual mediana de -88,9%) no grupo de doentes que receberam adalimumab, comparativamente com -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 período aberto (OL) até à semana 156 para 26 dos 31 doentes (84%) do grupo adalimumab que permaneceram no estudo. Embora sem significância estatística, a maioria dos doentes demonstrou melhoria clínica nos objetivos secundários, tais como número de locais com entesite, contagem de articulações dolorosas (TJC), contagem de articulações tumefactas (SJC), respostas ACR Pediátrico 50 e respostas ACR Pediátrico 70.

Psoríase pediátrica em placas

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

Os doentes receberam adalimumab 0,8 mg/kg em semanas alternadas (até ao máximo de 40 mg), 0,4 mg/kg em semanas alternadas (até ao máximo de 20 mg), ou metotrexato 0,1-0,4 mg/kg por

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

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

	MTX[a] N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg em semanas alternadas N = 38
PASI 75[b]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Limpa/quase limpa[c]	15 (40,5%)	23 (60,5%)
[a] MTX = metotrexato [b] p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX [c] 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 de PGA em pelo menos 2 graus). Os doentes reiniciaram o tratamento com adalimumab 0,8 mg/kg em semanas alternadas, durante um período adicional de 16 semanas, e as respostas observadas durante o novo tratamento foram semelhantes às observadas no período de dupla ocultação: resposta PASI 75 de 78,9% (15 de 19 indivíduos) e PGA "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

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 idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos (inclusive), com doença de Crohn (DC) moderada a grave definida pelo índice de Atividade de Doença Pediátrica de Crohn (*Paediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI)) > 30. Os doentes não tinham respondido a uma terapêutica convencional (incluindo um corticosteroide e/ou um imunomodulador) na 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 basal: 160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2 para doentes ≥ 40 kg, e 80 mg e 40 mg, respetivamente, para doentes < 40 kg.

Na semana 4, os doentes foram aleatorizados 1:1 com base no seu peso corporal aquando da definição do regime de manutenção da baixa dose ou da dose padrão, conforme a Tabela 20.

Tabela 20. Regime de manutenção

Peso doente	Baixa dose	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 objetivo primário do estudo foi a remissão clínica na semana 26, definida como escala PCDAI ≤ 10.

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

Tabela 21.
Estudo de DC Pediátrica
Resposta e Remissão Clínicas PCDAI

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

Tabela 22.
Estudo de DC Pediátrica
Descontinuação de corticosteroides ou imunomoduladores e remissão das fístulas

	Dose padrão 40/20 mg em semanas alternadas	**Baixa dose 20/10 mg em semanas alternadas**	**valor-p[1]**
Descontinuação de corticosteroides	**N = 33**	**N = 38**	
Semana 26	84,8%	65,8%	0,066
Semana 52	69,7%	60,5%	0,420
Descontinuação de imunomoduladores[2]	**N = 60**	**N = 57**	
Semana 52	30,0%	29,8%	0,983
Remissão das fístulas[3]	**N = 15**	**N = 21**	
Semana 26	46,7%	38,1%	0,608
Semana 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] valor-p para comparação dose padrão *versus* baixa dose.
[2] Terapêutica imunossupressora só pode ser descontinuada durante ou após a semana 26, a critério do investigador, se o doente alcançar o critério de resposta clínica
[3] 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 observadas melhorias estatística e clinicamente significativas nos parâmetros de qualidade de vida (incluindo IMPACT III) em ambos os grupos de tratamento.

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

Uveíte pediátrica

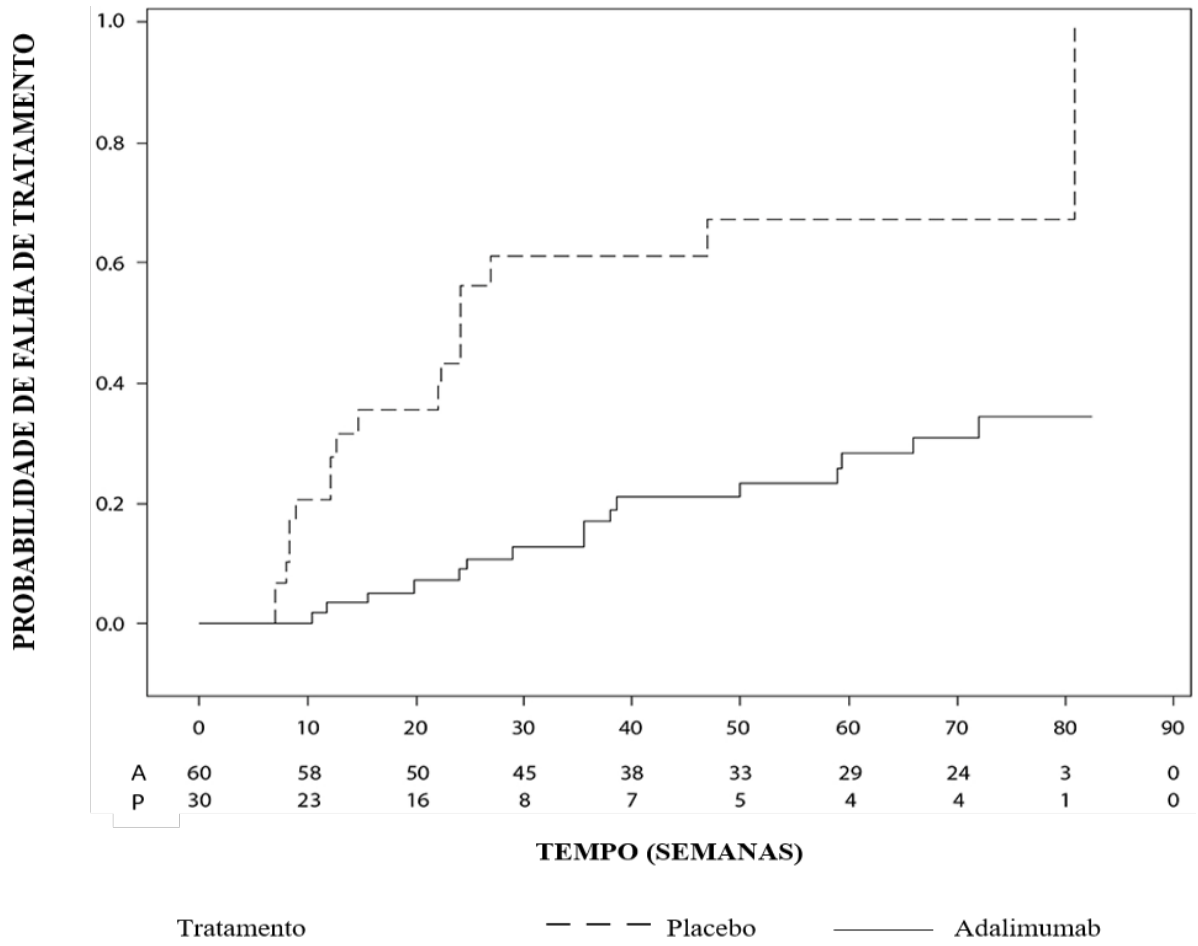
A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo aleatorizado, controlado, em dupla ocultação, realizado em 90 doentes pediátricos com idade desde os 2 a < 18 anos com uveíte não infeciosa, anterior, associada a artrite idiopática juvenil (AIJ) ativa, que foram refratários durante pelo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

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

Resposta clínica

Adalimumab reduziu significativamente o tempo até falha do tratamento, em comparação com o placebo (ver Figura 3, p < 0,0001 do teste logarítmico). O tempo mediano até falha do tratamento foi 24,1 semanas em indivíduos tratados com placebo, enquanto que o tempo mediano até falha do tratamento em indivíduos tratados com adalimumab não foi calculável, uma vez que menos de metade destes indivíduos experimentaram falha do tratamento. Adalimumab reduziu significativamente o risco de falha de tratamento em 75% relativamente a placebo, conforme demonstrado pela taxa de risco (TR = 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); A = Adalimumab (Número em Risco).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

Após a administração de 24 mg/m^2 (máximo de 40 mg) por via subcutânea, em semanas alternadas, em doentes com artrite 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) com adalimumab sem metotrexato concomitante e 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) com metotrexato concomitante.

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

Após a administração de 24 mg/m² (máximo de 40 mg) por via subcutânea, em semanas alternadas, em doentes com artrite relacionada com entesite com idade entre os 6 e os 17 anos, as concentrações séricas médias de adalimumab na região de vale da curva no estado estacionário (valores medidos na semana 24) foram de 8,8 ± 6,6 µg/ml com adalimumab sem metotrexato concomitante e 11,8 ± 4,3 µg/ml com metotrexato concomitante.

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

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

Nos doentes que mantiveram a terapêutica randomizada, a média (± DP) das concentrações séricas de vale de adalimumab na semana 52 foi de 9,5 ± 5,6 µg/ml para o grupo Dose Padrão e 3,5 ± 2,2 µg/ml para o grupo de Baixa Dose. As 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 (± DP) das concentrações séricas de adalimumab na semana 52 foram de 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, semanalmente) e 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, semanalmente).

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

Relação de exposição-resposta na população pediátrica

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

As relações de 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. PASI 75 e PGA limpa ou quase limpa aumentaram com o aumento das concentrações de adalimumab, ambas com um EC_{50} aparentemente idêntico 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 de adalimumab foram lentas, sendo os picos das concentrações séricas atingidos cerca de 5 dias após a administração. A biodisponibilidade absoluta média de adalimumab foi de 64%, calculada a partir de três estudos após uma dose subcutânea única de 40 mg. Após a administração de doses intravenosas únicas compreendidas entre 0,25 e 10 mg/kg, as concentrações foram proporcionais à dose. Após doses de 0,5 mg/kg (~ 40 mg), as depurações variaram entre 11 e 15 ml/hora, o volume de distribuição (V_{ss}) variou entre 5 e 6 litros e a semivida média da fase terminal foi de aproximadamente duas semanas. As concentrações de adalimumab no líquido sinovial de vários doentes com artrite reumatoide variaram entre 31–96% relativamente às concentrações séricas.

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

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 alcança uma concentração sérica de vale de adalimumab de aproximadamente 12 µg/ml durante o período de indução Observaram-se níveis médios de vale em estado de equilíbrio de aproximadamente 7 µg/ml em doentes com doença de Crohn que receberam uma dose de manutenção de 40 mg de adalimumab em semanas alternadas.

Em doentes adultos com uveíte, uma dose 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 a 10 µg/ml.

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

Eliminação

As análises de farmacocinética da população que incluíram dados relativos a mais de 1300 doentes com AR revelaram uma tendência para uma maior depuração aparente de adalimumab em função do aumento do peso corporal. Após um ajustamento em relação às diferenças de peso, o sexo e a idade pareceram exercer um efeito mínimo sobre a depuração de adalimumab. Verificou-se que os níveis séricos de adalimumab livre (não ligado aos anticorpos antiadalimumab, AAA) eram mais baixos nos doentes com AAA mensurável.

Compromisso renal ou hepático

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido acético
Acetato de sódio trihidratado
Glicina
Polissorbato 80 (E433)
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 sua embalagem exterior para proteger da luz.

Uma seringa pré-cheia de Yuflyma pode ser conservada até um período de 31 dias até uma temperatura máxima de 25º C. A seringa pré-cheia deve ser protegida da luz e eliminada se não for utilizada dentro do período de 31-dias.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Yuflyma 20 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Solução injetável numa seringa pré-cheia (vidro tipo I), com um êmbolo rolha (borracha de bromobutilo) e uma agulha com proteção (elastómero termoplástico).

Embalagens com:
- 1 seringa pré-cheia (0,2 ml de solução estéril), com 2 compressas embebidas em álcool.
- 2 seringas pré-cheias (0,2 ml de solução estéril), com 2 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapeste
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Yuflyma 20 mg solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/20/1513/017
EU/1/20/1513/018

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

Data da primeira autorização: 11 de fevereiro de 2021
Data da última renovação: 30 de janeiro de 2026

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. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS 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 Á UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICÁCIA DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

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

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
República da Coreia

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

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
França

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Alemanha

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Alemanha

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona,
Espanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

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 Á UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICÁCIA DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento do Yuflyma em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de concordar com o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, a modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente. O programa educacional é composto por um Cartão de Segurança do Doente.

O cartão de segurança do doente contém informação de segurança importante que um doente tem de conhecer, antes e durante o tratamento com Yuflyma. Estes cartão de segurança destina-se a realçar o risco de infeções graves, tuberculose (TB), doenças malignas, doenças desmielinizantes (incluindo esclerose múltipla [MS], síndrome de Guillain-Barré [GBS] e neurite ótica [ON]) e BCG após uma vacinação viva contra BCG em crianças com exposição *in utero* ao Yuflyma.

O Titular da AIM deve assegurar que cada Estado Membro no qual o Yuflyma é comercializado, todos os profissionais de saúde que irão prescrever adalimumab e todos os doentes que irão usar adalimumab tenham acesso a/lhes sejam fornecidos os seguintes materiais informativos:

O Cartão de Segurança do Doente (adulto e pediátrico) inclui os seguintes elementos-chave

- O tratamento com Yuflyma pode aumentar o risco de infeções, incluindo tuberculose, cancro e doenças do sistema nervoso;
- Sinais ou sintomas destas preocupações relativas à segurança e quando deve obter tratamento através de um profissional de saúde;
- No caso de gravidez, a importância de não tomar vacinas vivas e informar o profissional de saúde que a doente está a receber tratamento;
- Instruções para registar o nome da marca e o número do lote do medicamento para garantir uma rastreabilidade;
- Dados de contacto do prescritor do adalimumab.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Yuflyma 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 40 mg de adalimumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético, acetato de sódio trihidratado, glicina, polissorbato 80 (E433), água para preparações injetáveis.
Consultar folheto informativo para informação adicional.

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

1 seringa pré-cheia com sistema de proteção da agulha
2 compressas embebidas em álcool

2 seringas pré-cheias com sistema de proteção da agulha
2 compressas embebidas em álcool

4 seringas pré-cheias com sistema de proteção da agulha
4 compressas embebidas em álcool

6 seringas pré-cheias com sistema de proteção da agulha
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 pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.
Manter as seringas pré-cheias na embalagem exterior para proteger da luz.
Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapeste
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1513/001 1 seringa pré-cheia
EU/1/20/1513/002 2 seringas pré-cheias
EU/1/20/1513/003 4 seringas pré-cheias
EU/1/20/1513/004 6 seringas pré-cheias
EU/1/20/1513/005 1 seringa pré-cheia com sistema de proteção da agulha
EU/1/20/1513/006 2 seringas pré-cheias com sistema de proteção da agulha
EU/1/20/1513/007 4 seringas pré-cheias com sistema de proteção da agulha
EU/1/20/1513/008 6 seringas pré-cheias com sistema de proteção da agulha

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Yuflyma 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 SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Yuflyma 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/0,4 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Yuflyma 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma caneta pré-cheia de 0,4 ml contém 40 mg de adalimumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético, acetato de sódio trihidratado, glicina, polissorbato 80 (E433), água para preparações injetáveis. Consultar folheto informativo para informação adicional.

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.
Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.
Manter a caneta pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.
Manter as canetas pré-cheias na embalagem exterior para proteger da luz.

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

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapeste
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1513/009 1 caneta pré-cheia
EU/1/20/1513/010 2 canetas pré-cheias
EU/1/20/1513/011 4 canetas pré-cheias
EU/1/20/1513/012 6 canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Yuflyma 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 PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Yuflyma 40 mg solução injetável
adalimumab
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

40 mg/0,4 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Yuflyma 80 mg solução injetável em seringa pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma seringa pré-cheia de 0,8 ml contém 80 mg de adalimumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético, acetato de sódio trihidratado, glicina, polissorbato 80 (E433), água para preparações injetáveis.
Consultar folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 seringa pré-cheia
2 compressas embebidas em álcool

1 seringa pré-cheia com sistema de proteção da agulha
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.

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 pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.
Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapeste
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1513/013 1 seringa pré-cheia
EU/1/20/1513/014 1 seringa pré-cheia com sistema de proteção da agulha

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Yuflyma 80 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 SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Yuflyma 80 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

80 mg/0,8 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Yuflyma 80 mg solução injetável em caneta pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma caneta pré-cheia de 0,8 ml contém 80 mg de adalimumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético, acetato de sódio trihidratado, glicina, polissorbato 80 (E433), água para preparações injetáveis. Consultar folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 caneta pré-cheia
2 compressas embebidas em álcool

3 canetas pré-cheias
4 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.
Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.
Manter a caneta pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.
Manter as canetas pré-cheias na embalagem exterior para proteger da luz.

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

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapeste
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1513/015 1 caneta pré-cheia
EU/1/20/1513/016 3 canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Yuflyma 80 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 PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Yuflyma 80 mg solução injetável
adalimumab
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

80 mg/0,8 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Yuflyma 20 mg solução injetável em seringa pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma seringa pré-cheia de 0,2 ml contém 20 mg de adalimumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético, acetato de sódio trihidratado, glicina, polissorbato 80 (E433), água para preparações injetáveis.
Consultar folheto informativo para informação adicional.

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

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 pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.
Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapeste
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1513/017 2 seringas pré-cheias
EU/1/20/1513/018 1 seringa pré-cheia

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Yuflyma 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 EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Yuflyma 20 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

20 mg/0,2 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Yuflyma 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia
adalimumab

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 Yuflyma. Mantenha o **Cartão de Segurança do Doente** consigo durante o tratamento e nos 4 meses após a sua última injeção de Yuflyma.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

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

1. O que é Yuflyma e para que é utilizado

O Yuflyma contém a substância ativa adalimumab, um medicamento que atua no sistema imunitário (defesa) do seu corpo.

Yuflyma é usado no tratamento das doenças inflamatórias seguintes:
- Artrite reumatoide
- Artrite idiopática juvenil poliarticular
- Artrite relacionada com entesite
- Espondilite anquilosante
- Espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante
- Artrite psoriática
- Psoríase em placas
- Hidradenite supurativa
- Doença de Crohn
- Colite ulcerosa
- Uveíte não infeciosa

A substância ativa de Yuflyma, adalimumab, é um anticorpo monoclonal humano. Os anticorpos monoclonais são proteínas que se ligam a um alvo específico no corpo.

O alvo de adalimumab é uma proteína denominada fator de necrose tumoral (TNFα), que está envolvida no sistema imunitário (defesa) e está presente em níveis aumentados nas doenças inflamatórias acima mencionadas. Ao ligar-se ao TNFα, Yuflyma diminui o processo inflamatório destas doenças.

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações.

Yuflyma é usado no tratamento da artrite reumatoide moderada a grave em adultos. É possível que tenha sido previamente tratado com outros medicamentos modificadores da doença, como metotrexato. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

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

Yuflyma pode retardar a lesão das articulações causada pela doença inflamatória e pode ajudá-las a moverem-se mais livremente.

O seu médico irá decidir se Yuflyma pode ser usado com metotrexato ou isoladamente.

Artrite idiopática juvenil poliarticular

A artrite idiopática juvenil poliarticular é uma doença inflamatória das articulações.

Yuflyma é usado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular em doentes a partir dos 2 anos de idade. É possível que tenha sido previamente tratado com outros medicamentos modificadores da doença, como metotrexato. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

O seu médico irá decidir se Yuflyma pode ser usado com metotrexato ou isoladamente.

Artrite relacionada com entesite

A artrite relacionada com entesite é uma doença inflamatória das articulações e dos locais onde os tendões se ligam ao osso.

Yuflyma é usado no tratamento da artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 6 anos de idade. É possível que tenha sido previamente tratado com outros medicamentos modificadores da doença, como metotrexato. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

Espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante

A espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante são doenças inflamatórias da coluna vertebral.

Yuflyma é usado para tratar a espondilartrite axial e a espondilite anquilosante graves sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante em adultos. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

Artrite psoriática

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

Yuflyma é usado no tratamento da artrite psoriática em adultos. Yuflyma pode retardar a lesão das articulações causada pela doença e pode ajudá-las a moverem-se mais livremente. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

Psoríase em placas

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

Yuflyma é usado no tratamento da
- psoríase crónica em placas moderada a grave em adultos e
- psoríase crónica em placas grave em crianças e adolescentes com idades entre os 4 e os 17 anos de idade, para os quais o tratamento tópico e fototerapias não resultaram ou são inadequados.

Hidradenite supurativa

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

Yuflyma é usado no tratamento da
- hidradenite supurativa moderada a grave em adultos e
- hidradenite supurativa moderada a grave em adolescentes entre os 12 e os 17 anos.

Yuflyma pode reduzir o número de nódulos e abcessos existentes, bem como a dor frequentemente associada à doença. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

Doença de Crohn

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do aparelho digestivo. Yuflyma é usado no tratamento da
- doença de Crohn moderada a grave em adultos e
- doença de Crohn moderada a grave em crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos.

Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

Colite ulcerosa

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória do intestino grosso.

Yuflyma é usado no tratamento da
- colite ulcerosa moderada a grave em adultos e
- colite ulcerosa moderada a grave em crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos.

Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

Uveíte não infeciosa

A uveíte não infeciosa é uma doença inflamatória que afeta diferentes partes do olho. Yuflyma é usado no tratamento da
- uveíte não infeciosa com inflamação, afetando a parte de trás do olho, em adultos
- uveíte não infeciosa, crónica, com inflamação, afetando a parte da frente do olho, em crianças a partir dos 2 anos de idade.

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

Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Yuflyma

Não utilize Yuflyma:

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

- Se tem tuberculose ativa ou outras infeções graves (ver "Advertências e precauções"). Deve contactar o seu médico se tiver sintomas de infeção, tais como febre, feridas, sensação de cansaço, problemas dentários.

- Se tem insuficiência cardíaca moderada a grave. É importante que informe o seu médico se tem ou se teve alterações cardíacas graves (ver "Advertências e precauções").

Advertências e precauções

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

Reações alérgicas

- Se tiver reações alérgicas com sintomas, tais como dificuldade em respirar, respiração ofegante, tonturas, inchaço ou pele irritada, interrompa a administração de Yuflyma 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 crónica ou uma infeção em qualquer parte do seu corpo (por exemplo, úlcera da perna) informe o seu médico antes de iniciar o tratamento com Yuflyma. Se tiver quaisquer dúvidas, deve contactar o seu médico.

- Pode contrair mais facilmente infeções enquanto estiver a ser tratado com Yuflyma. Este risco pode aumentar se a sua função pulmonar estiver diminuída. Estas infeções podem ser graves e incluem:
  - tuberculose
  - infeções causadas por vírus, fungos, parasitas ou bactérias
  - infeção grave no sangue (sepsia)

  Em casos raros, estas infeções podem pôr a vida em risco. Deve informar o seu médico se tiver sintomas, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Yuflyma.

- Informe o seu médico se reside ou viaja em regiões nas quais as infeções fúngicas (tais como histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose) são endémicas.

- Informe o seu médico se tem antecedentes de infeções recorrentes ou quaisquer outros problemas que aumentem o risco de infeções.

- Se tem mais de 65 anos, pode estar mais suscetível a infeções enquanto estiver a ser tratado com Yuflyma. Em conjunto com o seu médico, deve tomar especial atenção a sinais de infeção

enquanto estiver a ser tratado com Yuflyma. É importante informar o seu médico se tiver sintomas de infeções, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários.

Tuberculose

- É muito importante que informe o seu médico se já sofreu de tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém com esta doença. Se tem tuberculose ativa, não utilize Yuflyma.
  - Uma vez que foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com Yuflyma, o seu médico irá avaliá-lo para despiste de sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar a terapêutica com Yuflyma. Esta avaliação irá incluir uma história clinica pormenorizada e exames de despiste 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.**
  - A tuberculose pode vir a manifestar-se durante o tratamento, ainda que tenha efetuado tratamento de profilaxia da tuberculose.
  - Se surgirem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, fraqueza, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico.

Hepatite B

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

Intervenção cirúrgica ou dentária

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

Doença desmielinizante

- Se sofre 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 Yuflyma. 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.

Vacinação

- Certas vacinas podem causar infeções e não devem ser administradas em conjunto com Yuflyma.
  - Contacte o seu médico antes de receber qualquer vacina.
  - Recomenda-se que as crianças, antes de iniciarem o tratamento com Yuflyma, se possível, recebam todas as vacinas, de acordo com o atual plano de vacinação nacional.
  - Se recebeu Yuflyma durante a gravidez, o seu bebé pode ter um risco superior de ter tais infeções até, aproximadamente, cinco meses após a última dose de Yuflyma que recebeu durante a gravidez. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Yuflyma durante a sua gravidez, para que estes possam decidir quando pode ser dada qualquer vacina ao seu bebé.

Insuficiência cardíaca

- Se sofre de insuficiência cardíaca ligeira e está a ser tratado com Yuflyma, o estado da sua insuficiência cardíaca deve ser controlado cuidadosamente pelo seu médico. É muito importante que informe o seu médico se sofre ou já sofreu de problemas cardíacos graves. 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. O seu médico irá decidir se pode utilizar Yuflyma.

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. O seu médico pode decidir suspender o tratamento. Caso verifique febre que se mantenha, tiver nódoas negras ou perdas de sangue muito facilmente ou se apresentar um aspeto muito pálido, informe imediatamente o seu médico.

Cancro

- Têm ocorrido, em casos muito raros, certos tipos de cancro em crianças e adultos doentes tratados com Yuflyma ou com outros antagonistas-TNF.

    - Doentes com artrite reumatoide muito grave que tenham doença prolongada podem ter um maior risco médio de aparecimento de linfoma (um cancro que afeta o sistema linfático) e leucemia (um cancro que afeta o sangue e medula óssea).
    - Se toma Yuflyma, o risco de ter linfoma, leucemia, ou outro tipo de cancro pode aumentar. Em raras ocasiões, em doentes tratados com Yuflyma, foi notificado um tipo de linfoma pouco frequente e grave. Alguns destes doentes foram também tratados com azatioprina ou 6-mercaptopurina.
    - Diga ao seu médico se está a tomar azatioprina ou 6-mercaptopurina com Yuflyma.
    - Foram observados casos de neoplasias cutâneas não melanomas em doentes tratados com Yuflyma.
    - Se aparecerem novas lesões de pele durante ou depois do tratamento, ou se existirem alterações no aspeto de lesões existentes, informe o seu médico.

- Existem casos de cancros, para além de linfoma, em doentes com um tipo específico de doença pulmonar denominada Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) tratados com outros antagonistas-TNF. Se tem DPOC, ou se fuma muito, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com um bloqueador-TNF é apropriado para si.

Doença autoimune

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

Crianças e adolescentes

- Vacinação: se possível, antes de iniciar Yuflyma, a sua criança deve ter todas as vacinas atualizadas.

Outros medicamentos e Yuflyma

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Devido ao risco aumentado de infeções graves, não deve tomar Yuflyma com medicamentos contendo as substâncias ativas seguintes:

- anacinra
- abatacept.

Yuflyma pode ser utilizado em conjunto com:
- metotrexato
- certos medicamentos anti-reumatismais 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).

Se tiver qualquer dúvida, pergunte ao seu médico.

Gravidez e amamentação

- Deverá considerar a utilização de um método contracetivo adequado para evitar a gravidez e continuar a utilizá-lo durante, pelo menos, 5 meses após o último tratamento com Yuflyma.
- Se está grávida, se pensa que pode estar grávida ou se planeia engravidar, aconselhe-se com o seu médico antes de utilizar esta terapêutica.
- Yuflyma 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 Yuflyma durante a gravidez, em comparação com mães com a mesma doença que não receberam Yuflyma.
- Yuflyma pode ser utilizado durante a amamentação.
- Se durante a sua gravidez utilizar Yuflyma, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção.
- É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Yuflyma durante a sua gravidez antes que o seu bebé tome qualquer vacina. Para mais informação sobre vacinação, ver secção “Advertências e precauções”.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

YUFLYMA contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,4 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

YUFLYMA contém polissorbato

Este medicamento contém 0,4 mg de polissorbato 80 (E433) em cada dose de 40 mg. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico caso tenha alguma alergia conhecida.

3. Como utilizar Yuflyma

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

As doses recomendadas de Yuflyma em cada uma das indicações aprovadas encontram-se na tabela abaixo. O seu médico pode prescrever uma dose diferente de Yuflyma de acordo com as suas necessidades.

Artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante ou espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	40 mg em semanas alternadas	Na artrite reumatoide, metotrexato continua a ser utilizado enquanto se usa Yuflyma. Se o seu médico considerar que metotrexato não é adequado, Yuflyma pode ser usado isoladamente. Se tem artrite reumatoide e não usar metotrexato conjuntamente com Yuflyma, o seu médico pode decidir administrar Yuflyma 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.

Artrite idiopática juvenil poliarticular		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Crianças, adolescentes e adultos 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 igual a 10 kg ou inferior a 30 kg	20 mg em semanas alternadas	Não aplicável

Artrite relacionada com entesite		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
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 igual a 15 kg ou inferior a 30 kg	20 mg em semanas alternadas	Não aplicável

Psoríase em placas		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	Uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial.	Se tiver uma resposta inadequada, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.
Crianças e adolescentes entre os 4 e os 17 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg	Dose inicial de 40 mg, seguida de 40 mg uma semana depois. Depois disso, a dose habitual é 40 mg em semanas alternadas.	Não aplicável
Crianças e adolescentes entre os 4 e os 17 anos de idade com peso igual a 15 kg ou inferior a 30 kg	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.	Não aplicável

Hidradenite supurativa		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	A dose inicial é de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia, em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) duas semanas depois. Após mais duas semanas, continuar com uma dose de 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas, conforme prescrito pelo seu médico.	É recomendável que use um antisséptico de lavagem diária nas áreas afetadas.
Adolescentes entre os 12 e os 17 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg	Uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana depois.	Se tiver uma resposta inadequada com Yuflyma 40 mg em semanas alternadas, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas. É recomendável que use um antisséptico de lavagem diária nas áreas afetadas.

Doença de Crohn		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Crianças, adolescentes e adultos a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 40 kg	Uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg duas semanas depois. Nos casos onde é necessária uma resposta mais rápida, o médico pode prescrever uma dose inicial de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos) seguida de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) duas semanas mais tarde. Depois disso, a dose habitual é 40 mg em semanas alternadas.	O seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.
Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade com peso inferior a 40 kg	Uma dose inicial de 40 mg, seguida de 20 mg duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o seu médico pode prescrever uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é 20 mg em semanas alternadas.	O seu médico pode aumentar a frequência da dose para 20 mg por semana.

Colite ulcerosa		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	A dose inicial é de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia, em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) duas semanas depois. Depois disso, a dose habitual é 40 mg em semanas alternadas.	O seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.

Colite ulcerosa		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso inferior a 40 kg	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.	Deve continuar a tomar a sua dose habitual de Yuflyma, mesmo após completar 18 anos de idade.
Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 40 kg	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.	Deve continuar a tomar a sua dose habitual de Yuflyma, mesmo após completar 18 anos de idade.

Uveíte não infeciosa		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	Uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial.	Pode continuar a utilizar corticosteroides ou outros medicamentos que influenciam o sistema imunitário enquanto se usa Yuflyma. Yuflyma pode ser usado isoladamente.
Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso inferior a 30 kg	20 mg em semanas alternadas	O seu médico pode prescrever uma dose inicial de 40 mg que pode ser administrada uma semana antes do início da dose habitual de 20 mg em semanas alternadas. Recomenda-se a utilização de Yuflyma em associação com 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 seu médico pode prescrever uma dose inicial de 80 mg que pode ser administrada uma semana antes do início da dose habitual de 40 mg em semanas alternadas. Recomenda-se a utilização de Yuflyma em associação com metotrexato.

Modo e via de administração

Yuflyma é administrado por injeção debaixo da pele (via subcutânea).

Instruções detalhadas sobre como administrar a injeção de Yuflyma estão indicadas na secção 7 "Instruções para utilização".

Se utilizar mais Yuflyma do que deveria

Se injetar acidentalmente Yuflyma mais frequentemente do que o prescrito, contacte o seu médico ou farmacêutico e informe-os de que utilizou mais do que devia. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Yuflyma

Caso se tenha esquecido de administrar uma injeção, administre a próxima dose de Yuflyma logo que se lembrar. Administre a dose seguinte conforme prescrito, como se não tivesse omitido a dose anterior.

Se parar de utilizar Yuflyma

A decisão de parar de utilizar Yuflyma deve ser avaliada com o seu médico. Os seus sintomas podem voltar se parar de utilizar Yuflyma.

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 requerer tratamento. Podem ocorrer efeitos indesejáveis, pelo menos, até 4 meses após a última injeção de Yuflyma.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas

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

Informe logo que possível o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas

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

Os sintomas descritos acima podem ser sinais dos efeitos indesejáveis descritos a seguir e que foram observados com Yuflyma.

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

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

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 orais (incluindo infeções dentárias e constipações)
- 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 neurológicas, tais como prurido, comichão ou dormência
- enxaqueca
- compressão da raiz nervosa (incluindo dor lombar e dor nas pernas)
- alterações da visão
- inflamação dos olhos
- inflamação das pálpebras e inchaço dos olhos
- vertigem (sensação de tontura ou movimento)
- sensação de batimento cardíaco rápido
- tensão arterial alta
- vermelhidão
- hematoma (concentração de sangue fora dos vasos sanguíneos)
- tosse
- asma
- dificuldade em respirar
- hemorragia gastrointestinal
- dispepsia (indigestão, inchaço, azia)
- doença de refluxo
- síndrome de sicca (incluindo olhos e boca seca)
- comichão
- erupção da pele com comichão
- nódoas negras
- inflamação da pele (tais como eczema)
- unhas das mãos e dos pés quebradiças

- aumento de suor
- perda de cabelo
- início ou agravamento da psoríase
- espasmos musculares
- sangue na urina
- perturbações renais
- dor no peito
- edema (inchaço)
- febre
- redução nas plaquetas sanguíneas aumentando o risco de hemorragia ou de nódoas negras
- diminuição na cicatrização

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- infeções oportunistas (as quais incluem tuberculose e outras infeções que ocorrem quando a resistência à doença está diminuída)
- infeções neurológicas (incluindo meningite viral)
- infeções oculares
- infeções bacterianas
- diverticulite (inflamação e infeção do intestino grosso)
- cancro
- cancro que afeta o sistema linfático
- melanoma
- perturbações do sistema imunitário que podem afetar os pulmões, pele e gânglios linfáticos (apresentando-se mais frequentemente como sarcoidose)
- vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos)
- tremor (agitação)
- neuropatia (alteração dos nervos)
- AVC
- perda de audição, zumbido
- sensação de batimento irregular do coração tal como palpitações
- problemas no coração que podem causar falta de ar ou inchaço nos tornozelos
- ataque cardíaco
- quisto na parede de uma artéria maior, inflamação e coágulo de uma veia, bloqueio de um vaso sanguíneo
- doenças pulmonares causando falta de ar (incluindo inflamação)
- embolia pulmonar (bloqueio de uma artéria no pulmão)
- derrame pleural (acumulação anormal de líquido no espaço pleural)
- inflamação do pâncreas que causa dor grave no abdómen e costas
- dificuldade em engolir
- edema facial (inchaço da face)
- inflamação da vesícula, pedra na vesícula
- fígado gordo
- suores noturnos
- escaras
- colapso muscular anormal
- lúpus eritematoso sistémico (incluindo inflamação da pele, coração, pulmão, articulações e outros sistemas de órgãos)
- interrupções de 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 ocular e síndrome de Guillain-Barré 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 (buraco no intestino)
- hepatite
- reativação da hepatite B
- hepatite autoimune (inflamação do fígado causada pelo próprio sistema imunitário do corpo)
- vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos da pele)
- síndrome de Stevens-Johnson (sintomas iniciais incluindo indisposição, febre, dor de cabeça e erupção cutânea)
- edema facial (inchaço da face) associado a reações alérgicas
- eritema multiforme (erupção cutânea inflamatória)
- síndrome tipo lúpus
- angioedema (inchaço localizado da pele)
- reação cutânea liquenoide (erupção na pele vermelho-púrpura com comichão)

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

- linfoma hepatoesplénico de linfócitos T (um raro cancro de sangue que muitas vezes é fatal)
- carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro de pele)
- O sarcoma de Kaposi, um cancro raro relacionado com a infeção do vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente como lesões roxas na pele.
- insuficiência hepática
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção cutânea acompanhada de fraqueza muscular)
- Aumento de peso (para a maioria dos doentes, o aumento de peso foi pequeno)

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

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

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

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- contagem aumentada dos glóbulos brancos
- contagem diminuída das plaquetas
- aumento de ácido úrico no sangue
- contagem anormal de sódio no sangue
- contagem diminuída de cálcio no sangue
- contagem diminuída de fosfato no sangue
- nível de açúcar aumentado no sangue
- valores aumentados de desidrogenase láctica no sangue

- presença de autoanticorpos no sangue
- baixo teor de potássio no sangue

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- aumento de bilirrubina (análises de sangue ao fígado)

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- contagem diminuída de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico ou farmacêutico. Incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. 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 Yuflyma

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 seringa pré-cheia com o sistema de proteção da agulha na embalagem exterior para proteger da luz.

Conservação Alternativa:

Quando necessário (por exemplo, quando está a viajar), uma seringa pré-cheia de Yuflyma com o sistema de proteção da agulha pode ser conservada até um período máximo de 31 dias, à temperatura ambiente (até 25 ° C) - certifique-se de que a protege da luz. Uma vez retirada do frigorífico para a temperatura ambiente, a seringa **tem de ser utilizada dentro de 31 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 Yuflyma

A substância ativa é adalimumab.
Os outros componentes são ácido acético, acetato de sódio trihidratado, glicina, polissorbato 80 (E433) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Yuflyma em seringa pré-cheia com sistema de proteção da agulha e conteúdo da embalagem

Yuflyma 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia com sistema de proteção da agulha é fornecido sob a forma de uma solução estéril contendo 40 mg de adalimumab dissolvido em 0,4 ml de solução.

Yuflyma em seringa pré-cheia é constituído por uma seringa de vidro contendo uma solução de adalimumab. O pack de 1 seringa pré-cheia é fornecido com 2 compressas embebidas em álcool (1 sobresselente). Para as embalagens de 2, 4 e 6 seringas pré-cheias, cada seringa pré-cheia é fornecida com 1 compressa embebida em álcool.

A seringa pré-cheia de Yuflyma é uma seringa de vidro com sistema de proteção da agulha contendo a solução de adalimumab. O pack de 1 seringa pré-cheia com sistema de proteção da agulha é fornecido com 2 compressas embebidas em álcool (1 sobresselente). Para as embalagens de 2, 4 e 6 seringas pré-cheias com sistema de proteção da agulha, cada seringa pré-cheia com sistema de proteção da agulha é fornecida com 1 compressa embebida em álcool.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Yuflyma pode estar disponível em seringa pré-cheia e/ou em caneta pré-cheia.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapeste
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

Fabricante

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
França

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Alemanha

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Alemanha

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Espanha

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tel: + 45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Irlanda
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Este folheto foi revisto pela última vez em

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige
Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
contact_se@celltrionhc.com

Outras fontes de informação

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

7. Instruções para utilização

- As instruções a seguir indicadas explicam como se autoinjetar, por via subcutânea, utilizando Yuflyma em seringa pré-cheia. Leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo.
- O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico dar-lhe-á instruções sobre a técnica de autoinjeção.
- **Não tente** autoinjetar-se antes de estar certo de ter compreendido o modo de preparar e administrar a injeção.
- Após treino adequado, a injeção pode ser administrada pelo doente ou por outra pessoa, por exemplo, um familiar ou amigo.
- Use só uma seringa pré-cheia por injeção.

Seringa Pré-cheia de Yuflyma

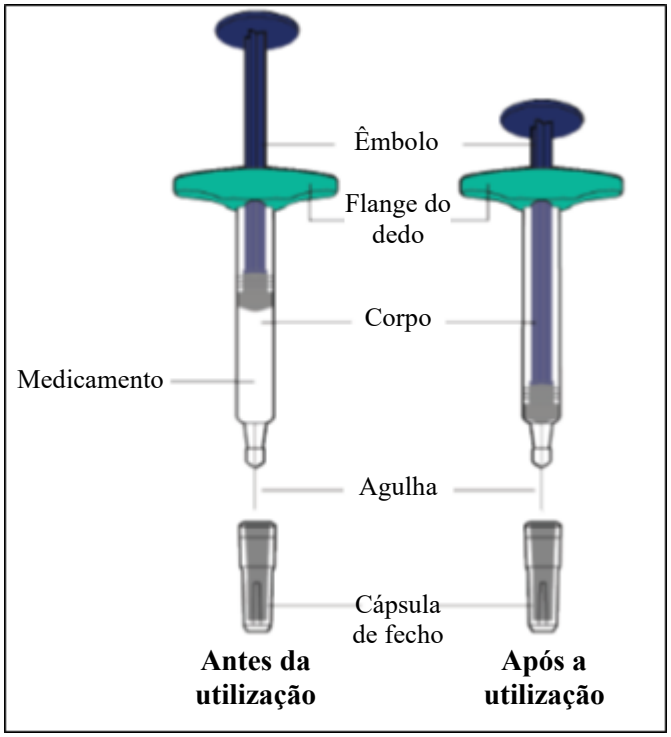


Figura A

Não utilize a seringa pré-cheia se:
- estiver rachada ou danificada.
- o prazo de validade tiver sido ultrapassado.
- tenha caído sobre uma superfície dura.

Retire só a tampa imediatamente antes da injeção. Manter o Yuflyma fora da vista e do alcance das crianças.

1. Reúna os materiais para a injeção

a. Prepare uma superfície plana limpa, como uma mesa ou um balcão, numa área com boa iluminação.

b. Remova 1 seringa pré-cheia da embalagem armazenada no frigorífico.
- Segure na seringa pré-cheia quando a remover da embalagem. Não toque no êmbolo.

c. Certifique-se de que tem os seguintes materiais:
- Seringa pré-cheia
- Compressa embebida em álcool

Não incluído na embalagem:
- Gaze ou bola de algodão
- Penso adesivo
- Recipiente para objetos cortantes

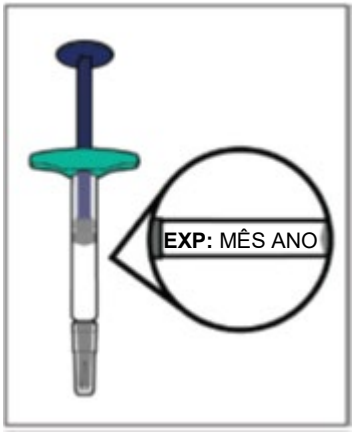


Figura B

2. Inspecione a seringa pré-cheia

a. Certifique-se de que tem o medicamento (Yuflyma) e dosagem corretos.

b. Observe a seringa pré-cheia e certifique-se de que não está rachada nem danificada.

c. Verifique a data de validade no rótulo da seringa pré-cheia.

Não utilize a seringa pré-cheia se:
- estiver rachada ou danificada.
- a data de validade tiver sido ultrapassada.
- tenha caído sobre uma superfície dura.

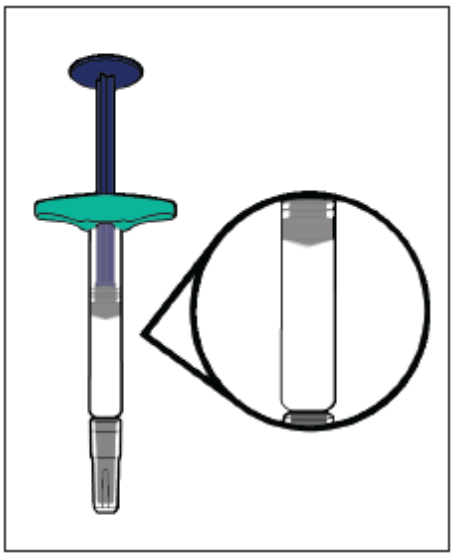


Figura C

3. Inspecione o medicamento

a. Observe o medicamento e confirme se o líquido é transparente, sem cor ou castanho-pálido e sem partículas.

- **Não** utilize a seringa pré-cheia se o líquido tiver alteração de cor (amarelo ou castanho-escuro), estiver turvo ou contiver partículas no mesmo.

- Pode ver bolhas de ar a sair do líquido. Isto é normal.

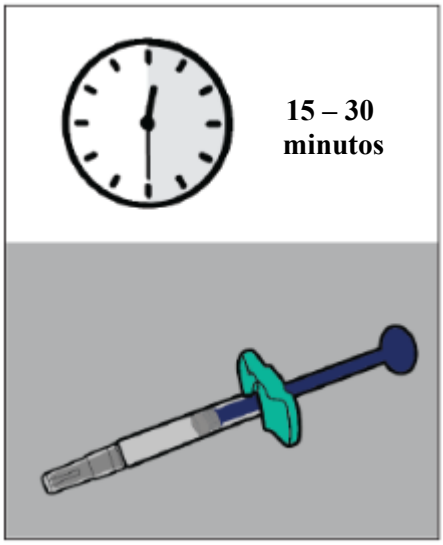


Figura D

4. Aguarde 15 a 30 minutos

a. Deixe a seringa pré-cheia à temperatura ambiente durante 15 a 30 minutos para permitir que aqueça.

- **Não** aqueça a seringa pré-cheia com fontes de calor como água quente ou um micro-ondas.

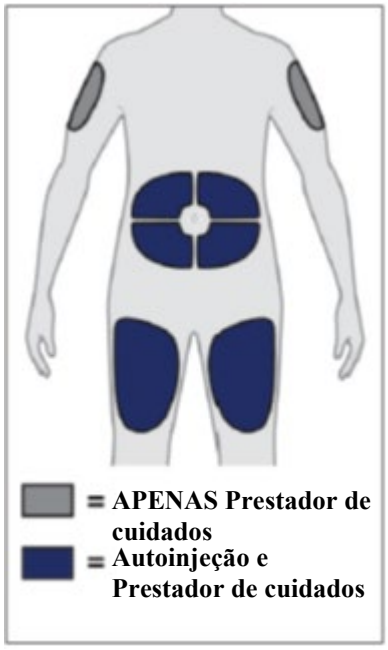


Figura E

5. Escolha um local de injeção adequado

a. Pode injetar:
- no cimo da coxa.
- no abdómen, exceto nos 5 cm à volta do umbigo.
- na área exterior da parte superior do braço (APENAS se for um prestador de cuidados)

- **Não** injete na pele que esteja num raio de 5 cm do seu umbigo ou que esteja vermelha, sensível, danificada, ferida ou cicatrizada.
- Se tiver psoríase, **não** injete diretamente na pele levantada, grossa, vermelha ou escamosa ou em lesões na pele.
- **Não** injete através da roupa.

b. Mude o local da injeção sempre que administrar uma injeção. O novo local de injeção deve ter, pelo menos, 3 cm de distância do local da injeção anterior.

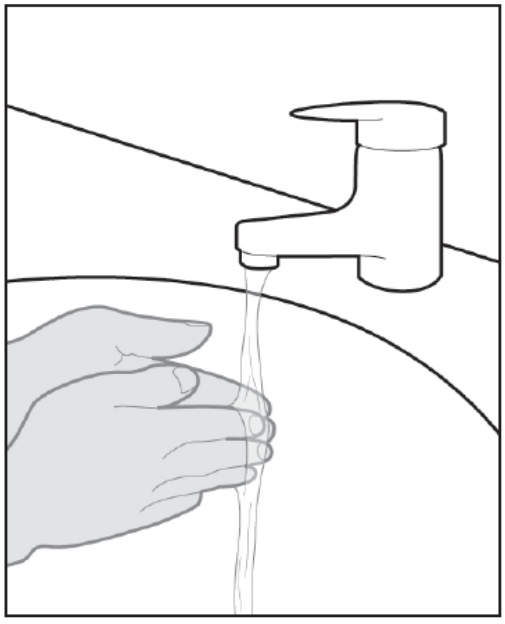


Figura F

6. Lave cuidadosamente as mãos

a. Lave as mãos com água e sabão e seque-as cuidadosamente.

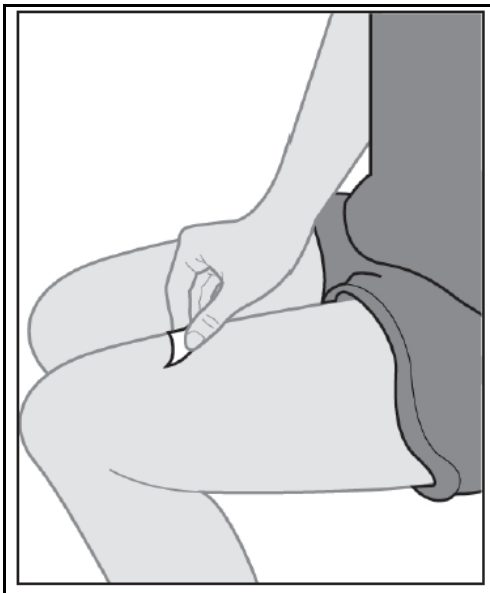


Figura G

7. Limpe o local da injeção

a. Limpe o local da injeção com uma compressa embebida em álcool com um movimento circular.
b. Deixe a pele secar antes de injetar.

- **Não** sopre nem toque no local da injeção novamente antes de administrar a injeção.

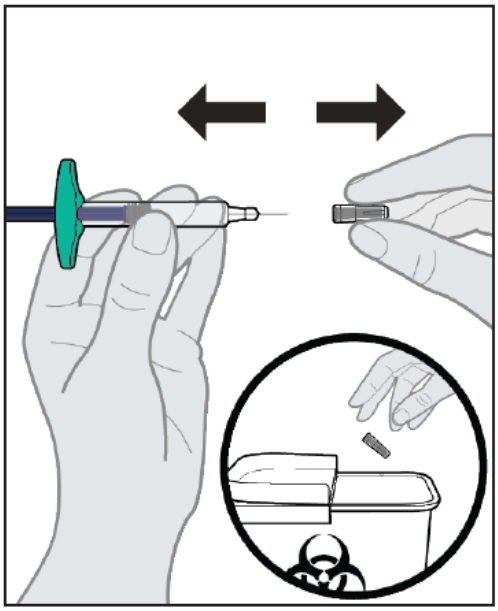


Figura H

8. Remova a cápsula de fecho

a. Remova a cápsula de fecho ao segurar com uma mão na seringa pré-cheia. Retire lentamente a cápsula de fecho com a outra mão.

- **Não** remova a cápsula de fecho enquanto não estiver pronto para injetar
- **Não** toque na agulha. Se o fizer, pode resultar numa lesão com a agulha.
- **Não** volte a colocar a cápsula de fecho da seringa pré-cheia. Elimine a cápsula de fecho imediatamente no recipiente para objetos cortantes.
- É normal observar-se algumas gotas de solução na agulha.

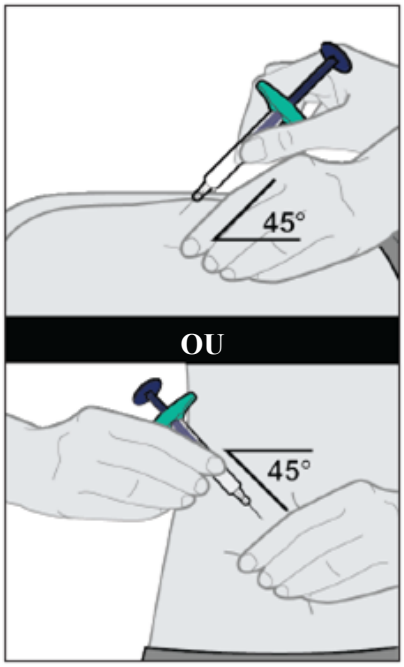


Figura I

9. Insira a seringa pré-cheia no local da injeção

a. Dobre suavemente um pedaço de pele no local da injeção com uma mão.

b. Ao segurar na seringa pré-cheia, insira a agulha completamente no pedaço de pele a um ângulo de 45 graus com um movimento “tipo dardo”.

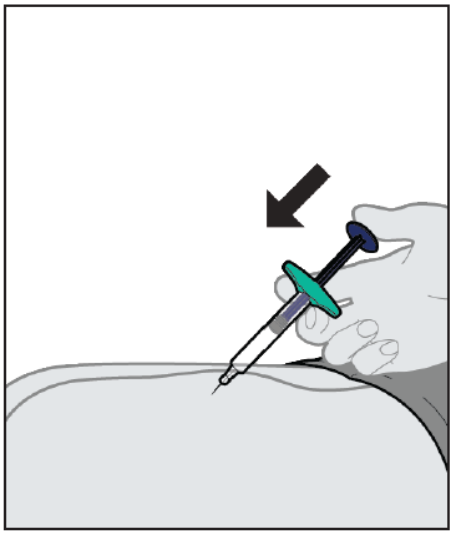


Figura J

10. Administre a injeção

a. Após inserir a agulha, liberte a pele dobrada.
b. Empurre o êmbolo lenta e totalmente até baixo até que todo o líquido seja injetado e a seringa fique vazia.

- **Não** altere a posição da seringa pré-cheia após a injeção ter começado.

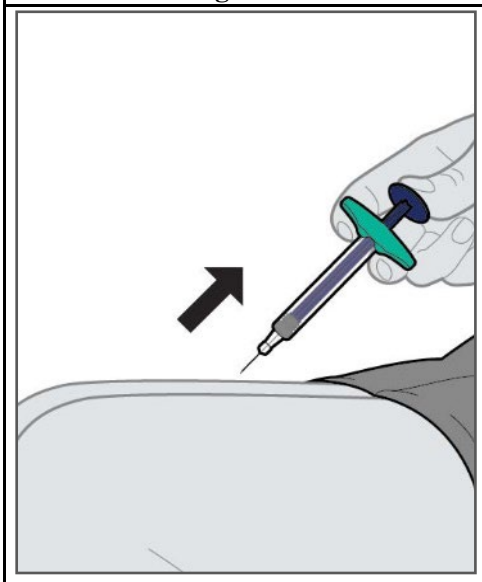


Figura K

11. Remova a seringa pré-cheia a partir do local de injeção e trate do local da injeção

a. Após a seringa pré-cheia ficar vazia, remova a seringa pré-cheia da sua pele no mesmo ângulo que foi inserida.
b. Trate o local da injeção ao premir suavemente, sem friccionar, uma bola de algodão ou gaze no local e aplique um penso adesivo, se necessário. Pode ocorrer uma pequena hemorragia.

- **Não** volte a utilizar a seringa pré-cheia.
- **Não** toque nem volte a colocar a cápsula de fecho da agulha.
- **Não** friccione o local da injeção.

Figura L

12. Elimine a seringa pré-cheia

- **Não** volte a colocar a cápsula de fecho da seringa pré-cheia.

a. Elimine a seringa pré-cheia usada num recipiente para objetos cortantes especial, de acordo com as instruções dadas pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

b. A compressa embebida em álcool e a embalagem podem ser colocadas no lixo doméstico.

- Mantenha sempre a seringa pré-cheia e o recipiente para objetos cortantes especial fora da vista e do alcance das crianças.

Seringa Pré-cheia de Yuflyma com sistema de proteção da agulha

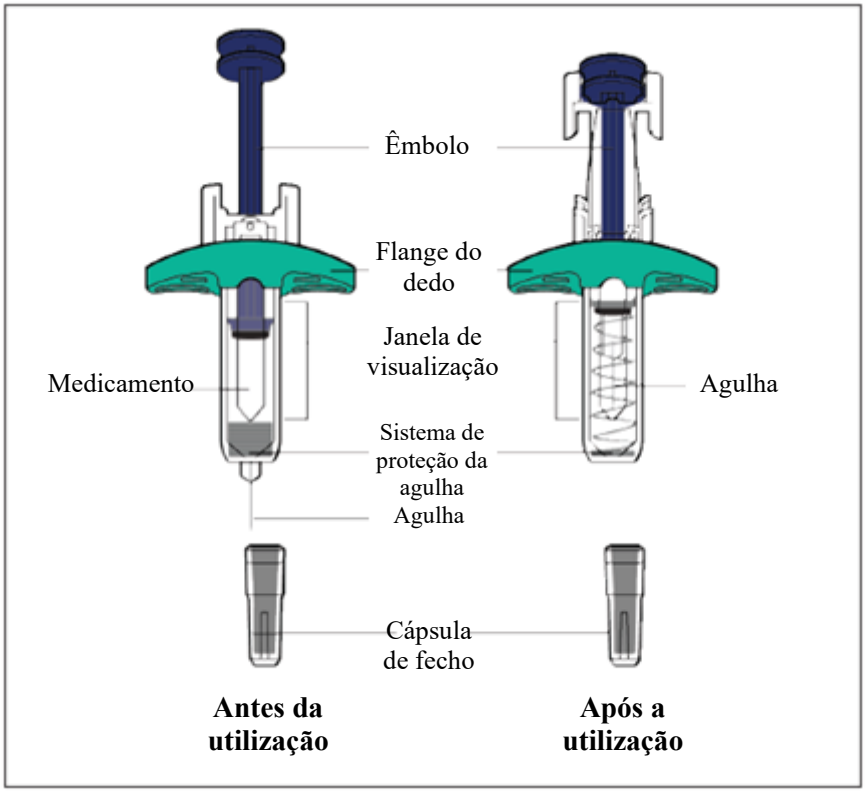


Figura A

Não utilize a seringa pré-cheia se:
- estiver rachada ou danificada.
- o prazo de validade tiver sido ultrapassado.
- tenha caído sobre uma superfície dura.

Retire só a tampa imediatamente antes da injeção. Manter o Yuflyma fora da vista e do alcance das crianças.

1. Reúna os materiais para a injeção

a. Prepare uma superfície plana limpa, como uma mesa ou um balcão, numa área com boa iluminação.

b. Remova 1 seringa pré-cheia da embalagem armazenada no frigorífico.

- Segure na seringa pré-cheia quando a remover da embalagem. Não toque no êmbolo.

c. Certifique-se de que tem os seguintes materiais:

– Seringa pré-cheia
– Zaragatoa embebida em álcool

Não incluído na embalagem:

– Gaze ou bola de algodão
– Penso adesivo
– Recipiente para objetos cortantes

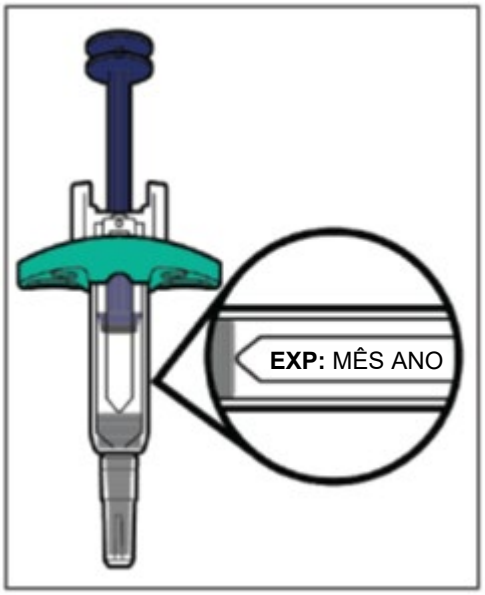


Figura B

2. Inspecione a seringa pré-cheia

a. Certifique-se de que tem o medicamento (Yuflyma) e dosagem corretos.

b. Observe a seringa pré-cheia e certifique-se de que não está rachada nem danificada.

c. Verifique a data de validade no rótulo da seringa pré-cheia.

Não utilize a seringa pré-cheia se:

- estiver rachada ou danificada.
- a data de validação tiver sido ultrapassada.
- tenha caído sobre uma superfície dura.

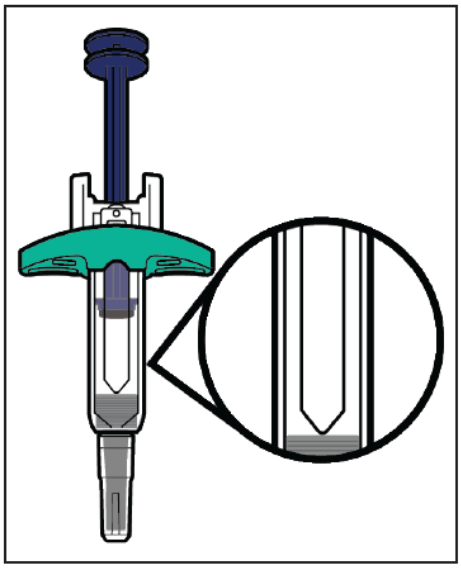


Figura C

3. Inspecione o medicamento

a. Observe o medicamento e confirme se o líquido é transparente, sem cor ou castanho-pálido e sem partículas.

- **Não** utilize a seringa pré-cheia se o líquido tiver alteração de cor (amarelo ou castanho-escuro), estiver turvo ou contiver partículas no mesmo.

- Pode ver bolhas de ar a sair do líquido. Isto é normal.

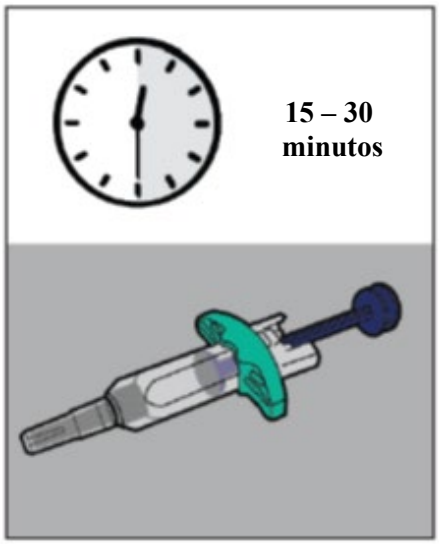


Figura D

4. Aguarde 15 a 30 minutos

a. Deixe a seringa pré-cheia à temperatura ambiente durante 15 a 30 minutos para permitir que aqueça.

- **Não** aqueça a seringa pré-cheia com fontes de calor como água quente ou um micro-ondas.

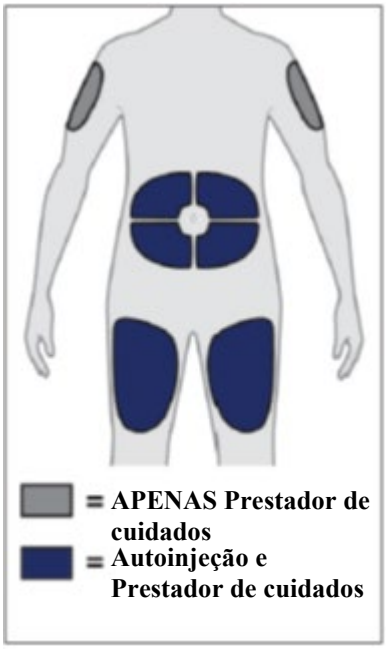


Figura E

5. Escolha um local de injeção adequado

a. Pode injetar:
- no cimo da coxa.
- no abdómen, exceto nos 5 cm à volta do umbigo.
- na área exterior da parte superior do braço (APENAS se for um prestador de cuidados)

- **Não** injete na pele que esteja num raio de 5 cm do seu umbigo ou que esteja vermelha, sensível, danificada, ferida ou cicatrizada.
- Se tiver psoríase, **não** injete diretamente na pele levantada, grossa, vermelha ou escamosa ou em lesões na pele.
- **Não** injete através da roupa.

b. Mude o local da injeção sempre que administrar uma injeção. O novo local de injeção deve ter, pelo menos, 3 cm de distância do local da injeção anterior.

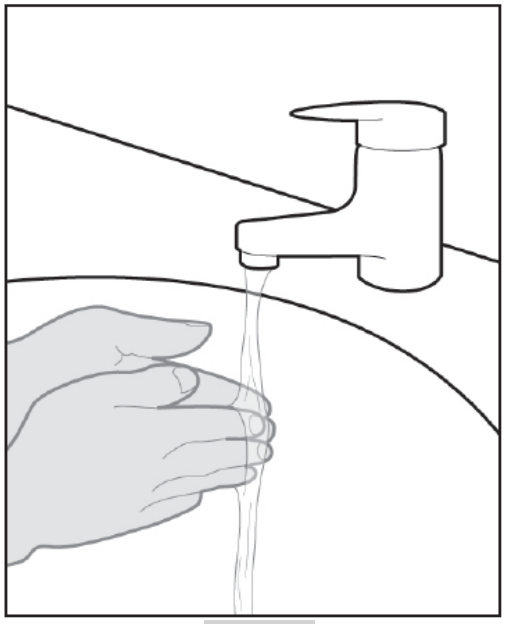


Figura F

6. Lave cuidadosamente as mãos

a. Lave as mãos com água e sabão e seque-as cuidadosamente.

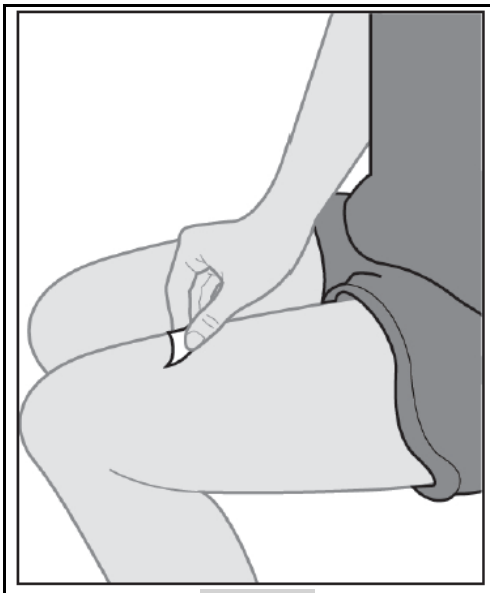


Figura G

7. Limpe o local da injeção

a. Limpe o local da injeção com uma zaragatoa embebida em álcool com um movimento circular.
b. Deixe a pele secar antes de injetar.

- **Não** sopre nem toque no local da injeção novamente antes de administrar a injeção.

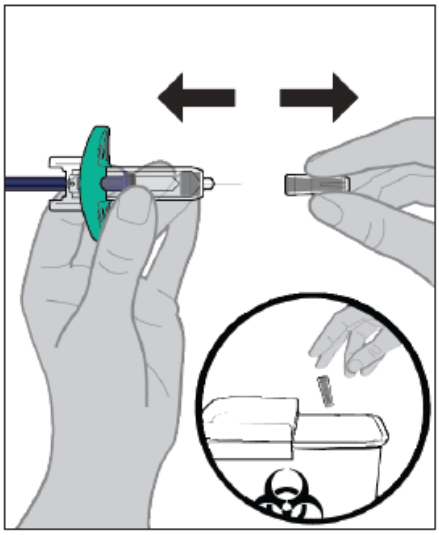


Figura H

8. Remova a cápsula de fecho

a. Remova a cápsula de fecho ao segurar com uma mão na seringa pré-cheia. Retire lentamente a cápsula de fecho com a outra mão.

- **Não** remova a cápsula de fecho enquanto não estiver pronto para injetar
- **Não** toque na agulha. Se o fizer, pode resultar numa lesão com a agulha.
- **Não** volte a colocar a cápsula de fecho da seringa pré-cheia. Elimine a cápsula de fecho imediatamente no recipiente para objetos cortantes.
- É normal observar-se algumas gotas de solução na agulha.

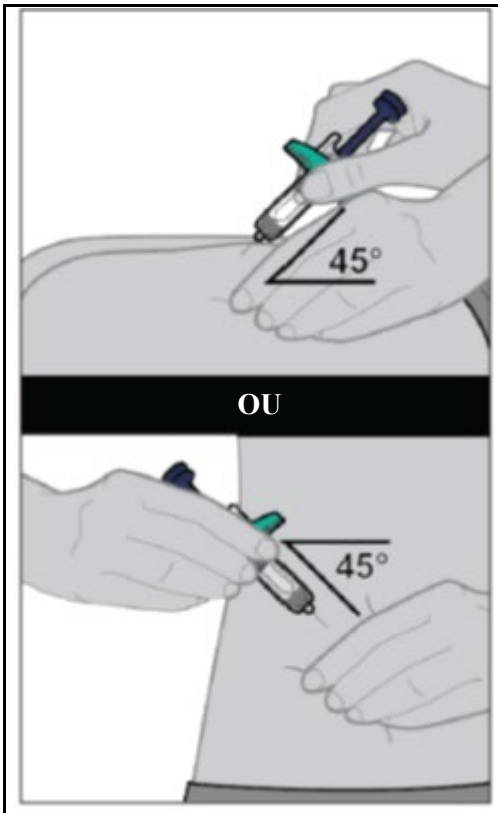


Figura I

9. Insira a seringa pré-cheia no local da injeção

a. Dobre suavemente um pedaço de pele no local da injeção com uma mão.

b. Ao segurar na seringa pré-cheia, insira a agulha completamente no pedaço de pele a um ângulo de 45 graus com um movimento “tipo dardo”.

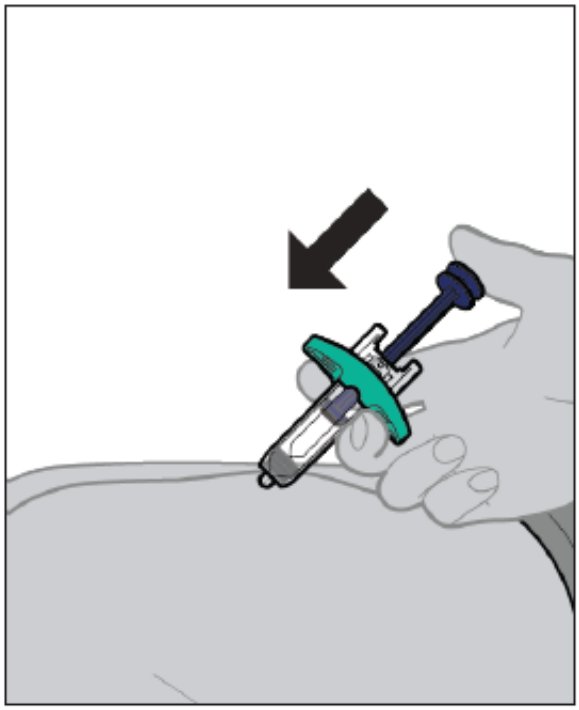


Figura J

10. Administre a injeção

a. Após inserir a agulha, liberte a pele dobrada.

b. Empurre o êmbolo lenta e totalmente até baixo até que todo o líquido seja injetado e a seringa fique vazia.

- **Não** altere a posição da seringa pré-cheia após a injeção ter começado.

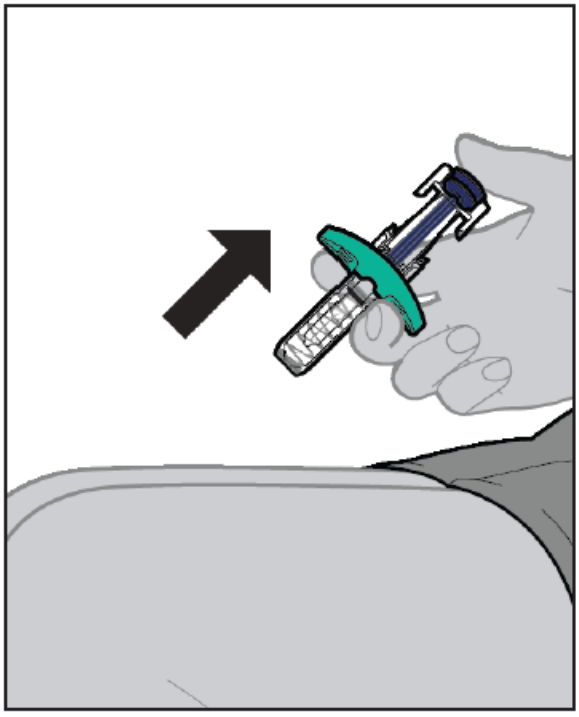


Figura K

11. Remova a seringa pré-cheia a partir do local de injeção e trate do local da injeção

a. Após a seringa pré-cheia ficar vazia, levante ligeiramente o polegar do êmbolo até a agulha ficar completamente coberta pelo sistema de proteção da agulha.

b. Trate o local da injeção ao premir suavemente, sem friccionar, uma bola de algodão ou gaze no local e aplique um penso adesivo, se necessário. Pode ocorrer uma pequena hemorragia.

- **Não** volte a utilizar a seringa pré-cheia.
- **Não** friccione o local da injeção.

Figura L

12. Elimine a seringa pré-cheia

a. Elimine a seringa pré-cheia usada num recipiente para objetos cortantes especial, de acordo com as instruções dadas pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

b. A compressa embebida em álcool e a embalagem podem ser colocadas no lixo doméstico.

- Mantenha sempre a seringa pré-cheia e o recipiente para objetos cortantes especial fora da vista e do alcance das crianças.

Folheto informativo: Informação para o doente

Yuflyma 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia
adalimumab

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 de conhecer, antes e durante o tratamento com Yuflyma. Mantenha o **Cartão de Segurança do Doente** consigo durante o tratamento e nos 4 meses após a sua última injeção de Yuflyma.
- 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, fale com o seu médico ou farmacêutico. Incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto

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

1. O que é Yuflyma e para que é utilizado

O Yuflyma contém a substância ativa adalimumab, um medicamento que atua no sistema imunitário (defesa) do seu corpo.

Yuflyma é usado no tratamento das doenças inflamatórias seguintes:
- Artrite reumatoide
- Artrite idiopática juvenil poliarticular
- Artrite relacionada com entesite
- Espondilite anquilosante
- Espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante
- Artrite psoriática
- Psoríase em placas
- Hidradenite supurativa
- Doença de Crohn
- Colite ulcerosa
- Uveíte não infecciosa

A substância ativa de Yuflyma, adalimumab, é um anticorpo monoclonal humano. Os anticorpos monoclonais são proteínas que se ligam a um alvo específico no corpo.

O alvo de adalimumab é uma proteína denominada fator de necrose tumoral (TNFα), que está envolvida no sistema imunitário (defesa) e está presente em níveis aumentados nas doenças inflamatórias acima mencionadas. Ao ligar-se ao TNFα, Yuflyma diminui o processo inflamatório destas doenças.

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações.

Yuflyma é usado no tratamento da artrite reumatoide moderada a grave em adultos. É possível que tenha sido previamente tratado com outros medicamentos modificadores da doença, como metotrexato. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

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

Yuflyma pode retardar a lesão das articulações causada pela doença inflamatória e pode ajudá-las a moverem-se mais livremente.

O seu médico irá decidir se Yuflyma pode ser usado com metotrexato ou isoladamente.

Artrite idiopática juvenil poliarticular

A artrite idiopática juvenil poliarticular é uma doença inflamatória das articulações.

Yuflyma é usado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular em doentes a partir dos 2 anos de idade. É possível que tenha sido previamente tratado com outros medicamentos modificadores da doença, como metotrexato. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

O seu médico irá decidir se Yuflyma pode ser usado com metotrexato ou isoladamente.

Artrite relacionada com entesite

A artrite relacionada com entesite é uma doença inflamatória das articulações e dos locais onde os tendões se ligam ao osso.

Yuflyma é usado no tratamento da artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 6 anos de idade. É possível que tenha sido previamente tratado com outros medicamentos modificadores da doença, como metotrexato. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

Espondilartrite axial e Espondilite anquilosante sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante

A Espondilartrite axial e a Espondilite anquilosante sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante são doenças inflamatórias da coluna vertebral.

Yuflyma é utilizado para tratar a espondilartrite axial e a espondilite anquilosante graves sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante em adultos. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

Artrite psoriática

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

Yuflyma é usado no tratamento da artrite psoriática em adultos. Yuflyma pode retardar a lesão das articulações causada pela doença e pode ajudá-las a moverem-se mais livremente. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

Psoríase em placas

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

Yuflyma é usado no tratamento
- da psoríase crónica em placas moderada a grave em adultos e
- da psoríase crónica em placas grave em crianças e adolescentes com idades entre os 4 e os 17 anos de idade, para os quais o tratamento tópico e fototerapias não resultaram ou são inadequados.

Hidradenite supurativa

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

Yuflyma é usado no tratamento
- da hidradenite supurativa moderada a grave em adultos e
- e em adolescentes entre os 12 e os 17 anos.

Yuflyma pode reduzir o número de nódulos e abcessos existentes, bem como a dor frequentemente associada à doença. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

Doença de Crohn

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do aparelho digestivo. Yuflyma é usado no tratamento
- da doença de Crohn moderada a grave em adultos e
- e crianças e adolescentes dos 6 aos 17 anos de idade.

Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

Colite ulcerosa

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória do intestino grosso.

Yuflyma é usado no tratamento da
- colite ulcerosa moderada a grave em adultos e
- colite ulcerosa moderada a grave em crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos.

Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

Uveíte não infecciosa

A uveíte não infecciosa é uma doença inflamatória que afeta diferentes partes do olho. Yuflyma é usado no tratamento
- da uveíte não infecciosa com inflamação, afetando a parte de trás do olho
- da uveíte não infecciosa, crónica, com inflamação, afetando a parte da frente do olho, em crianças a partir dos 2 anos de idade.

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

Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Yuflyma

Não utilize Yuflyma:

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

- Se tem tuberculose ativa ou outras infeções graves (ver "Advertências e precauções"). Deve contactar o seu médico se tiver sintomas de infeção, tais como febre, feridas, sensação de cansaço, problemas dentários.

- Se tem insuficiência cardíaca moderada a grave. É importante que informe o seu médico se tem ou se teve alterações cardíacas graves (ver "Advertências e precauções").

Advertências e precauções

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

Reações alérgicas

- Se tiver reações alérgicas com sintomas, tais como dificuldade em respirar, respiração ofegante, tonturas, inchaço ou pele irritada, interrompa a administração de Yuflyma 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 crónica ou uma infeção em qualquer parte do seu corpo (por exemplo, úlcera da perna) informe o seu médico antes de iniciar o tratamento com Yuflyma. Se tiver quaisquer dúvidas, deve contactar o seu médico.

- Pode contrair mais facilmente infeções enquanto estiver a ser tratado com Yuflyma. Este risco pode aumentar se a sua função pulmonar estiver diminuída. Estas infeções podem ser graves e incluem:
  - tuberculose
  - infeções causadas por vírus, fungos, parasitas ou bactérias
  - infeção grave no sangue (sepsia)

  Em casos raros, estas infeções podem pôr a vida em risco. Deve informar o seu médico se tiver sintomas, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Yuflyma.

- Informe o seu médico se reside ou viaja em regiões nas quais as infeções fúngicas (tais como histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose) são endémicas.

- Informe o seu médico se tem antecedentes de infeções recorrentes ou quaisquer outros problemas que aumentem o risco de infeções.

- Se tem mais de 65 anos, pode estar mais suscetível a infeções enquanto estiver a ser tratado com Yuflyma. Em conjunto com o seu médico, deve tomar especial atenção a sinais de infeção

enquanto estiver a ser tratado com Yuflyma. É importante informar o seu médico se tiver sintomas de infeções, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários.

Tuberculose

- É muito importante que informe o seu médico se já sofreu de tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém com esta doença. Se tem tuberculose ativa, não utilize Yuflyma.
  - Uma vez que foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com Yuflyma, o seu médico irá avaliá-lo para despiste de sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar a terapêutica com Yuflyma. Esta avaliação irá incluir uma história clinica pormenorizada e exames de despiste 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.**
  - A tuberculose pode vir a manifestar-se durante o tratamento, ainda que tenha efetuado tratamento de profilaxia da tuberculose.
  - Se surgirem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, fraqueza, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico.

Hepatite B

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

Intervenção cirúrgica ou dentária

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

Doença desmielinizante

- Se sofre 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 Yuflyma. 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.

Vacinação

- Certas vacinas podem causar infeções e não devem ser administradas em conjunto com Yuflyma.
  - Contacte o seu médico antes de receber qualquer vacina.
  - Recomenda-se que as crianças, antes de iniciarem o tratamento com Yuflyma, se possível, recebam todas as vacinas, de acordo com o atual plano de vacinação nacional.
  - Se recebeu Yuflyma durante a gravidez, o seu bebé pode ter um risco superior de ter tais infeções até, aproximadamente, cinco meses após a última dose de Yuflyma que recebeu durante a gravidez. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Yuflyma durante a sua gravidez, para que estes possam decidir quando pode ser dada qualquer vacina ao seu bebé.

Insuficiência cardíaca

- Se sofre de insuficiência cardíaca ligeira e está a ser tratado com Yuflyma, o estado da sua insuficiência cardíaca deve ser controlado cuidadosamente pelo seu médico. É muito importante que informe o seu médico se sofre ou já sofreu de problemas cardíacos graves. 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. O seu médico irá decidir se pode utilizar Yuflyma.

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. O seu médico pode decidir suspender o tratamento. Caso verifique febre que se mantenha, tiver nódoas negras ou perdas de sangue muito facilmente ou se apresentar um aspeto muito pálido, informe imediatamente o seu médico.

Cancro

- Têm ocorrido, em casos muito raros, certos tipos de cancro em crianças e adultos doentes tratados com Yuflyma ou com outros antagonistas-TNF.

Doentes com artrite reumatoide muito grave que tenham doença prolongada podem ter um maior risco médio de aparecimento de linfoma (um cancro que afeta o sistema linfático) e leucemia (um cancro que afeta o sangue e medula óssea).

- Se toma Yuflyma o risco de ter linfoma, leucemia, ou outro tipo de cancro pode aumentar. Em raras ocasiões, em doentes tratados com Yuflyma, foi notificado um tipo de linfoma pouco frequente e grave. Alguns destes doentes foram também tratados com azatioprina ou 6-mercaptopurina.
- Diga ao seu médico se está a tomar azatioprina ou 6-mercaptopurina com Yuflyma.
- Foram observados casos de neoplasias cutâneas não melanomas em doentes tratados com Yuflyma.
- Se aparecerem novas lesões de pele durante ou depois do tratamento, ou se existirem alterações no aspeto de lesões existentes, informe o seu médico.

- Existem casos de cancros, para além de linfoma, em doentes com um tipo específico de doença pulmonar denominada Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) tratados com outros antagonistas-TNF. Se tem DPOC, ou se fuma muito, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com um bloqueador-TNF é apropriado para si.

Doença autoimune

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

Crianças e adolescentes

- Vacinação: se possível, antes de iniciar Yuflyma, a sua criança deve ter todas as vacinas atualizadas.

Outros medicamentos e Yuflyma

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Devido ao risco aumentado de infeções graves, não deve tomar Yuflyma com medicamentos contendo as substâncias ativas seguintes:

- anacinra
- abatacept.

Yuflyma pode ser utilizado em conjunto com:
- metotrexato
- certos medicamentos anti-reumatismais 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).

Se tiver qualquer dúvida, pergunte ao seu médico.

Gravidez e amamentação

- Deverá considerar a utilização de um método contracetivo adequado para evitar a gravidez e continuar a utilizá-lo durante, pelo menos, 5 meses após o último tratamento com Yuflyma.
- Se está grávida, se pensa que pode estar grávida ou se planeia engravidar, aconselhe-se com o seu médico antes de utilizar esta terapêutica.
- Yuflyma 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 Yuflyma durante a gravidez, em comparação com mães com a mesma doença que não receberam Yuflyma.
- Yuflyma pode ser utilizado durante a amamentação.
- Se durante a sua gravidez utilizar Yuflyma, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção.
- É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Yuflyma durante a sua gravidez antes que o seu bebé tome qualquer vacina. Para mais informação sobre vacinação, ver secção “Advertências e precauções”.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

YUFLYMA contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de que sódio (23 mg) por dose de 0,4 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

YUFLYMA contém polissorbato

Este medicamento contém 0,4 mg de polissorbato 80 (E433) em cada dose de 40 mg. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico caso tenha alguma alergia conhecida.

3. Como utilizar Yuflyma

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

As doses recomendadas de Yuflyma em cada uma das indicações aprovadas encontram-se na tabela abaixo. O seu médico pode prescrever uma dose diferente de Yuflyma de acordo com as suas necessidades.

Artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante ou espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	40 mg em semanas alternadas	Na artrite reumatoide, metotrexato continua a ser utilizado enquanto se usa Yuflyma. Se o seu médico considerar que metotrexato não é adequado, Yuflyma pode ser usado isoladamente. Se tem artrite reumatoide e não usar metotrexato conjuntamente com Yuflyma, o seu médico pode decidir administrar Yuflyma 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.

Artrite idiopática juvenil poliarticular		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Crianças, adolescentes e adultos 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 igual a 10 kg ou inferior a 30 kg	20 mg em semanas alternadas	Não aplicável

Artrite relacionada com entesite		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
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 igual a 15 kg ou inferior a 30 kg	20 mg em semanas alternadas	Não aplicável

Psoríase em placas		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	Uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial.	Se tiver uma resposta inadequada, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.
Crianças e adolescentes entre os 4 e os 17 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg	Dose inicial de 40 mg, seguida de 40 mg uma semana depois. Depois disso, a dose habitual é 40 mg em semanas alternadas.	Não aplicável
Crianças e adolescentes entre os 4 e os 17 anos de idade com peso igual a 15 kg ou inferior a 30 kg	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.	Não aplicável

Hidradenite supurativa		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	A dose inicial é de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia, em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) duas semanas depois. Após mais duas semanas, continuar com uma dose de 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas, conforme prescrito pelo seu médico.	É recomendável que use um antissético de lavagem diária nas áreas afetadas.
Adolescentes entre os 12 e os 17 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg	Uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana depois.	Se tiver uma resposta inadequada com Yuflyma 40 mg em semanas alternadas, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas. É recomendável que use um antissético de lavagem diária nas áreas afetadas.

Doença de Crohn		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Crianças, adolescentes e adultos a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 40 kg	Uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg duas semanas depois. Nos casos onde é necessária uma resposta mais rápida, o médico pode prescrever uma dose inicial de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos) seguida de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) duas semanas mais tarde. Depois disso, a dose habitual é 40 mg em semanas alternadas.	O seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.
Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade com peso inferior a 40 kg	Uma dose inicial de 40 mg, seguida de 20 mg duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o seu médico pode prescrever uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é 20 mg em semanas alternadas.	O seu médico pode aumentar a frequência da dose para 20 mg por semana.

Colite ulcerosa		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	A dose inicial é de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia, em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) duas semanas depois. Depois disso, a dose habitual é 40 mg em semanas alternadas.	O seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.

Colite ulcerosa		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso inferior a 40 kg	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.	Deve continuar a tomar a sua dose habitual de Yuflyma, mesmo após completar 18 anos de idade.
Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 40 kg	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.	Deve continuar a tomar a sua dose habitual de Yuflyma, mesmo após completar 18 anos de idade.

Uveíte não infecciosa		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	Uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial.	Pode continuar a utilizar corticosteroides ou outros medicamentos que influenciam o sistema imunitário enquanto se usa Yuflyma. Yuflyma pode ser usado isoladamente.
Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso inferior a 30 kg	20 mg em semanas alternadas	O seu médico pode prescrever uma dose inicial de 40 mg que pode ser administrada uma semana antes do início da dose habitual de 20 mg em semanas alternadas. Recomenda-se a utilização de Yuflyma em associação com 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 seu médico pode prescrever uma dose inicial de 80 mg que pode ser administrada uma semana antes do início da dose habitual de 40 mg em semanas alternadas. Recomenda-se a utilização de Yuflyma em associação com metotrexato.

Modo e via de administração

Yuflyma é administrado por injeção debaixo da pele (via subcutânea).

Instruções detalhadas sobre como administrar a injeção de Yuflyma estão indicadas na secção 7 "Instruções para utilização".

Se utilizar mais Yuflyma do que deveria

Se injetar acidentalmente Yuflyma mais frequentemente do que o prescrito, contacte o seu médico ou farmacêutico e informe-os de que utilizou mais do que devia. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Yuflyma

Caso se tenha esquecido de administrar uma injeção, administre a próxima dose de Yuflyma logo que se lembrar. Administre a dose seguinte conforme prescrito, como se não tivesse omitido a dose anterior.

Se parar de utilizar Yuflyma

A decisão de parar de utilizar Yuflyma deve ser avaliada com o seu médico. Os seus sintomas podem voltar se parar de utilizar Yuflyma.

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 requerer tratamento. Podem ocorrer efeitos indesejáveis, pelo menos, até 4 meses após a última injeção de Yuflyma.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas

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

Informe logo que possível o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas

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

Os sintomas descritos acima podem ser sinais dos efeitos indesejáveis descritos a seguir e que foram observados com Yuflyma.

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

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

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 orais (incluindo infeções dentárias e constipações)
- 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 neurológicas tais como prurido, comichão ou dormência
- enxaqueca
- compressão da raiz nervosa (incluindo dor lombar e dor nas pernas)
- alterações da visão
- inflamação dos olhos
- inflamação das pálpebras e inchaço dos olhos
- vertigem (sensação de tontura ou movimento)
- sensação de batimento cardíaco rápido
- tensão arterial alta
- vermelhidão
- hematoma (concentração de sangue fora dos vasos sanguíneos)
- tosse
- asma
- dificuldade em respirar
- hemorragia gastrointestinal
- dispepsia (indigestão, inchaço, azia)
- doença de refluxo
- síndrome de sicca (incluindo olhos e boca seca)
- comichão
- erupção da pele com comichão
- nódoas negras
- inflamação da pele (tais como eczema)
- unhas das mãos e dos pés quebradiças

- aumento de suor
- perda de cabelo
- início ou agravamento da psoríase
- espasmos musculares
- sangue na urina
- perturbações renais
- dor no peito
- edema (inchaço)
- febre
- redução nas plaquetas sanguíneas aumentando o risco de hemorragia ou de nódoas negras
- diminuição na cicatrização

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- infeções oportunistas (as quais incluem tuberculose e outras infeções que ocorrem quando a resistência à doença está diminuída)
- infeções neurológicas (incluindo meningite viral)
- infeções oculares
- infeções bacterianas
- diverticulite (inflamação e infeção do intestino grosso)
- cancro
- cancro que afeta o sistema linfático
- melanoma
- perturbações do sistema imunitário que podem afetar os pulmões, pele e gânglios linfáticos (apresentando-se mais frequentemente como sarcoidose)
- vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos)
- tremor (agitação)
- neuropatia (alteração dos nervos)
- AVC
- perda de audição, zumbido
- sensação de batimento irregular do coração tal como palpitações
- problemas no coração que podem causar falta de ar ou inchaço nos tornozelos
- ataque cardíaco
- quisto na parede de uma artéria maior, inflamação e coágulo de uma veia, bloqueio de um vaso sanguíneo
- doenças pulmonares causando falta de ar (incluindo inflamação)
- embolia pulmonar (bloqueio de uma artéria no pulmão)
- derrame pleural (acumulação anormal de líquido no espaço pleural)
- inflamação do pâncreas que causa dor grave no abdómen e costas
- dificuldade em engolir
- edema facial (inchaço da face)
- inflamação da vesícula, pedra na vesícula
- fígado gordo
- suores noturnos
- escaras
- colapso muscular anormal
- lúpus eritematoso sistémico (incluindo inflamação da pele, coração, pulmão, articulações e outros sistemas de órgãos)
- interrupções de 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 ocular e síndrome de Guillain-Barré 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 (buraco no intestino)
- hepatite
- reativação da hepatite B
- hepatite autoimune (inflamação do fígado causada pelo próprio sistema imunitário do corpo)
- vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos da pele)
- síndrome de Stevens-Johnson (sintomas iniciais incluindo indisposição, febre, dor de cabeça e erupção cutânea)
- edema facial (inchaço da face) associado a reações alérgicas
- eritema multiforme (erupção cutânea inflamatória)
- síndrome tipo lúpus
- angioedema (inchaço localizado da pele)
- reação cutânea liquenoide (erupção na pele vermelho-púrpura com comichão)

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

- linfoma hepatoesplénico de linfócitos T (um raro cancro de sangue que muitas vezes é fatal)
- carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro de pele)
- O sarcoma de Kaposi, um cancro raro relacionado com a infeção do vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente como lesões roxas na pele.
- insuficiência hepática
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção cutânea acompanhada de fraqueza muscular)
- Aumento de peso (para a maioria dos doentes, o aumento de peso foi pequeno)

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

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

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

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- contagem aumentada dos glóbulos brancos
- contagem diminuída das plaquetas
- aumento de ácido úrico no sangue
- contagem anormal de sódio no sangue
- contagem diminuída de cálcio no sangue
- contagem diminuída de fosfato no sangue
- nível de açúcar aumentado no sangue
- valores aumentados de desidrogenase láctica no sangue

- presença de autoanticorpos no sangue
- baixo teor de potássio no sangue

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- aumento de bilirrubina (análises de sangue ao fígado)

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

contagem diminuída de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico ou farmacêutico. Incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. 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 Yuflyma

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 na embalagem exterior para proteger da luz.

Conservação Alternativa:

Quando necessário (por exemplo, quando está a viajar), uma caneta pré-cheia de Yuflyma pode ser conservada até um período máximo de 31 dias, à temperatura ambiente (até 25 ° C) - certifique-se de que a protege da luz. Uma vez retirada do frigorífico para a temperatura ambiente, a caneta **tem de ser utilizada dentro de 31 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 Yuflyma

A substância ativa é adalimumab.
Os outros componentes são ácido acético, acetato de sódio trihidratado, glicina, polissorbato 80 (E433) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Yuflyma em caneta pré-cheia e conteúdo da embalagem

Yuflyma 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia é fornecido sob a forma de uma solução estéril contendo 40 mg de adalimumab dissolvido em 0,4 ml de solução.

A caneta pré-cheia de Yuflyma é um sistema de injeção de utilização única baseado em agulha descartável com funções automáticas. Contém uma janela de cada lado da caneta, através da qual se pode ver a solução de Yuflyma dentro da caneta.

A caneta pré-cheia de Yuflyma está disponível em embalagens que contêm 1, 2, 4 e 6 canetas pré-cheias. A embalagem de 1 caneta pré-cheia é fornecida com 2 compressas embebidas em álcool (1 sobresselente). Para as embalagens de 2, 4 e 6 canetas pré-cheias, cada caneta pré-cheia é fornecida com 1 compressa embebida em álcool.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Yuflyma pode estar disponível em seringa pré-cheia e/ou em caneta pré-cheia.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapeste
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

Fabricante

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
França

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Alemanha

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Alemanha

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Espanha

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tel: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Irlanda
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Este folheto foi revisto pela última vez em

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige
Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
contact_se@celltrionhc.com

Outras fontes de informação

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

7. Instruções para utilização

- As instruções a seguir indicadas explicam como se autoinjetar, por via subcutânea, utilizando Yuflyma em caneta pré-cheia. Leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo.

- O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico dar-lhe-á instruções sobre a técnica de autoinjeção.

- **Não tente** autoinjetar-se antes de estar certo de ter compreendido o modo de preparar e administrar a injeção.

- Após treino adequado, a injeção pode ser administrada pelo doente ou por outra pessoa, por exemplo, um familiar ou amigo.

- Use só uma caneta pré-cheia por injeção.

Caneta Pré-cheia de Yuflyma

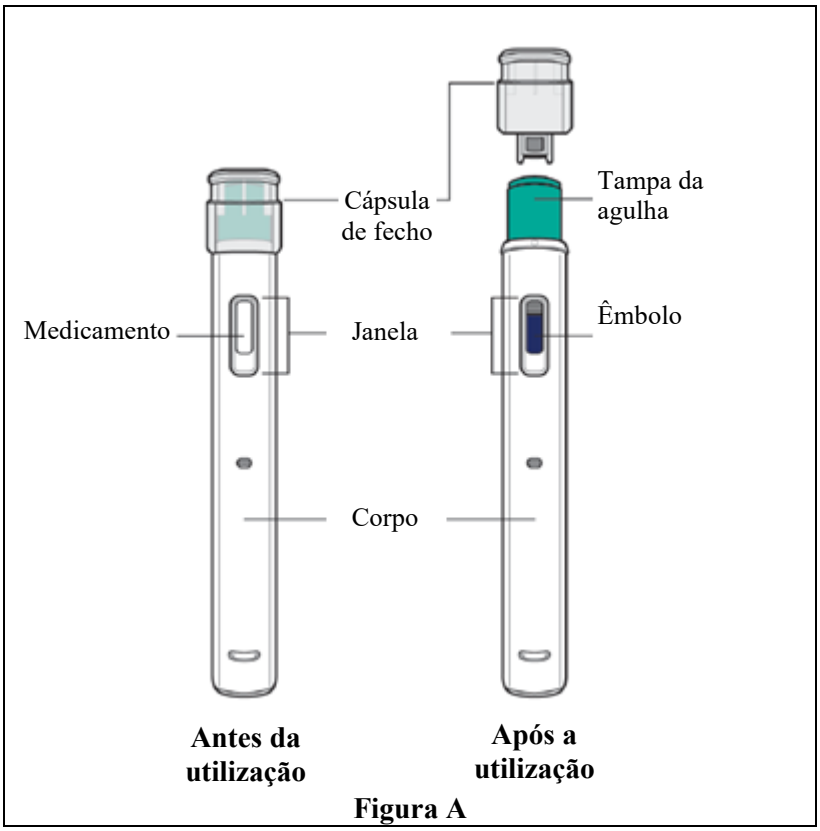


Figura A

Não utilize a caneta pré-cheia se:

- estiver rachada ou danificada
- o prazo de validade tiver sido ultrapassado.
- tenha caído sobre uma superfície dura.

Não remova a cápsula de fecho enquanto não estiver pronto para injetar. Manter o Yuflyma fora do alcance das crianças.

1. Reúna os materiais para a injeção

a. Prepare uma superfície plana limpa, como uma mesa ou um balcão, numa área com boa iluminação.
b. Remova 1 caneta pré-cheia da embalagem armazenada no frigorífico.
c. Certifique-se de que tem os seguintes materiais:
– Caneta pré-cheia
– 1 compressa embebida em álcool

Não incluído na embalagem:
– Gaze ou bola de algodão
– Penso adesivo
– Recipiente para objetos cortantes

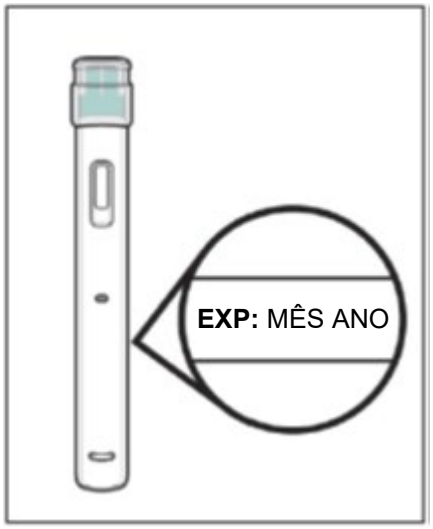


Figura B

2. Inspecione a Caneta pré-cheia

a. Certifique-se de que tem o medicamento (Yuflyma) e dosagem corretos.
b. Observe a caneta pré-cheia e certifique-se de que não está rachada nem danificada.
c. Verifique a data de validade no rótulo da caneta pré-cheia.

Não utilize a caneta pré-cheia se:
- estiver rachada ou danificada.
- a data de validade tiver sido ultrapassada.
- tenha caído sobre uma superfície dura.

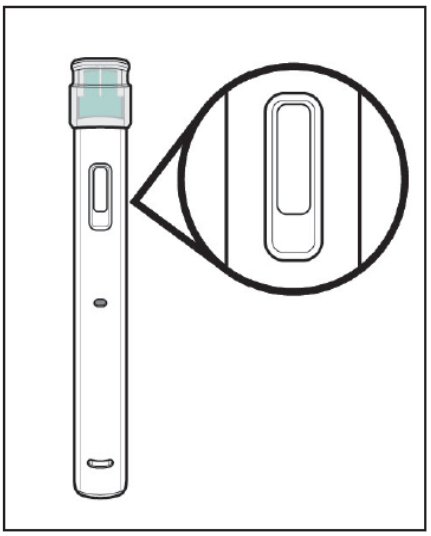


Figura C

3. Inspecione o medicamento.

a. Observe o medicamento através da janela e confirme se o líquido é transparente, sem cor ou castanho-pálido e sem partículas.

Não utilize a caneta pré-cheia se o líquido tiver
- alteração de cor (amarelo ou castanho-escuro), estiver turvo ou contiver partículas no mesmo.

- Pode ver bolhas de ar a sair do líquido. Isto é normal.

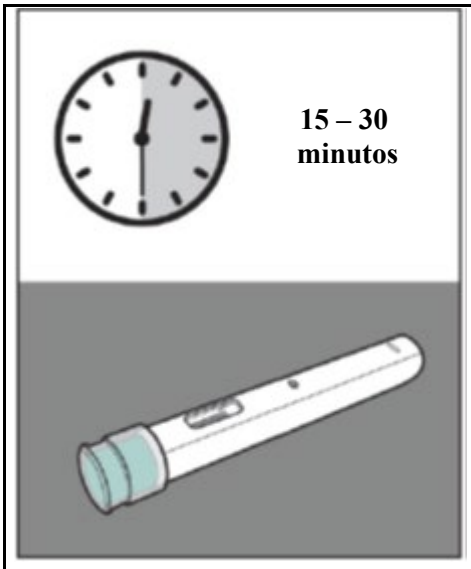


Figura D

4. Aguarde 15 a 30 minutos

a. Deixe a caneta pré-cheia à temperatura ambiente durante 15 a 30 minutos para permitir que aqueça.

- **Não** aqueça a caneta pré-cheia com fontes de calor como água quente ou um micro-ondas.

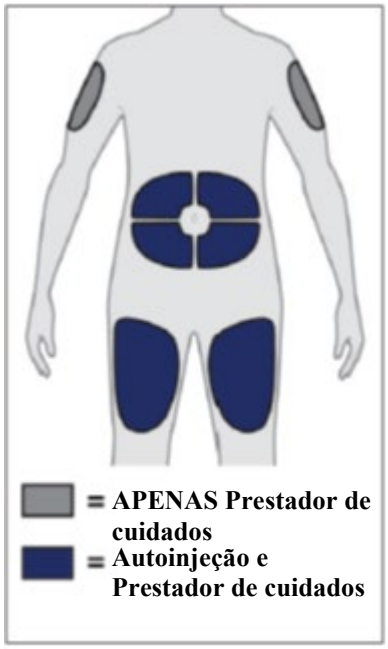


Figura E

5. Escolha um local de injeção adequado

a. Pode injetar:
- no cimo da coxa.
- no abdómen, exceto nos 5 cm à volta do umbigo.
- na área exterior da parte superior do braço (APENAS se for um prestador de cuidados)

- **Não** injete na pele que esteja num raio de 5 cm do seu umbigo ou que esteja vermelha, sensível, danificada, ferida ou cicatrizada.
- Se tiver psoríase, não injete diretamente na pele levantada, grossa, vermelha ou escamosa ou em lesões na pele.
- **Não** injete através da roupa.

b. Mude o local da injeção sempre que administrar uma injeção. O novo local de injeção deve ter, pelo menos, 3 cm de distância do local da injeção anterior.

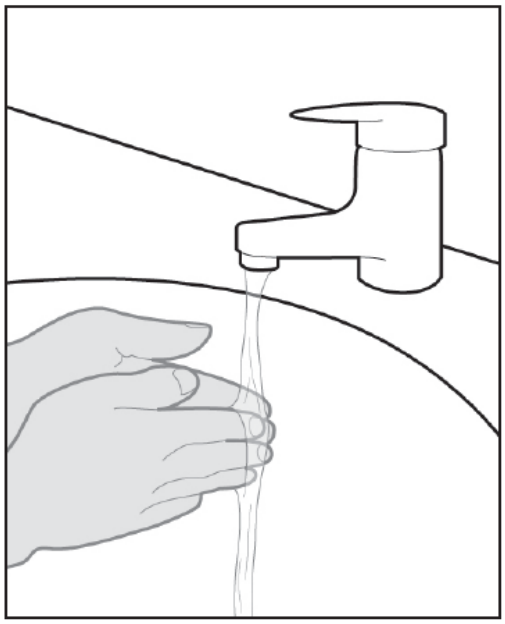


Figura F

6. Lave cuidadosamente as mãos

a. Lave as mãos com água e sabão e seque-as cuidadosamente.

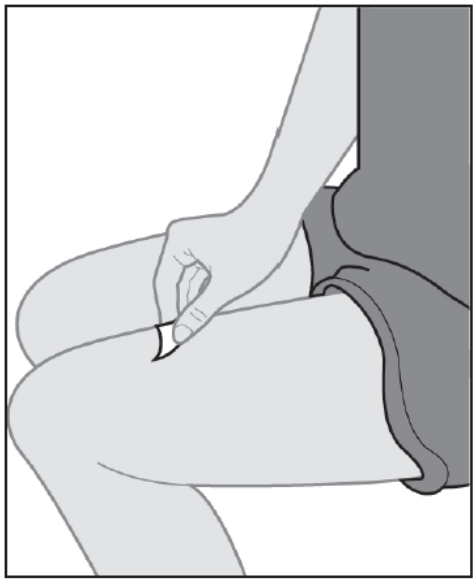


Figura G

7. Limpe o local da injeção

a. Limpe o local da injeção com uma compressa embebida em álcool com um movimento circular

b. Deixe a pele secar antes de injetar.

- **Não** sopre nem toque no local da injeção novamente antes de administrar a injeção.

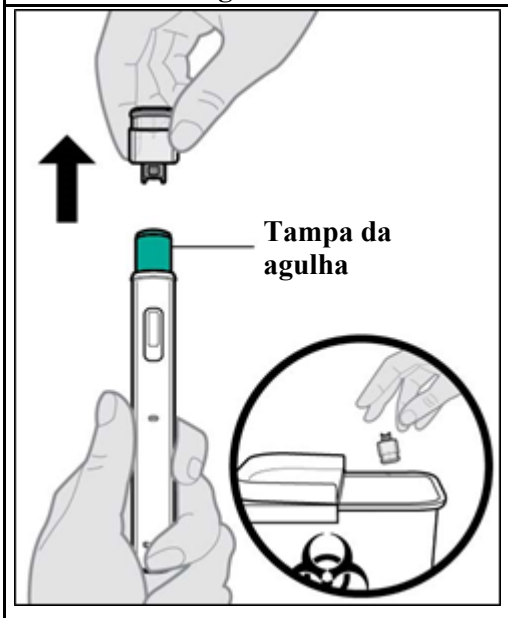


Figura H

8. Remova a cápsula de fecho

a. Segure na caneta pré-cheia pelo corpo injector com a cápsula de fecho na parte superior com uma mão. Retire lentamente a cápsula de fecho com a outra mão.

- **Não** remova a cápsula de fecho enquanto não estiver pronto para injetar.
- **Não** toque na agulha nem na tampa da agulha. Se o fizer, pode resultar numa lesão com a agulha.
- **Não volte** a colocar a cápsula de fecho na caneta pré-cheia. Elimine a cápsula de fecho imediatamente no recipiente para objetos cortantes.
- É normal observar-se algumas gotas de solução na agulha.

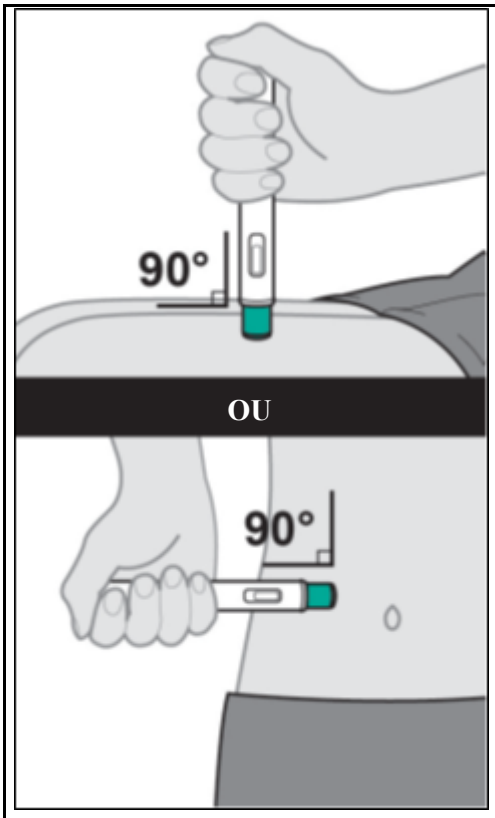


Figura I

9. Coloque a caneta pré-cheia no local da injeção.

a. Segure na caneta pré-cheia de forma a ver a janela.
b. Sem dobrar nem esticar a pele, coloque a caneta pré-cheia sobre o local da injeção a um ângulo de 90 graus.

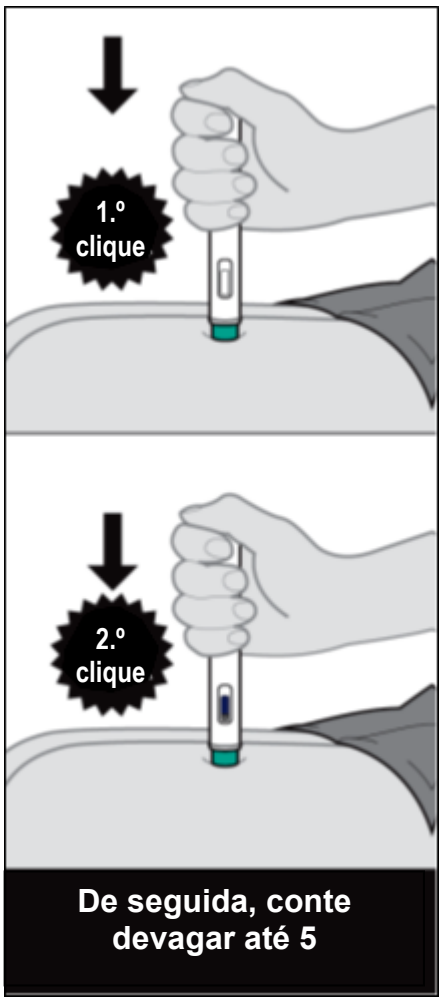


Figura J

10. Administre a injeção

a. Pressione a caneta pré-cheia **firmemente** contra a pele. Quando a injeção começar, ouvirá o 1.º "clique" alto e o êmbolo azul começará a encher a janela.

b. Continue a pressionar a caneta pré-cheia firmemente contra a pele e ouça o 2.º "clique" alto.

c. Após ouvir o 2.º "clique" alto, continue a pressionar a caneta pré-cheia firmemente contra a pele e conte lentamente até 5 para se certificar de que injetou a dose completa.

- **Não** altere a posição da caneta pré-cheia após a injeção ter começado.

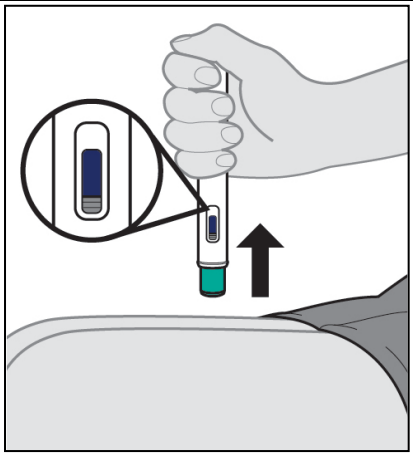


Figura K

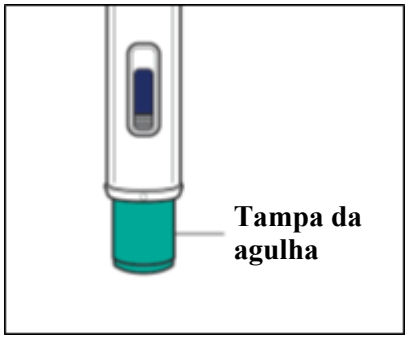


Figura L

11. Remova a Caneta pré-cheia a partir do local de injeção e trate o local da injeção

a. Observe a caneta pré-cheia e certifique-se de que o êmbolo azul com a parte superior cinzenta está a encher completamente a janela.

b. Remova a caneta pré-cheia da pele.

- Após remover a caneta pré-cheia do local da injeção, a agulha será automaticamente coberta. **Não** volte a colocar a cápsula de fecho na caneta.

- Se a janela ainda não estiver completamente azul ou se o medicamento ainda estiver a ser injetado, significa que não recebeu uma dose completa. Telefone imediatamente para o prestador de cuidados de saúde.

c. Trate o local da injeção ao premir suavemente, sem friccionar, uma bola de algodão ou gaze no local e aplique um penso adesivo, se necessário. Pode ocorrer uma pequena hemorragia.

- **Não** volte a utilizar a caneta pré-cheia.
- **Não** friccione o local da injeção.

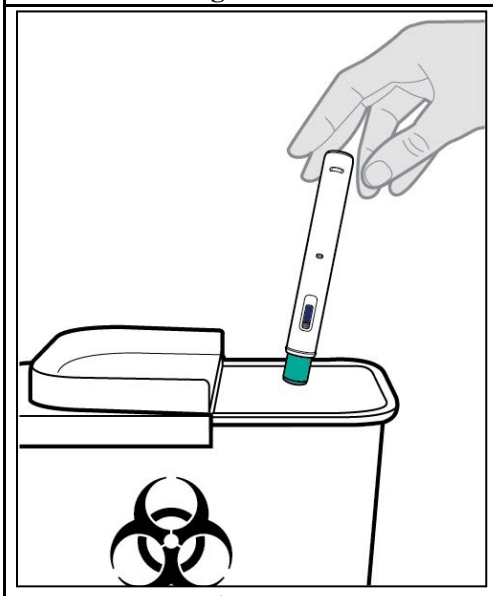


Figura M

12. Elimine a Caneta pré-cheia

a. Elimine a caneta pré-cheia usada num recipiente para objetos cortantes especial, de acordo com as instruções dadas pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

b. A compressa embebida em álcool e a embalagem podem ser colocadas no lixo doméstico.

- Mantenha sempre a caneta pré-cheia e o recipiente para objetos cortantes especial fora da vista e do alcance das crianças.

Folheto informativo: Informação para o doente

Yuflyma 80 mg solução injetável em seringa pré-cheia
adalimumab

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 Yuflyma. Mantenha o **Cartão de Segurança do Doente** consigo durante o tratamento e nos 4 meses após a sua última injeção de Yuflyma.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

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

1. O que é Yuflyma e para que é utilizado

O Yuflyma contém a substância ativa adalimumab, um medicamento que atua no sistema imunitário (defesa) do seu corpo.

Yuflyma é usado no tratamento das doenças inflamatórias seguintes:
- Artrite reumatoide
- Psoríase em placas
- Hidradenite supurativa
- Doença de Crohn
- Colite ulcerosa
- Uveíte não infeciosa

A substância ativa de Yuflyma, adalimumab, é um anticorpo monoclonal humano. Os anticorpos monoclonais são proteínas que se ligam a um alvo específico no corpo.

O alvo de adalimumab é uma proteína denominada fator de necrose tumoral (TNFα), que está envolvida no sistema imunitário (defesa) e está presente em níveis aumentados nas doenças inflamatórias acima mencionadas. Ao ligar-se ao TNFα, Yuflyma diminui o processo inflamatório destas doenças.

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações.

Yuflyma é usado no tratamento da artrite reumatoide moderada a grave em adultos. É possível que tenha sido previamente tratado com outros medicamentos modificadores da doença, como metotrexato. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

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

Yuflyma pode retardar a lesão das articulações causada pela doença inflamatória e pode ajudá-las a moverem-se mais livremente.

O seu médico irá decidir se Yuflyma pode ser usado com metotrexato ou isoladamente.

Psoríase em placas

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

Yuflyma é usado no tratamento da psoríase crónica em placas moderada a grave em adultos.

Hidradenite supurativa

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

Yuflyma é usado no tratamento da
- hidradenite supurativa moderada a grave em adultos e
- hidradenite supurativa moderada a grave em adolescentes entre os 12 e os 17 anos.

Yuflyma pode reduzir o número de nódulos e abcessos existentes, bem como a dor frequentemente associada à doença. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

Doença de Crohn

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do aparelho digestivo. Yuflyma é usado no tratamento da
- doença de Crohn moderada a grave em adultos e
- doença de Crohn moderada a grave em crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos.

Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

Colite ulcerosa

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória do intestino grosso.

Yuflyma é usado no tratamento da
- colite ulcerosa moderada a grave em adultos e
- colite ulcerosa moderada a grave em crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos.

Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

Uveíte não infeciosa

A uveíte não infeciosa é uma doença inflamatória que afeta diferentes partes do olho. Yuflyma é usado no tratamento da

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

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

Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Yuflyma

Não utilize Yuflyma:

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

- Se tem tuberculose ativa ou outras infeções graves (ver "Advertências e precauções"). Deve contactar o seu médico se tiver sintomas de infeção, tais como febre, feridas, sensação de cansaço, problemas dentários.

- Se tem insuficiência cardíaca moderada a grave. É importante que informe o seu médico se tem ou se teve alterações cardíacas graves (ver "Advertências e precauções").

Advertências e precauções

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

<u>Reações alérgicas</u>

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

<u>Infeções</u>

- Se tiver uma infeção, incluindo uma infeção crónica ou uma infeção em qualquer parte do seu corpo (por exemplo, úlcera da perna) informe o seu médico antes de iniciar o tratamento com Yuflyma. Se tiver quaisquer dúvidas, deve contactar o seu médico.

- Pode contrair mais facilmente infeções enquanto estiver a ser tratado com Yuflyma. Este risco pode aumentar se a sua função pulmonar estiver diminuída. Estas infeções podem ser graves e incluem:
  - tuberculose
  - infeções causadas por vírus, fungos, parasitas ou bactérias
  - infeção grave no sangue (sepsia)

  Em casos raros, estas infeções podem pôr a vida em risco. Deve informar o seu médico se tiver sintomas, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Yuflyma.

- Informe o seu médico se reside ou viaja em regiões nas quais as infeções fúngicas (tais como histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose) são endémicas.

- Informe o seu médico se tem antecedentes de infeções recorrentes ou quaisquer outros problemas que aumentem o risco de infeções.

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

Tuberculose

- É muito importante que informe o seu médico se já sofreu de tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém com esta doença. Se tem tuberculose ativa, não utilize Yuflyma.
    - Uma vez que foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com Yuflyma, o seu médico irá avaliá-lo para despiste de sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar a terapêutica com Yuflyma. Esta avaliação irá incluir uma história clinica pormenorizada e exames de despiste 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.**
    - A tuberculose pode vir a manifestar-se durante o tratamento, ainda que tenha efetuado tratamento de profilaxia da tuberculose.
    - Se surgirem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, fraqueza, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico.

Hepatite B

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

Intervenção cirúrgica ou dentária

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

Doença desmielinizante

- Se sofre 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 Yuflyma. 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.

Vacinação

- Certas vacinas podem causar infeções e não devem ser administradas em conjunto com Yuflyma.

    - Contacte o seu médico antes de receber qualquer vacina.
    - Recomenda-se que as crianças, antes de iniciarem o tratamento com Yuflyma, se possível, recebam todas as vacinas, de acordo com o atual plano de vacinação nacional.

- Se recebeu Yuflyma durante a gravidez, o seu bebé pode ter um risco superior de ter tais infeções até, aproximadamente, cinco meses após a última dose de Yuflyma que recebeu durante a gravidez. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Yuflyma durante a sua gravidez, para que estes possam decidir quando pode ser dada qualquer vacina ao seu bebé.

Insuficiência cardíaca

- Se sofre de insuficiência cardíaca ligeira e está a ser tratado com Yuflyma, o estado da sua insuficiência cardíaca deve ser controlado cuidadosamente pelo seu médico. É muito importante que informe o seu médico se sofre ou já sofreu de problemas cardíacos graves. 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. O seu médico irá decidir se pode utilizar Yuflyma.

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. O seu médico pode decidir suspender o tratamento. Caso verifique febre que se mantenha, tiver nódoas negras ou perdas de sangue muito facilmente ou se apresentar um aspeto muito pálido, informe imediatamente o seu médico.

Cancro

- Têm ocorrido, em casos muito raros, certos tipos de cancro em crianças e adultos doentes tratados com Yuflyma ou com outros antagonistas-TNF.

    - Doentes com artrite reumatoide muito grave que tenham doença prolongada podem ter um maior risco médio de aparecimento de linfoma (um cancro que afeta o sistema linfático) e leucemia (um cancro que afeta o sangue e medula óssea).
    - Se toma Yuflyma, o risco de ter linfoma, leucemia, ou outro tipo de cancro pode aumentar. Em raras ocasiões, em doentes tratados com Yuflyma, foi notificado um tipo de linfoma pouco frequente e grave. Alguns destes doentes foram também tratados com azatioprina ou 6-mercaptopurina.
    - Diga ao seu médico se está a tomar azatioprina ou 6-mercaptopurina com Yuflyma.
    - Foram observados casos de neoplasias cutâneas não melanomas em doentes tratados com Yuflyma.
    - Se aparecerem novas lesões de pele durante ou depois do tratamento, ou se existirem alterações no aspeto de lesões existentes, informe o seu médico.

- Existem casos de cancros, para além de linfoma, em doentes com um tipo específico de doença pulmonar denominada Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) tratados com outros antagonistas-TNF. Se tem DPOC, ou se fuma muito, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com um bloqueador-TNF é apropriado para si.

Doença autoimune

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

Crianças e adolescentes

- Vacinação: se possível, antes de iniciar Yuflyma, a sua criança deve ter todas as vacinas atualizadas.

Outros medicamentos e Yuflyma

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Devido ao risco aumentado de infeções graves, não deve tomar Yuflyma com medicamentos contendo as substâncias ativas seguintes:

- anacinra
- abatacept.

Yuflyma pode ser utilizado em conjunto com:
- metotrexato
- certos medicamentos anti-reumatismais 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).

Se tiver qualquer dúvida, pergunte ao seu médico.

Gravidez e amamentação

- Deverá considerar a utilização de um método contracetivo adequado para evitar a gravidez e continuar a utilizá-lo durante, pelo menos, 5 meses após o último tratamento com Yuflyma.
- Se está grávida, se pensa que pode estar grávida ou se planeia engravidar, aconselhe-se com o seu médico antes de utilizar esta terapêutica.
- Yuflyma 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 Yuflyma durante a gravidez, em comparação com mães com a mesma doença que não receberam Yuflyma.
- Yuflyma pode ser utilizado durante a amamentação.
- Se durante a sua gravidez utilizar Yuflyma, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção.
- É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Yuflyma durante a sua gravidez antes que o seu bebé tome qualquer vacina. Para mais informação sobre vacinação, ver secção “Advertências e precauções”.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

YUFLYMA contém sódio

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

YUFLYMA contém polissorbato

Este medicamento contém 0,8 mg de polissorbato 80 (E433) em cada dose de 80 mg. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico caso tenha alguma alergia conhecida.

3. Como utilizar Yuflyma

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

As doses recomendadas de Yuflyma em cada uma das indicações aprovadas encontram-se na tabela abaixo. O seu médico pode prescrever uma dose diferente de Yuflyma de acordo com as suas necessidades.

Artrite reumatoide		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	40 mg em semanas alternadas	Na artrite reumatoide, metotrexato continua a ser utilizado enquanto se usa Yuflyma. Se o seu médico considerar que metotrexato não é adequado, Yuflyma pode ser usado isoladamente. Se tem artrite reumatoide e não usar metotrexato conjuntamente com Yuflyma, o seu médico pode decidir administrar Yuflyma 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.

Psoríase em placas		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	Uma dose inicial de 80 mg (uma injeção de 80 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial.	Se tiver uma resposta inadequada, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.

Hidradenite supurativa		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	A dose inicial é de 160 mg (duas injeções de 80 mg num dia ou uma injeção de 80 mg por dia, em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg (uma injeções de 80 mg num dia) duas semanas depois. Após mais duas semanas, continuar com uma dose de 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas, conforme prescrito pelo seu médico.	É recomendável que use um antisséptico de lavagem diária nas áreas afetadas.
Adolescentes entre os 12 e os 17 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg	Uma dose inicial de 80 mg (uma injeção de 80 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana depois.	Se tiver uma resposta inadequada com Yuflyma 40 mg em semanas alternadas, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas. É recomendável que use um antisséptico de lavagem diária nas áreas afetadas.

Doença de Crohn		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Crianças, adolescentes e adultos a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 40 kg	Uma dose inicial de 80 mg (uma injeção de 80 mg num dia), seguida de 40 mg duas semanas depois. Nos casos onde é necessária uma resposta mais rápida, o médico pode prescrever uma dose inicial de 160 mg (duas injeções de 80 mg num dia ou uma injeção de 80 mg por dia em dois dias consecutivos) seguida de 80 mg (uma injeção de 80 mg num dia) duas semanas mais tarde. Depois disso, a dose habitual é 40 mg em semanas alternadas.	O seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.

Doença de Crohn		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade com peso inferior a 40 kg	Uma dose inicial de 40 mg, seguida de 20 mg duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o seu médico pode prescrever uma dose inicial de 80 mg (uma injeção de 80 mg), seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é 20 mg em semanas alternadas.	O seu médico pode aumentar a frequência da dose para 20 mg por semana.

Colite ulcerosa		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	A dose inicial é de 160 mg (duas injeções de 80 mg num dia ou uma injeção de 80 mg por dia, em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg (uma injeçõ de 80 mg num dia) duas semanas depois. Depois disso, a dose habitual é 40 mg em semanas alternadas.	O seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.
Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso inferior a 40 kg	Uma dose inicial de 80 mg (uma injeção de 80 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.	Deve continuar a tomar a sua dose habitual de Yuflyma, mesmo após completar 18 anos de idade.
Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 40 kg	Uma dose inicial de 160 mg (duas injeções de 80 mg num dia ou uma injeção de 80 mg por dia, em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg (uma injeção de 80 mg num dia) duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é de 80 mg em semanas alternadas.	Deve continuar a tomar a sua dose habitual de Yuflyma, mesmo após completar 18 anos de idade.

Uveíte não infeciosa		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	Uma dose inicial de 80 mg (uma injeção de 80 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial.	Pode continuar a utilizar corticosteroides ou outros medicamentos que influenciam o sistema imunitário enquanto se usa Yuflyma. Yuflyma pode ser usado isoladamente.
Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso inferior a 30 kg	20 mg em semanas alternadas	O seu médico pode prescrever uma dose inicial de 40 mg que pode ser administrada uma semana antes do início da dose habitual de 20 mg em semanas alternadas. Recomenda-se a utilização de Yuflyma em associação com 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 seu médico pode prescrever uma dose inicial de 80 mg que pode ser administrada uma semana antes do início da dose habitual de 40 mg em semanas alternadas. Recomenda-se a utilização de Yuflyma em associação com metotrexato.

Modo e via de administração

Yuflyma é administrado por injeção debaixo da pele (via subcutânea).

Instruções detalhadas sobre como administrar a injeção de Yuflyma estão indicadas na secção 7 "Instruções para utilização".

Se utilizar mais Yuflyma do que deveria

Se injetar acidentalmente Yuflyma mais frequentemente do que o prescrito, contacte o seu médico ou farmacêutico e informe-os de que utilizou mais do que devia. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Yuflyma

Caso se tenha esquecido de administrar uma injeção, administre a próxima dose de Yuflyma logo que se lembrar. Administre a dose seguinte conforme prescrito, como se não tivesse omitido a dose anterior.

Se parar de utilizar Yuflyma

A decisão de parar de utilizar Yuflyma deve ser avaliada com o seu médico. Os seus sintomas podem voltar se parar de utilizar Yuflyma.

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 requerer tratamento. Podem ocorrer efeitos indesejáveis, pelo menos, até 4 meses após a última injeção de Yuflyma.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas

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

Informe logo que possível o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas

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

Os sintomas descritos acima podem ser sinais dos efeitos indesejáveis descritos a seguir e que foram observados com Yuflyma.

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

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

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 orais (incluindo infeções dentárias e constipações)
- 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 neurológicas, tais como prurido, comichão ou dormência
- enxaqueca
- compressão da raiz nervosa (incluindo dor lombar e dor nas pernas)
- alterações da visão
- inflamação dos olhos
- inflamação das pálpebras e inchaço dos olhos
- vertigem (sensação de tontura ou movimento)
- sensação de batimento cardíaco rápido
- tensão arterial alta
- vermelhidão
- hematoma (concentração de sangue fora dos vasos sanguíneos)
- tosse
- asma
- dificuldade em respirar
- hemorragia gastrointestinal
- dispepsia (indigestão, inchaço, azia)
- doença de refluxo
- síndrome de sicca (incluindo olhos e boca seca)
- comichão
- erupção da pele com comichão
- nódoas negras
- inflamação da pele (tais como eczema)
- unhas das mãos e dos pés quebradiças
- aumento de suor
- perda de cabelo
- início ou agravamento da psoríase
- espasmos musculares
- sangue na urina
- perturbações renais
- dor no peito
- edema (inchaço)
- febre
- redução nas plaquetas sanguíneas aumentando o risco de hemorragia ou de nódoas negras
- diminuição na cicatrização

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- infeções oportunistas (as quais incluem tuberculose e outras infeções que ocorrem quando a resistência à doença está diminuída)
- infeções neurológicas (incluindo meningite viral)
- infeções oculares
- infeções bacterianas
- diverticulite (inflamação e infeção do intestino grosso)
- cancro
- cancro que afeta o sistema linfático
- melanoma
- perturbações do sistema imunitário que podem afetar os pulmões, pele e gânglios linfáticos (apresentando-se mais frequentemente como sarcoidose)
- vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos)
- tremor (agitação)
- neuropatia (alteração dos nervos)

- AVC
- perda de audição, zumbido
- sensação de batimento irregular do coração tal como palpitações
- problemas no coração que podem causar falta de ar ou inchaço nos tornozelos
- ataque cardíaco
- quisto na parede de uma artéria maior, inflamação e coágulo de uma veia, bloqueio de um vaso sanguíneo
- doenças pulmonares causando falta de ar (incluindo inflamação)
- embolia pulmonar (bloqueio de uma artéria no pulmão)
- derrame pleural (acumulação anormal de líquido no espaço pleural)
- inflamação do pâncreas que causa dor grave no abdómen e costas
- dificuldade em engolir
- edema facial (inchaço da face)
- inflamação da vesícula, pedra na vesícula
- fígado gordo
- suores noturnos
- escaras
- colapso muscular anormal
- lúpus eritematoso sistémico (incluindo inflamação da pele, coração, pulmão, articulações e outros sistemas de órgãos)
- interrupções de 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 ocular e síndrome de Guillain-Barré 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 (buraco no intestino)
- hepatite
- reativação da hepatite B
- hepatite autoimune (inflamação do fígado causada pelo próprio sistema imunitário do corpo)
- vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos da pele)
- síndrome de Stevens-Johnson (sintomas iniciais incluindo indisposição, febre, dor de cabeça e erupção cutânea)
- edema facial (inchaço da face) associado a reações alérgicas
- eritema multiforme (erupção cutânea inflamatória)
- síndrome tipo lúpus
- angioedema (inchaço localizado da pele)
- reação cutânea liquenoide (erupção na pele vermelho-púrpura com comichão)

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

- linfoma hepatoesplénico de linfócitos T (um raro cancro de sangue que muitas vezes é fatal)
- carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro de pele)
- O sarcoma de Kaposi, um cancro raro relacionado com a infeção do vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente como lesões roxas na pele.
- insuficiência hepática

- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção cutânea acompanhada de fraqueza muscular)
- Aumento de peso (para a maioria dos doentes, o aumento de peso foi pequeno)

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

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

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

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

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

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- aumento de bilirrubina (análises de sangue ao fígado)

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- contagem diminuída de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico ou farmacêutico. Incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. 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 Yuflyma

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 seringa pré-cheia com o sistema de proteção da agulha na embalagem exterior para proteger da luz.

Conservação Alternativa:

Quando necessário (por exemplo, quando está a viajar), uma seringa pré-cheia de Yuflyma com o sistema de proteção da agulha pode ser conservada até um período máximo de 31 dias, à temperatura ambiente (até 25 ° C) - certifique-se de que a protege da luz. Uma vez retirada do frigorífico para a temperatura ambiente, a seringa **tem de ser utilizada dentro de 31 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 Yuflyma

A substância ativa é adalimumab.
Os outros componentes são ácido acético, acetato de sódio trihidratado, glicina, polissorbato 80 (E433) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Yuflyma em seringa pré-cheia com sistema de proteção da agulha e conteúdo da embalagem

Yuflyma 80 mg solução injetável em seringa pré-cheia com sistema de proteção da agulha é fornecido sob a forma de uma solução estéril contendo 80 mg de adalimumab dissolvido em 0,8 ml de solução.

Yuflyma em seringa pré-cheia é constituído por uma seringa de vidro contendo uma solução de adalimumab. O pack de 1 seringa pré-cheia é fornecido com 2 compressas embebidas em álcool (1 sobresselente).

A seringa pré-cheia de Yuflyma é uma seringa de vidro com sistema de proteção da agulha contendo a solução de adalimumab. O pack de 1 seringa pré-cheia com sistema de proteção da agulha é fornecido com 2 compressas embebidas em álcool (1 sobresselente).

Yuflyma pode estar disponível em seringa pré-cheia e/ou em caneta pré-cheia.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapeste
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

Fabricante

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
França

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Alemanha

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Alemanha

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Espanha

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tel: + 45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Irlanda
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige
Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
contact_se@celltrionhc.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

7. Instruções para utilização

- As instruções a seguir indicadas explicam como se autoinjetar, por via subcutânea, utilizando Yuflyma em seringa pré-cheia. Leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo.
- O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico dar-lhe-á instruções sobre a técnica de autoinjeção.
- **Não tente** autoinjetar-se antes de estar certo de ter compreendido o modo de preparar e administrar a injeção.
- Após treino adequado, a injeção pode ser administrada pelo doente ou por outra pessoa, por exemplo, um familiar ou amigo.
- Use só uma seringa pré-cheia por injeção.

Seringa Pré-cheia de Yuflyma

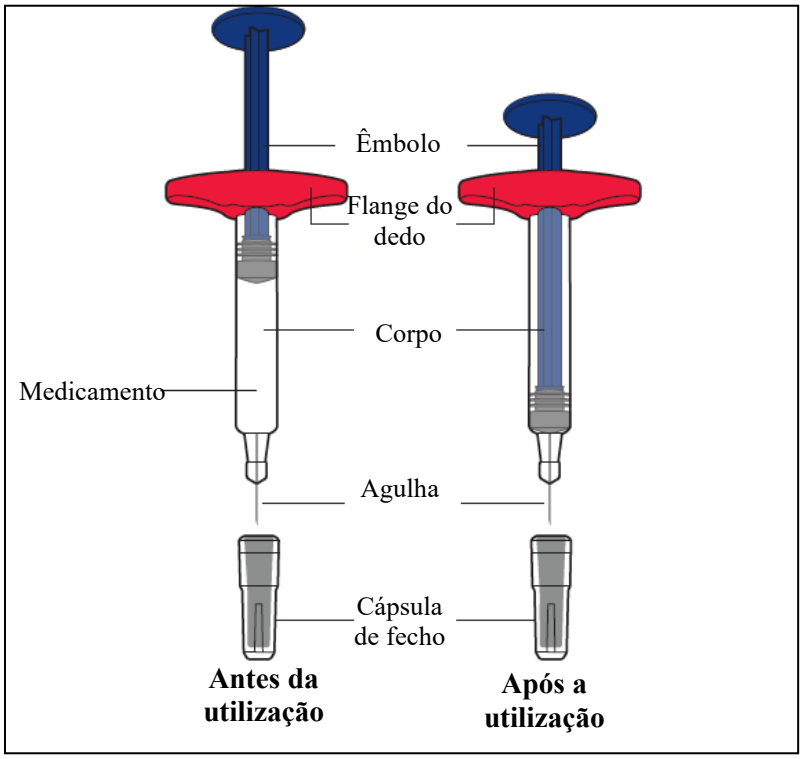


Figura A

Não utilize a seringa pré-cheia se:
- estiver rachada ou danificada.
- o prazo de validade tiver sido ultrapassado.
- tenha caído sobre uma superfície dura.

Retire só a tampa imediatamente antes da injeção. Manter o Yuflyma fora da vista e do alcance das crianças.

1. Reúna os materiais para a injeção

a. Prepare uma superfície plana limpa, como uma mesa ou um balcão, numa área com boa iluminação.

b. Remova 1 seringa pré-cheia da embalagem armazenada no frigorífico.

- Segure na seringa pré-cheia quando a remover da embalagem. Não toque no êmbolo.

c. Certifique-se de que tem os seguintes materiais:

– Seringa pré-cheia
– Compressa embebida em álcool

Não incluído na embalagem:

– Gaze ou bola de algodão
– Penso adesivo
– Recipiente para objetos cortantes

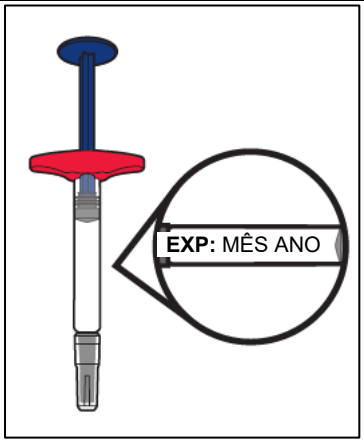


Figura B

2. Inspecione a seringa pré-cheia

a. Certifique-se de que tem o medicamento (Yuflyma) e dosagem corretos.

b. Observe a seringa pré-cheia e certifique-se de que não está rachada nem danificada.

c. Verifique a data de validade no rótulo da seringa pré-cheia.

Não utilize a seringa pré-cheia se:

- estiver rachada ou danificada.
- a data de validade tiver sido ultrapassada.
- tenha caído sobre uma superfície dura.

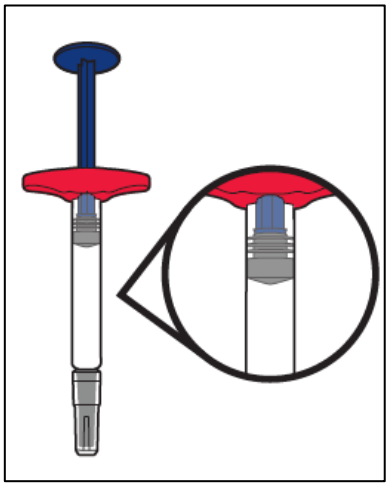


Figura C

3. Inspecione o medicamento

a. Observe o medicamento e confirme se o líquido é transparente, sem cor ou castanho-pálido e sem partículas.

- **Não** utilize a seringa pré-cheia se o líquido tiver alteração de cor (amarelo ou castanho-escuro), estiver turvo ou contiver partículas no mesmo.

- Pode ver bolhas de ar a sair do líquido. Isto é normal.

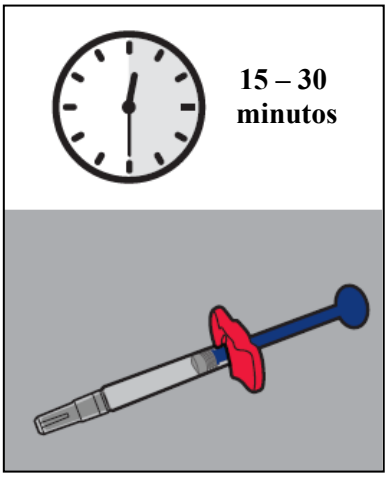


Figura D

4. Aguarde 15 a 30 minutos

a. Deixe a seringa pré-cheia à temperatura ambiente durante 15 a 30 minutos para permitir que aqueça.

- **Não** aqueça a seringa pré-cheia com fontes de calor como água quente ou um micro-ondas.

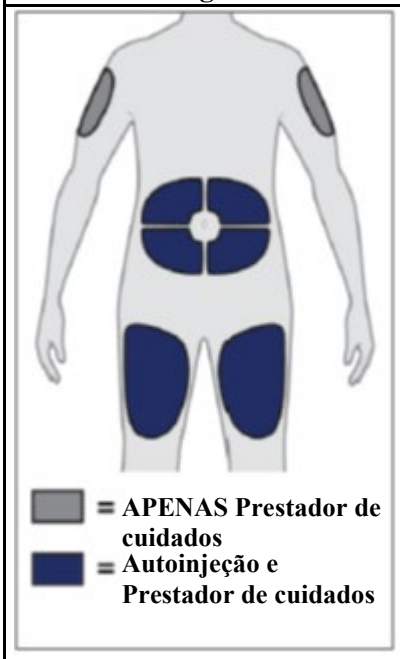


Figura E

5. Escolha um local de injeção adequado

a. Pode injetar:
- no cimo da coxa.
- no abdómen, exceto nos 5 cm à volta do umbigo.
- na área exterior da parte superior do braço (APENAS se for um prestador de cuidados)

- **Não** injete na pele que esteja num raio de 5 cm do seu umbigo ou que esteja vermelha, sensível, danificada, ferida ou cicatrizada.
- Se tiver psoríase, **não** injete diretamente na pele levantada, grossa, vermelha ou escamosa ou em lesões na pele.
- **Não** injete através da roupa.

b. Mude o local da injeção sempre que administrar uma injeção. O novo local de injeção deve ter, pelo menos, 3 cm de distância do local da injeção anterior.

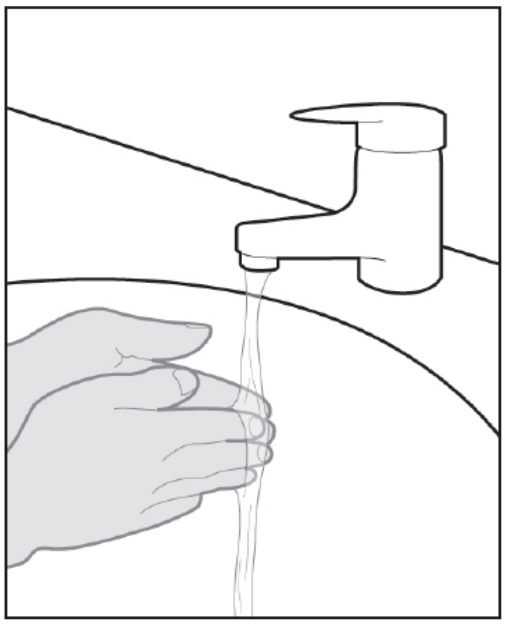


Figura F

6. Lave cuidadosamente as mãos

a. Lave as mãos com água e sabão e seque-as cuidadosamente.

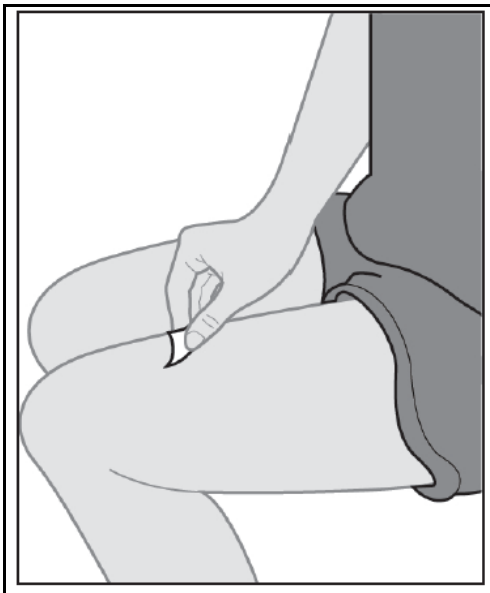


Figura G

7. Limpe o local da injeção

a. Limpe o local da injeção com uma compressa embebida em álcool com um movimento circular.
b. Deixe a pele secar antes de injetar.

- **Não** sopre nem toque no local da injeção novamente antes de administrar a injeção.

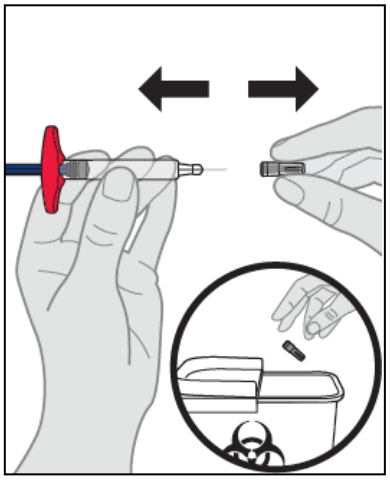


Figura H

8. Remova a cápsula de fecho

a. Remova a cápsula de fecho ao segurar com uma mão na seringa pré-cheia. Retire lentamente a cápsula de fecho com a outra mão.

- **Não** remova a cápsula de fecho enquanto não estiver pronto para injetar
- **Não** toque na agulha. Se o fizer, pode resultar numa lesão com a agulha.
- **Não** volte a colocar a cápsula de fecho da seringa pré-cheia. Elimine a cápsula de fecho imediatamente no recipiente para objetos cortantes.
- É normal observar-se algumas gotas de solução na agulha.

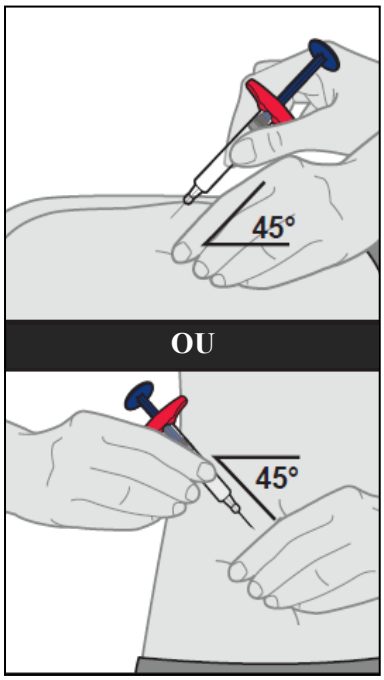


Figura I

9. Insira a seringa pré-cheia no local da injeção

a. Dobre suavemente um pedaço de pele no local da injeção com uma mão.

b. Ao segurar na seringa pré-cheia, insira a agulha completamente no pedaço de pele a um ângulo de 45 graus com um movimento "tipo dardo".

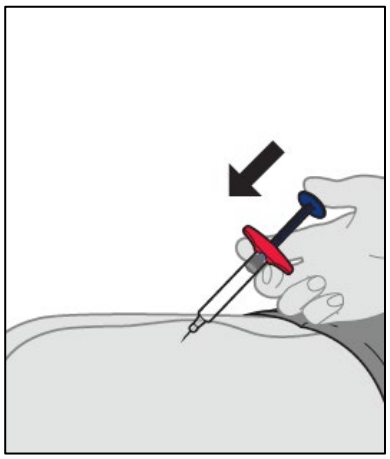


Figura J

10. Administre a injeção

a. Após inserir a agulha, liberte a pele dobrada.
b. Empurre o êmbolo lenta e totalmente até baixo até que todo o líquido seja injetado e a seringa fique vazia.

- **Não** altere a posição da seringa pré-cheia após a injeção ter começado.

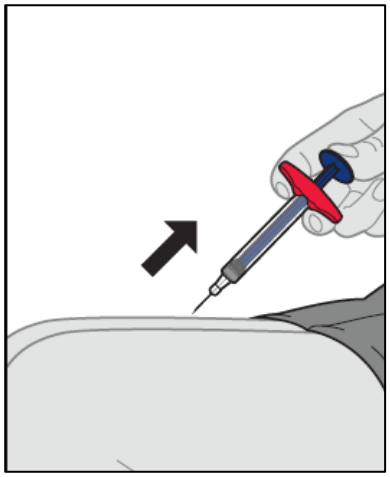


Figura K

11. Remova a seringa pré-cheia a partir do local de injeção e trate do local da injeção

a. Após a seringa pré-cheia ficar vazia, remova a seringa pré-cheia da sua pele no mesmo ângulo que foi inserida.
b. Trate o local da injeção ao premir suavemente, sem friccionar, uma bola de algodão ou gaze no local e aplique um penso adesivo, se necessário. Pode ocorrer uma pequena hemorragia.

- **Não** volte a utilizar a seringa pré-cheia.
- **Não** toque nem volte a colocar a cápsula de fecho da agulha.
- **Não** friccione o local da injeção.

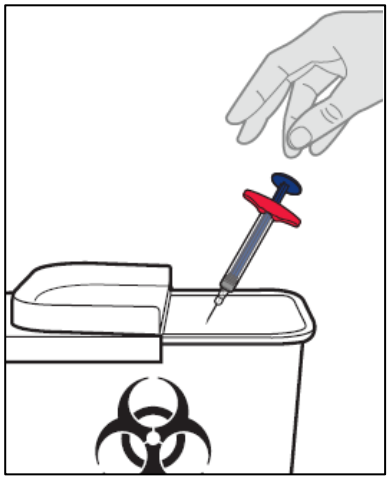


Figura L

12. Elimine a seringa pré-cheia

- **Não** volte a colocar a cápsula de fecho da seringa pré-cheia.

a. Elimine a seringa pré-cheia usada num recipiente para objetos cortantes especial, de acordo com as instruções dadas pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

b. A compressa embebida em álcool e a embalagem podem ser colocadas no lixo doméstico.

- Mantenha sempre a seringa pré-cheia e o recipiente para objetos cortantes especial fora da vista e do alcance das crianças.

Seringa Pré-cheia de Yuflyma com sistema de proteção da agulha

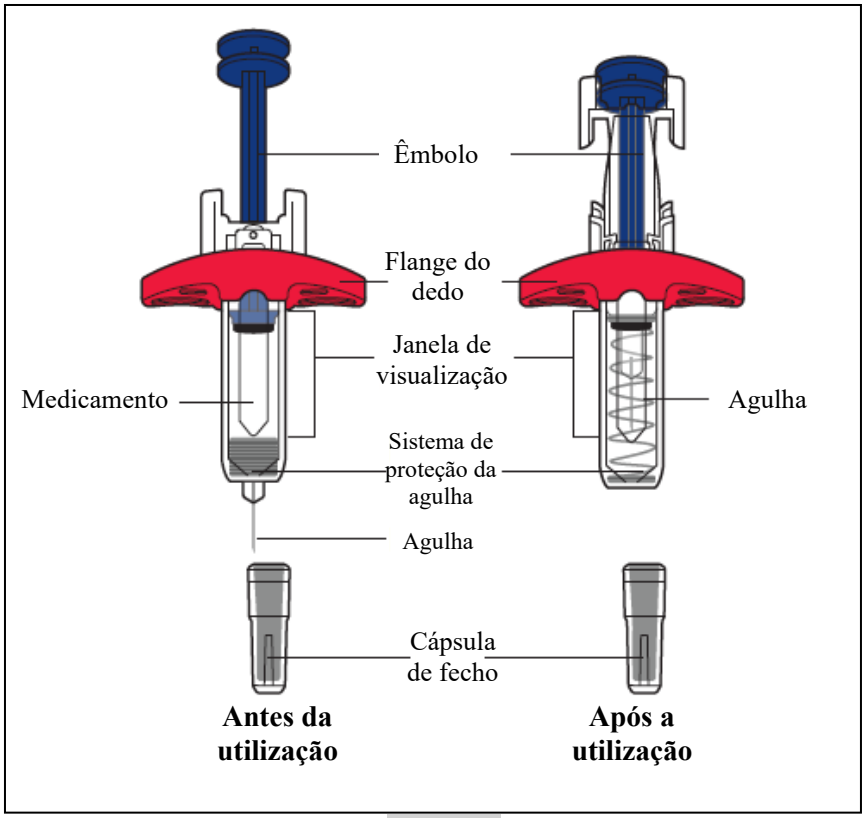


Figura A

Não utilize a seringa pré-cheia se:
- estiver rachada ou danificada.
- o prazo de validade tiver sido ultrapassado.
- tenha caído sobre uma superfície dura.

Retire só a tampa imediatamente antes da injeção. Manter o Yuflyma fora da vista e do alcance das crianças.

1. Reúna os materiais para a injeção

a. Prepare uma superfície plana limpa, como uma mesa ou um balcão, numa área com boa iluminação.

b. Remova 1 seringa pré-cheia da embalagem armazenada no frigorífico.

- Segure na seringa pré-cheia quando a remover da embalagem. Não toque no êmbolo.

c. Certifique-se de que tem os seguintes materiais:

– Seringa pré-cheia
– Zaragatoa embebida em álcool

Não incluído na embalagem:

– Gaze ou bola de algodão
– Penso adesivo
– Recipiente para objetos cortantes

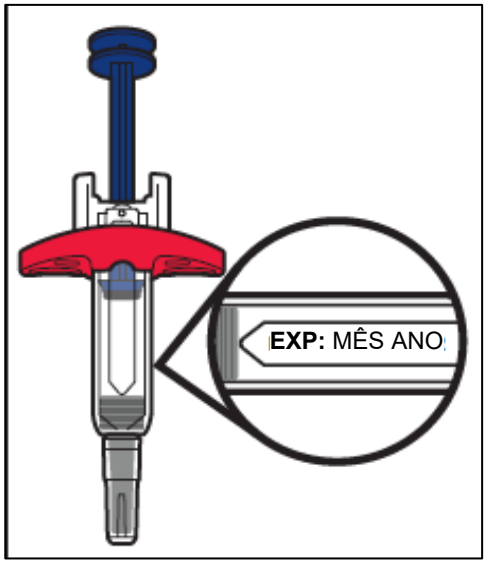


Figura B

2. Inspecione a seringa pré-cheia

a. Certifique-se de que tem o medicamento (Yuflyma) e dosagem corretos.

b. Observe a seringa pré-cheia e certifique-se de que não está rachada nem danificada.

c. Verifique a data de validade no rótulo da seringa pré-cheia.

Não utilize a seringa pré-cheia se:

- estiver rachada ou danificada.
- a data de validação tiver sido ultrapassada.
- tenha caído sobre uma superfície dura.

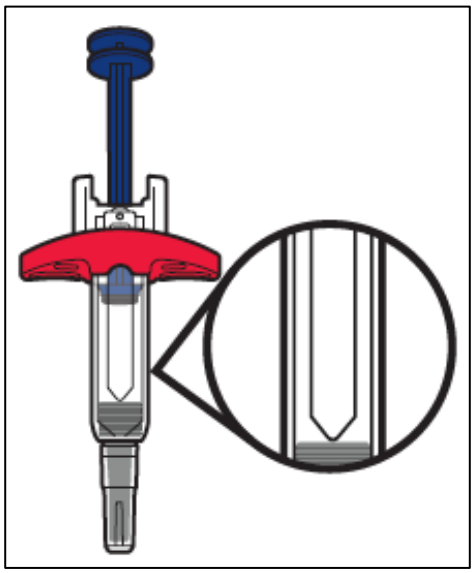


Figura C

3. Inspecione o medicamento

a. Observe o medicamento e confirme se o líquido é transparente, sem cor ou castanho-pálido e sem partículas.

- **Não** utilize a seringa pré-cheia se o líquido tiver alteração de cor (amarelo ou castanho-escuro), estiver turvo ou contiver partículas no mesmo.

- Pode ver bolhas de ar a sair do líquido. Isto é normal.

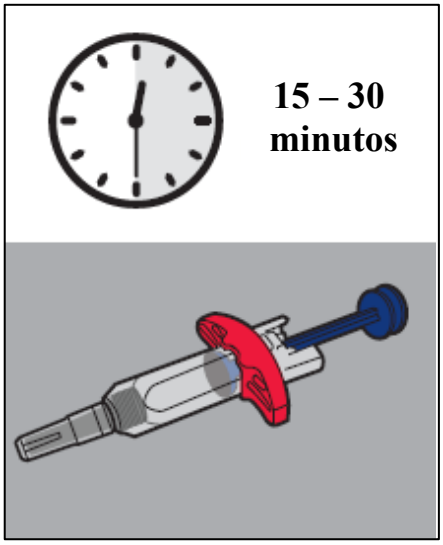


Figura D

4. Aguarde 15 a 30 minutos

a. Deixe a seringa pré-cheia à temperatura ambiente durante 15 a 30 minutos para permitir que aqueça.

- **Não** aqueça a seringa pré-cheia com fontes de calor como água quente ou um micro-ondas.

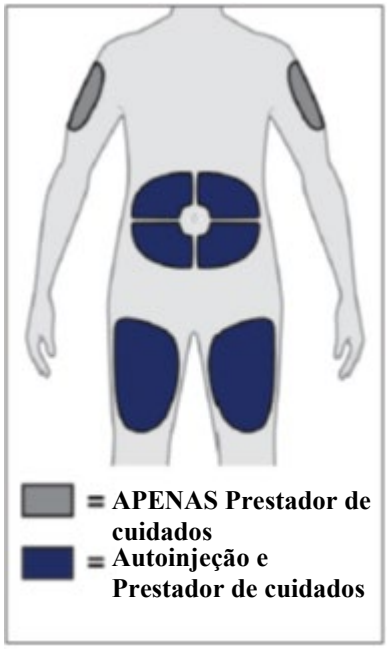


Figura E

5. Escolha um local de injeção adequado

a. Pode injetar:
- no cimo da coxa.
- no abdómen, exceto nos 5 cm à volta do umbigo.
- na área exterior da parte superior do braço (APENAS se for um prestador de cuidados)

- **Não** injete na pele que esteja num raio de 5 cm do seu umbigo ou que esteja vermelha, sensível, danificada, ferida ou cicatrizada.
- Se tiver psoríase, **não** injete diretamente na pele levantada, grossa, vermelha ou escamosa ou em lesões na pele.
- **Não** injete através da roupa.

b. Mude o local da injeção sempre que administrar uma injeção. O novo local de injeção deve ter, pelo menos, 3 cm de distância do local da injeção anterior.

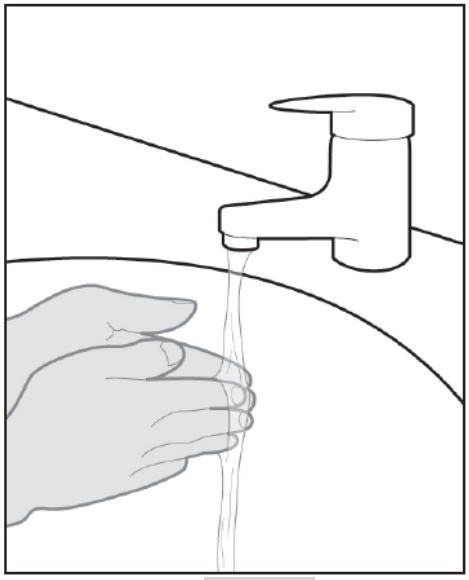


Figura F

6. Lave cuidadosamente as mãos

a. Lave as mãos com água e sabão e seque-as cuidadosamente.

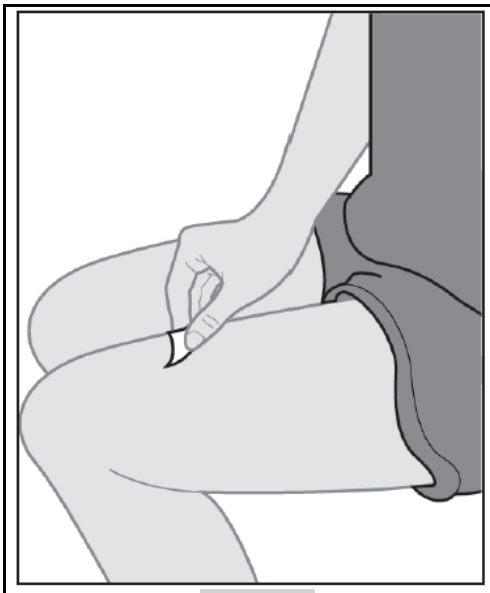


Figura G

7. Limpe o local da injeção

a. Limpe o local da injeção com uma zaragatoa embebida em álcool com um movimento circular.
b. Deixe a pele secar antes de injetar.

- **Não** sopre nem toque no local da injeção novamente antes de administrar a injeção.

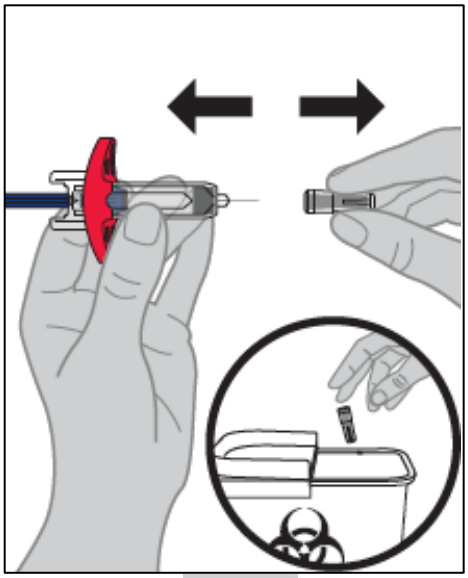


Figura H

8. Remova a cápsula de fecho

a. Remova a cápsula de fecho ao segurar com uma mão na seringa pré-cheia. Retire lentamente a cápsula de fecho com a outra mão.

- **Não** remova a cápsula de fecho enquanto não estiver pronto para injetar
- **Não** toque na agulha. Se o fizer, pode resultar numa lesão com a agulha.
- **Não** volte a colocar a cápsula de fecho da seringa pré-cheia. Elimine a cápsula de fecho imediatamente no recipiente para objetos cortantes.
- É normal observar-se algumas gotas de solução na agulha.

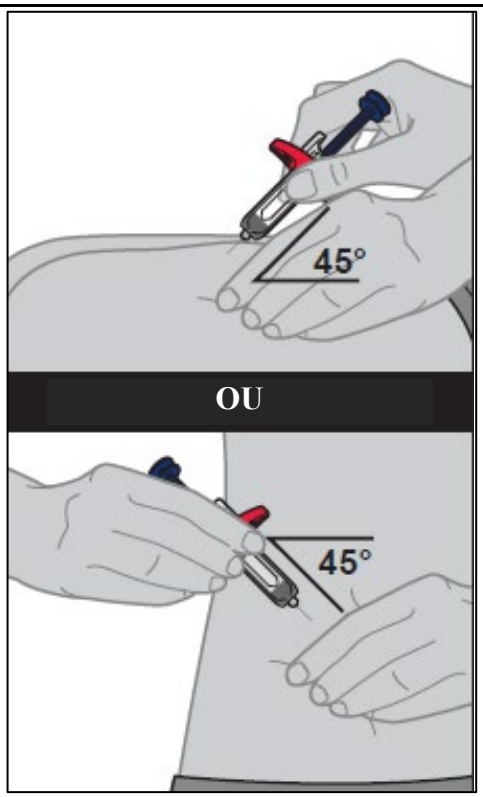


Figura I

9. Insira a seringa pré-cheia no local da injeção

a. Dobre suavemente um pedaço de pele no local da injeção com uma mão.

b. Ao segurar na seringa pré-cheia, insira a agulha completamente no pedaço de pele a um ângulo de 45 graus com um movimento “tipo dardo”.

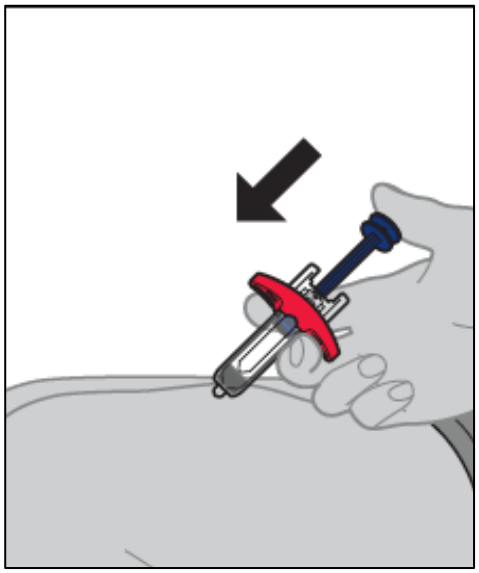


Figure J

10. Administre a injeção

a. Após inserir a agulha, liberte a pele dobrada.

b. Empurre o êmbolo lenta e totalmente até baixo até que todo o líquido seja injetado e a seringa fique vazia.

- **Não** altere a posição da seringa pré-cheia após a injeção ter começado.

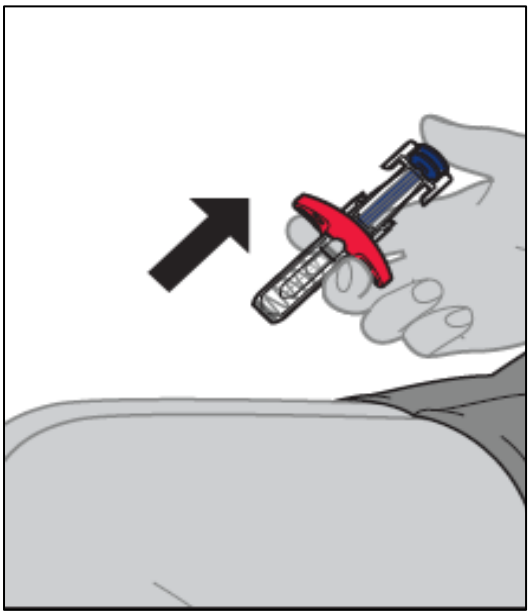


Figura K

11. Remova a seringa pré-cheia a partir do local de injeção e trate do local da injeção

a. Após a seringa pré-cheia ficar vazia, levante ligeiramente o polegar do êmbolo até a agulha ficar completamente coberta pelo sistema de proteção da agulha.

b. Trate o local da injeção ao premir suavemente, sem friccionar, uma bola de algodão ou gaze no local e aplique um penso adesivo, se necessário. Pode ocorrer uma pequena hemorragia.

- **Não** volte a utilizar a seringa pré-cheia.
- **Não** friccione o local da injeção.

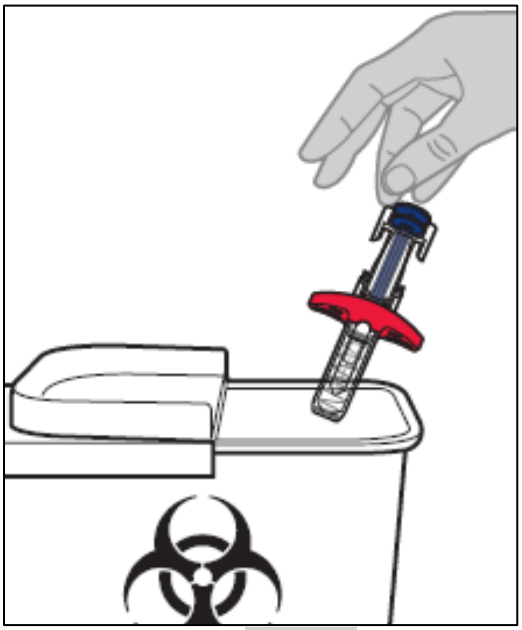


Figura L

12. Elimine a seringa pré-cheia

a. Elimine a seringa pré-cheia usada num recipiente para objetos cortantes especial, de acordo com as instruções dadas pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

b. A compressa embebida em álcool e a embalagem podem ser colocadas no lixo doméstico.

- Mantenha sempre a seringa pré-cheia e o recipiente para objetos cortantes especial fora da vista e do alcance das crianças.

Folheto informativo: Informação para o doente

Yuflyma 80 mg solução injetável em caneta pré-cheia
adalimumab

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 de conhecer, antes e durante o tratamento com Yuflyma. Mantenha o **Cartão de Segurança do Doente** consigo durante o tratamento e nos 4 meses após a sua última injeção de Yuflyma.
- 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, fale com o seu médico ou farmacêutico. Incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto

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

1. O que é Yuflyma e para que é utilizado

O Yuflyma contém a substância ativa adalimumab, um medicamento que atua no sistema imunitário (defesa) do seu corpo.

Yuflyma é usado no tratamento das doenças inflamatórias seguintes:
- Artrite reumatoide
- Psoríase em placas
- Hidradenite supurativa
- Doença de Crohn
- Colite ulcerosa
- Uveíte não infecciosa

A substância ativa de Yuflyma, adalimumab, é um anticorpo monoclonal humano. Os anticorpos monoclonais são proteínas que se ligam a um alvo específico no corpo.

O alvo de adalimumab é uma proteína denominada fator de necrose tumoral (TNFα), que está envolvida no sistema imunitário (defesa) e está presente em níveis aumentados nas doenças inflamatórias acima mencionadas. Ao ligar-se ao TNFα, Yuflyma diminui o processo inflamatório destas doenças.

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações.

Yuflyma é usado no tratamento da artrite reumatoide moderada a grave em adultos. É possível que tenha sido previamente tratado com outros medicamentos modificadores da doença, como metotrexato. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

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

Yuflyma pode retardar a lesão das articulações causada pela doença inflamatória e pode ajudá-las a moverem-se mais livremente.

O seu médico irá decidir se Yuflyma pode ser usado com metotrexato ou isoladamente.

Psoríase em placas

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

Yuflyma é usado no tratamento da psoríase crónica em placas moderada a grave em adultos.

Hidradenite supurativa

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

Yuflyma é usado no tratamento
- da hidradenite supurativa moderada a grave em adultos e
- e em adolescentes entre os 12 e os 17 anos.

Yuflyma pode reduzir o número de nódulos e abcessos existentes, bem como a dor frequentemente associada à doença. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

Doença de Crohn

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do aparelho digestivo. Yuflyma é usado no tratamento
- da doença de Crohn moderada a grave em adultos e
- e crianças e adolescentes dos 6 aos 17 anos de idade.

Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

Colite ulcerosa

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória do intestino grosso.

Yuflyma é usado no tratamento da
- colite ulcerosa moderada a grave em adultos e
- colite ulcerosa moderada a grave em crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos.

Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

Uveíte não infecciosa

A uveíte não infecciosa é uma doença inflamatória que afeta diferentes partes do olho. Yuflyma é usado no tratamento

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

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

Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Yuflyma.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Yuflyma

Não utilize Yuflyma:

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

- Se tem tuberculose ativa ou outras infeções graves (ver "Advertências e precauções"). Deve contactar o seu médico se tiver sintomas de infeção, tais como febre, feridas, sensação de cansaço, problemas dentários.

- Se tem insuficiência cardíaca moderada a grave. É importante que informe o seu médico se tem ou se teve alterações cardíacas graves (ver "Advertências e precauções").

Advertências e precauções

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

<u>Reações alérgicas</u>

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

<u>Infeções</u>

- Se tiver uma infeção, incluindo uma infeção crónica ou uma infeção em qualquer parte do seu corpo (por exemplo, úlcera da perna) informe o seu médico antes de iniciar o tratamento com Yuflyma. Se tiver quaisquer dúvidas, deve contactar o seu médico.

- Pode contrair mais facilmente infeções enquanto estiver a ser tratado com Yuflyma. Este risco pode aumentar se a sua função pulmonar estiver diminuída. Estas infeções podem ser graves e incluem:
  - tuberculose
  - infeções causadas por vírus, fungos, parasitas ou bactérias
  - infeção grave no sangue (sepsia)

  Em casos raros, estas infeções podem pôr a vida em risco. Deve informar o seu médico se tiver sintomas, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Yuflyma.

- Informe o seu médico se reside ou viaja em regiões nas quais as infeções fúngicas (tais como histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose) são endémicas.

- Informe o seu médico se tem antecedentes de infeções recorrentes ou quaisquer outros problemas que aumentem o risco de infeções.

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

Tuberculose

- É muito importante que informe o seu médico se já sofreu de tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém com esta doença. Se tem tuberculose ativa, não utilize Yuflyma.
    - Uma vez que foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com Yuflyma, o seu médico irá avaliá-lo para despiste de sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar a terapêutica com Yuflyma. Esta avaliação irá incluir uma história clinica pormenorizada e exames de despiste 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.**
    - A tuberculose pode vir a manifestar-se durante o tratamento, ainda que tenha efetuado tratamento de profilaxia da tuberculose.
    - Se surgirem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, fraqueza, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico.

Hepatite B

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

Intervenção cirúrgica ou dentária

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

Doença desmielinizante

- Se sofre 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 Yuflyma. 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.

Vacinação

- Certas vacinas podem causar infeções e não devem ser administradas em conjunto com Yuflyma.

    - Contacte o seu médico antes de receber qualquer vacina.
    - Recomenda-se que as crianças, antes de iniciarem o tratamento com Yuflyma, se possível, recebam todas as vacinas, de acordo com o atual plano de vacinação nacional.

- Se recebeu Yuflyma durante a gravidez, o seu bebé pode ter um risco superior de ter tais infeções até, aproximadamente, cinco meses após a última dose de Yuflyma que recebeu durante a gravidez. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Yuflyma durante a sua gravidez, para que estes possam decidir quando pode ser dada qualquer vacina ao seu bebé.

Insuficiência cardíaca

- Se sofre de insuficiência cardíaca ligeira e está a ser tratado com Yuflyma, o estado da sua insuficiência cardíaca deve ser controlado cuidadosamente pelo seu médico. É muito importante que informe o seu médico se sofre ou já sofreu de problemas cardíacos graves. 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. O seu médico irá decidir se pode utilizar Yuflyma.

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. O seu médico pode decidir suspender o tratamento. Caso verifique febre que se mantenha, tiver nódoas negras ou perdas de sangue muito facilmente ou se apresentar um aspeto muito pálido, informe imediatamente o seu médico.

Cancro

- Têm ocorrido, em casos muito raros, certos tipos de cancro em crianças e adultos doentes tratados com Yuflyma ou com outros antagonistas-TNF.

Doentes com artrite reumatoide muito grave que tenham doença prolongada podem ter um maior risco médio de aparecimento de linfoma (um cancro que afeta o sistema linfático) e leucemia (um cancro que afeta o sangue e medula óssea).

- Se toma Yuflyma o risco de ter linfoma, leucemia, ou outro tipo de cancro pode aumentar. Em raras ocasiões, em doentes tratados com Yuflyma, foi notificado um tipo de linfoma pouco frequente e grave. Alguns destes doentes foram também tratados com azatioprina ou 6-mercaptopurina.
- Diga ao seu médico se está a tomar azatioprina ou 6-mercaptopurina com Yuflyma.
- Foram observados casos de neoplasias cutâneas não melanomas em doentes tratados com Yuflyma.
- Se aparecerem novas lesões de pele durante ou depois do tratamento, ou se existirem alterações no aspeto de lesões existentes, informe o seu médico.

- Existem casos de cancros, para além de linfoma, em doentes com um tipo específico de doença pulmonar denominada Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) tratados com outros antagonistas-TNF. Se tem DPOC, ou se fuma muito, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com um bloqueador-TNF é apropriado para si.

Doença autoimune

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

Crianças e adolescentes

- Vacinação: se possível, antes de iniciar Yuflyma, a sua criança deve ter todas as vacinas atualizadas.

Outros medicamentos e Yuflyma

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Devido ao risco aumentado de infeções graves, não deve tomar Yuflyma com medicamentos contendo as substâncias ativas seguintes:

- anacinra
- abatacept.

Yuflyma pode ser utilizado em conjunto com:
- metotrexato
- certos medicamentos anti-reumatismais 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).

Se tiver qualquer dúvida, pergunte ao seu médico.

Gravidez e amamentação

- Deverá considerar a utilização de um método contracetivo adequado para evitar a gravidez e continuar a utilizá-lo durante, pelo menos, 5 meses após o último tratamento com Yuflyma.
- Se está grávida, se pensa que pode estar grávida ou se planeia engravidar, aconselhe-se com o seu médico antes de utilizar esta terapêutica.
- Yuflyma 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 Yuflyma durante a gravidez, em comparação com mães com a mesma doença que não receberam Yuflyma.
- Yuflyma pode ser utilizado durante a amamentação.
- Se durante a sua gravidez utilizar Yuflyma, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção.
- É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Yuflyma durante a sua gravidez antes que o seu bebé tome qualquer vacina. Para mais informação sobre vacinação, ver secção “Advertências e precauções”.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

YUFLYMA contém sódio

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

YUFLYMA contém polissorbato

Este medicamento contém 0,8 mg de polissorbato 80 (E433) em cada dose de 80 mg. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico caso tenha alguma alergia conhecida.

3. Como utilizar Yuflyma

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

As doses recomendadas de Yuflyma em cada uma das indicações aprovadas encontram-se na tabela abaixo. O seu médico pode prescrever uma dose diferente de Yuflyma de acordo com as suas necessidades.

Artrite reumatoide		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	40 mg em semanas alternadas	Na artrite reumatoide, metotrexato continua a ser utilizado enquanto se usa Yuflyma. Se o seu médico considerar que metotrexato não é adequado, Yuflyma pode ser usado isoladamente. Se tem artrite reumatoide e não usar metotrexato conjuntamente com Yuflyma, o seu médico pode decidir administrar Yuflyma 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.

Psoríase em placas		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	Uma dose inicial de 80 mg (uma injeção de 80 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial.	Se tiver uma resposta inadequada, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.

Hidradenite supurativa		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	A dose inicial é de 160 mg (duas injeções de 80 mg num dia ou uma injeção de 80 mg por dia, em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg (uma injeção de 80 mg num dia) duas semanas depois. Após mais duas semanas, continuar com uma dose de 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas, conforme prescrito pelo seu médico.	É recomendável que use um antissético de lavagem diária nas áreas afetadas.
Adolescentes entre os 12 e os 17 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg	Uma dose inicial de 80 mg (uma injeção de 80 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana depois.	Se tiver uma resposta inadequada com Yuflyma 40 mg em semanas alternadas, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas. É recomendável que use um antissético de lavagem diária nas áreas afetadas.

Doença de Crohn		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Crianças, adolescentes e adultos a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 40 kg	Uma dose inicial de 80 mg (uma injeção de 80 mg num dia), seguida de 40 mg duas semanas depois. Nos casos onde é necessária uma resposta mais rápida, o médico pode prescrever uma dose inicial de 160 mg (duas injeções de 80 mg num dia ou uma injeção de 80 mg por dia em dois dias consecutivos) seguida de 80 mg (uma injeção de 80 mg num dia) duas semanas mais tarde. Depois disso, a dose habitual é 40 mg em semanas alternadas.	O seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.

Doença de Crohn		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade com peso inferior a 40 kg	Uma dose inicial de 40 mg, seguida de 20 mg duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o seu médico pode prescrever uma dose inicial de 80 mg (uma injeção de 80 mg), seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é 20 mg em semanas alternadas.	O seu médico pode aumentar a frequência da dose para 20 mg por semana.

Colite ulcerosa		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	A dose inicial é de 160 mg (duas injeções de 80 mg num dia ou uma injeção de 80 mg por dia, em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg (uma injeção de 80 mg num dia) duas semanas depois. Depois disso, a dose habitual é 40 mg em semanas alternadas.	O seu médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.
Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso inferior a 40 kg	Uma dose inicial de 80 mg (uma injeção de 80 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.	Deve continuar a tomar a sua dose habitual de Yuflyma, mesmo após completar 18 anos de idade.
Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 40 kg	Uma dose inicial de 160 mg (duas injeções de 80 mg num dia ou uma injeção de 80 mg por dia, em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg (uma injeção de 80 mg num dia) duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é de 80 mg em semanas alternadas.	Deve continuar a tomar a sua dose habitual de Yuflyma, mesmo após completar 18 anos de idade.

Uveíte não infecciosa		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	Uma dose inicial de 80 mg (uma injeção de 80 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial.	Pode continuar a utilizar corticosteroides ou outros medicamentos que influenciam o sistema imunitário enquanto se usa Yuflyma. Yuflyma pode ser usado isoladamente.
Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso inferior a 30 kg	20 mg em semanas alternadas	O seu médico pode prescrever uma dose inicial de 40 mg que pode ser administrada uma semana antes do início da dose habitual de 20 mg em semanas alternadas. Recomenda-se a utilização de Yuflyma em associação com 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 seu médico pode prescrever uma dose inicial de 80 mg que pode ser administrada uma semana antes do início da dose habitual de 40 mg em semanas alternadas. Recomenda-se a utilização de Yuflyma em associação com metotrexato.

Modo e via de administração

Yuflyma é administrado por injeção debaixo da pele (via subcutânea).

Instruções detalhadas sobre como administrar a injeção de Yuflyma estão indicadas na secção 7 "Instruções para utilização".

Se utilizar mais Yuflyma do que deveria

Se injetar acidentalmente Yuflyma mais frequentemente do que o prescrito, contacte o seu médico ou farmacêutico e informe-os de que utilizou mais do que devia. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Yuflyma

Caso se tenha esquecido de administrar uma injeção, administre a próxima dose de Yuflyma logo que se lembrar. Administre a dose seguinte conforme prescrito, como se não tivesse omitido a dose anterior.

Se parar de utilizar Yuflyma

A decisão de parar de utilizar Yuflyma deve ser avaliada com o seu médico. Os seus sintomas podem voltar se parar de utilizar Yuflyma.

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 requerer tratamento. Podem ocorrer efeitos indesejáveis, pelo menos, até 4 meses após a última injeção de Yuflyma.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas

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

Informe logo que possível o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas

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

Os sintomas descritos acima podem ser sinais dos efeitos indesejáveis descritos a seguir e que foram observados com Yuflyma.

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

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

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 orais (incluindo infeções dentárias e constipações)
- 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 neurológicas tais como prurido, comichão ou dormência
- enxaqueca
- compressão da raiz nervosa (incluindo dor lombar e dor nas pernas)
- alterações da visão
- inflamação dos olhos
- inflamação das pálpebras e inchaço dos olhos
- vertigem (sensação de tontura ou movimento)
- sensação de batimento cardíaco rápido
- tensão arterial alta
- vermelhidão
- hematoma (concentração de sangue fora dos vasos sanguíneos)
- tosse
- asma
- dificuldade em respirar
- hemorragia gastrointestinal
- dispepsia (indigestão, inchaço, azia)
- doença de refluxo
- síndrome de sicca (incluindo olhos e boca seca)
- comichão
- erupção da pele com comichão
- nódoas negras
- inflamação da pele (tais como eczema)
- unhas das mãos e dos pés quebradiças
- aumento de suor
- perda de cabelo
- início ou agravamento da psoríase
- espasmos musculares
- sangue na urina
- perturbações renais
- dor no peito
- edema (inchaço)
- febre
- redução nas plaquetas sanguíneas aumentando o risco de hemorragia ou de nódoas negras
- diminuição na cicatrização

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- infeções oportunistas (as quais incluem tuberculose e outras infeções que ocorrem quando a resistência à doença está diminuída)
- infeções neurológicas (incluindo meningite viral)
- infeções oculares
- infeções bacterianas
- diverticulite (inflamação e infeção do intestino grosso)
- cancro
- cancro que afeta o sistema linfático
- melanoma
- perturbações do sistema imunitário que podem afetar os pulmões, pele e gânglios linfáticos (apresentando-se mais frequentemente como sarcoidose)
- vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos)
- tremor (agitação)
- neuropatia (alteração dos nervos)

- AVC
- perda de audição, zumbido
- sensação de batimento irregular do coração tal como palpitações
- problemas no coração que podem causar falta de ar ou inchaço nos tornozelos
- ataque cardíaco
- quisto na parede de uma artéria maior, inflamação e coágulo de uma veia, bloqueio de um vaso sanguíneo
- doenças pulmonares causando falta de ar (incluindo inflamação)
- embolia pulmonar (bloqueio de uma artéria no pulmão)
- derrame pleural (acumulação anormal de líquido no espaço pleural)
- inflamação do pâncreas que causa dor grave no abdómen e costas
- dificuldade em engolir
- edema facial (inchaço da face)
- inflamação da vesícula, pedra na vesícula
- fígado gordo
- suores noturnos
- escaras
- colapso muscular anormal
- lúpus eritematoso sistémico (incluindo inflamação da pele, coração, pulmão, articulações e outros sistemas de órgãos)
- interrupções de 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 ocular e síndrome de Guillain-Barré 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 (buraco no intestino)
- hepatite
- reativação da hepatite B
- hepatite autoimune (inflamação do fígado causada pelo próprio sistema imunitário do corpo)
- vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos da pele)
- síndrome de Stevens-Johnson (sintomas iniciais incluindo indisposição, febre, dor de cabeça e erupção cutânea)
- edema facial (inchaço da face) associado a reações alérgicas
- eritema multiforme (erupção cutânea inflamatória)
- síndrome tipo lúpus
- angioedema (inchaço localizado da pele)
- reação cutânea liquenoide (erupção na pele vermelho-púrpura com comichão)

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

- linfoma hepatoesplénico de linfócitos T (um raro cancro de sangue que muitas vezes é fatal)
- carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro de pele)
- O sarcoma de Kaposi, um cancro raro relacionado com a infeção do vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente como lesões roxas na pele.
- insuficiência hepática

- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção cutânea acompanhada de fraqueza muscular)
- Aumento de peso (para a maioria dos doentes, o aumento de peso foi pequeno)

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

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

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

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

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

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- aumento de bilirrubina (análises de sangue ao fígado)

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

contagem diminuída de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico ou farmacêutico. Incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. 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 Yuflyma

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 na embalagem exterior para proteger da luz.

Conservação Alternativa:

Quando necessário (por exemplo, quando está a viajar), uma caneta pré-cheia de Yuflyma pode ser conservada até um período máximo de 31 dias, à temperatura ambiente (até 25 ° C) - certifique-se de

que a protege da luz. Uma vez retirada do frigorífico para a temperatura ambiente, a caneta **tem de ser utilizada dentro de 31 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 Yuflyma

A substância ativa é adalimumab.
Os outros componentes são ácido acético, acetato de sódio trihidratado, glicina, polissorbato 80 (E433) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Yuflyma em caneta pré-cheia e conteúdo da embalagem

Yuflyma 80 mg solução injetável em caneta pré-cheia é fornecido sob a forma de uma solução estéril contendo 80 mg de adalimumab dissolvido em 0,8 ml de solução.

A caneta pré-cheia de Yuflyma é um sistema de injeção de utilização única baseado em agulha descartável com funções automáticas. Contém uma janela de cada lado da caneta, através da qual se pode ver a solução de Yuflyma dentro da caneta.

A caneta pré-cheia de Yuflyma está disponível em embalagens que contêm
- 1 caneta pré-cheia , com 2 compressas embebidas em álcool.
- 3 canetas pré-cheias, cada uma com 4 compressas embebidas em álcool.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Yuflyma pode estar disponível em seringa pré-cheia e/ou em caneta pré-cheia.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapeste
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

Fabricante

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
França

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Alemanha

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim

Alemanha

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Espanha

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tel: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Irlanda
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige
Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
contact_se@celltrionhc.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

7. Instruções para utilização

- As instruções a seguir indicadas explicam como se autoinjetar, por via subcutânea, utilizando Yuflyma em caneta pré-cheia. Leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo.
- O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico dar-lhe-á instruções sobre a técnica de autoinjeção.
- **Não tente** autoinjetar-se antes de estar certo de ter compreendido o modo de preparar e administrar a injeção.
- Após treino adequado, a injeção pode ser administrada pelo doente ou por outra pessoa, por exemplo, um familiar ou amigo.
- Use só uma caneta pré-cheia por injeção.

Caneta Pré-cheia de Yuflyma

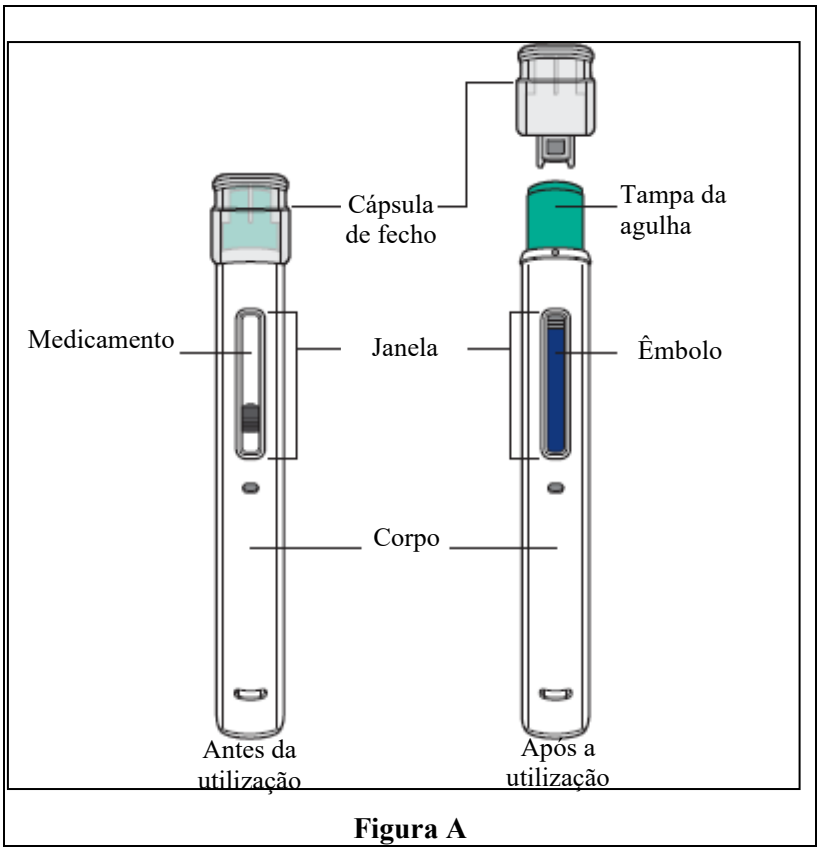


Figura A

Não utilize a caneta pré-cheia se:

- estiver rachada ou danificada
- o prazo de validade tiver sido ultrapassado.
- tenha caído sobre uma superfície dura.

Não remova a cápsula de fecho enquanto não estiver pronto para injetar. Manter o Yuflyma fora do alcance das crianças.

1. Reúna os materiais para a injeção

a. Prepare uma superfície plana limpa, como uma mesa ou um balcão, numa área com boa iluminação.
b. Remova 1 caneta pré-cheia da embalagem armazenada no frigorífico.
c. Certifique-se de que tem os seguintes materiais:
– Caneta pré-cheia
– 1 compressa embebida em álcool

Não incluído na embalagem:
– Gaze ou bola de algodão
– Penso adesivo
– Recipiente para objetos cortantes

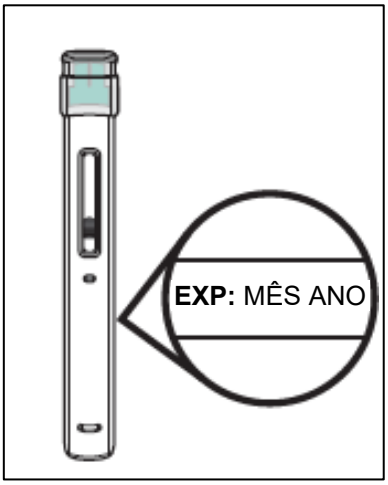


Figura B

2. Inspecione a Caneta pré-cheia

a. Certifique-se de que tem o medicamento (Yuflyma) e dosagem corretos.
b. Observe a caneta pré-cheia e certifique-se de que não está rachada nem danificada.
c. Verifique a data de validade no rótulo da caneta pré-cheia.

Não utilize a caneta pré-cheia se:
- estiver rachada ou danificada.
- a data de validade tiver sido ultrapassada.
- tenha caído sobre uma superfície dura.

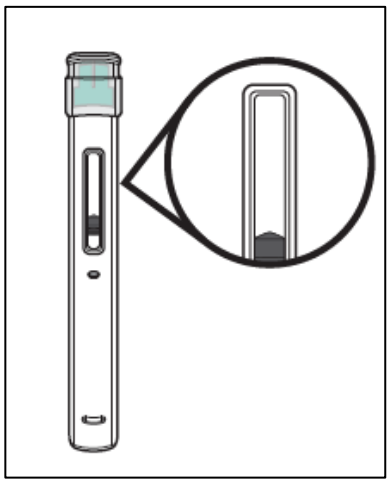


Figura C

3. Inspecione o medicamento.

a. Observe o medicamento através da janela e confirme se o líquido é transparente, sem cor ou castanho-pálido e sem partículas.

Não utilize a caneta pré-cheia se o líquido tiver
- alteração de cor (amarelo ou castanho-escuro), estiver turvo ou contiver partículas no mesmo.

- Pode ver bolhas de ar a sair do líquido. Isto é normal.

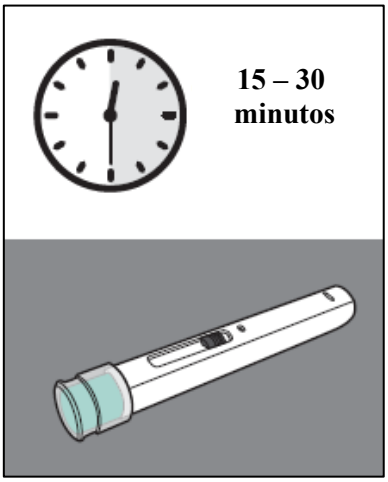


Figura D

4. Aguarde 15 a 30 minutos

a. Deixe a caneta pré-cheia à temperatura ambiente durante 15 a 30 minutos para permitir que aqueça.

- **Não** aqueça a caneta pré-cheia com fontes de calor como água quente ou um micro-ondas.

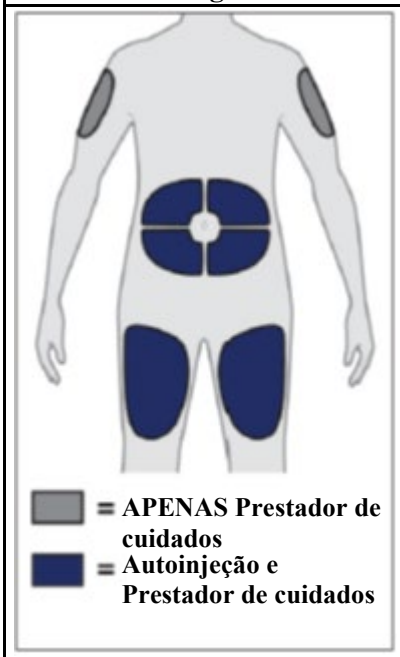


Figura E

5. Escolha um local de injeção adequado

a. Pode injetar:
- no cimo da coxa.
- no abdómen, exceto nos 5 cm à volta do umbigo.
- na área exterior da parte superior do braço (APENAS se for um prestador de cuidados)

- **Não** injete na pele que esteja num raio de 5 cm do seu umbigo ou que esteja vermelha, sensível, danificada, ferida ou cicatrizada.
- Se tiver psoríase, não injete diretamente na pele levantada, grossa, vermelha ou escamosa ou em lesões na pele.
- **Não** injete através da roupa.

b. Mude o local da injeção sempre que administrar uma injeção. O novo local de injeção deve ter, pelo menos, 3 cm de distância do local da injeção anterior.

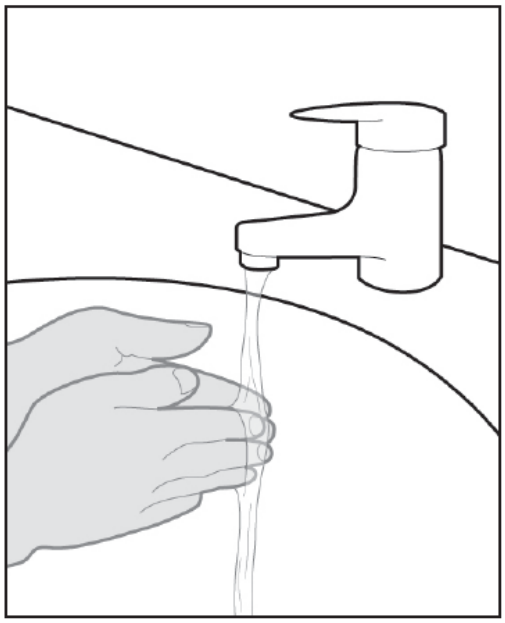


Figura F

6. Lave cuidadosamente as mãos

a. Lave as mãos com água e sabão e seque-as cuidadosamente.

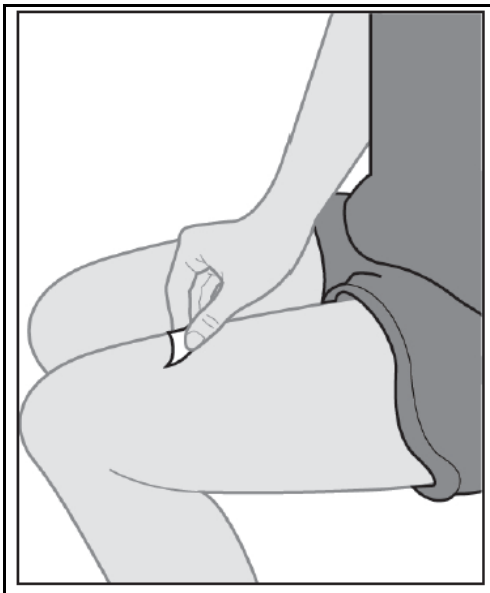


Figura G

7. Limpe o local da injeção

a. Limpe o local da injeção com uma compressa embebida em álcool com um movimento circular
b. Deixe a pele secar antes de injetar.

- **Não** sopre nem toque no local da injeção novamente antes de administrar a injeção.

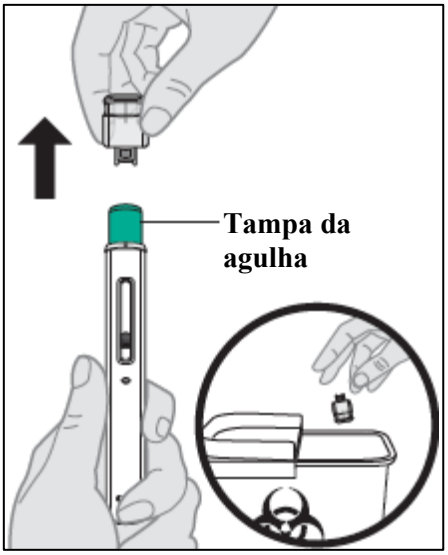


Figura H

8. Remova a cápsula de fecho

a. Segure na caneta pré-cheia pelo corpo injector com a cápsula de fecho na parte superior com uma mão. Retire lentamente a cápsula de fecho com a outra mão.

- **Não** remova a cápsula de fecho enquanto não estiver pronto para injetar.
- **Não** toque na agulha nem na tampa da agulha. Se o fizer, pode resultar numa lesão com a agulha.
- **Não volte** a colocar a cápsula de fecho na caneta pré-cheia. Elimine a cápsula de fecho imediatamente no recipiente para objetos cortantes.
- É normal observar-se algumas gotas de solução na agulha.

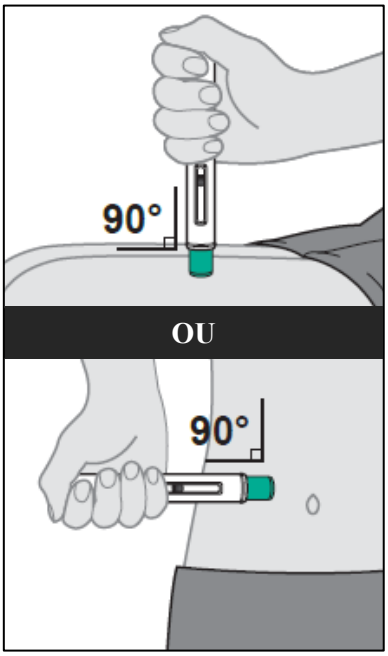


Figura I

9. Coloque a caneta pré-cheia no local da injeção.

a. Segure na caneta pré-cheia de forma a ver a janela.
b. Sem dobrar nem esticar a pele, coloque a caneta pré-cheia sobre o local da injeção a um ângulo de 90 graus.

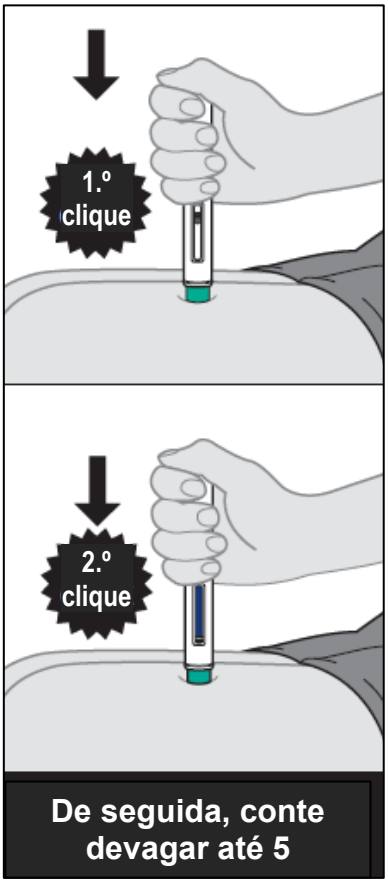


Figura J

10. Administre a injeção

a. Pressione a caneta pré-cheia **firmemente** contra a pele. Quando a injeção começar, ouvirá o 1.º "clique" alto e o êmbolo azul começará a encher a janela.

b. Continue a pressionar a caneta pré-cheia firmemente contra a pele e ouça o 2.º "clique" alto.

c. Após ouvir o 2.º "clique" alto, continue a pressionar a caneta pré-cheia firmemente contra a pele e conte lentamente até 5 para se certificar de que injetou a dose completa.

- **Não** altere a posição da caneta pré-cheia após a injeção ter começado.

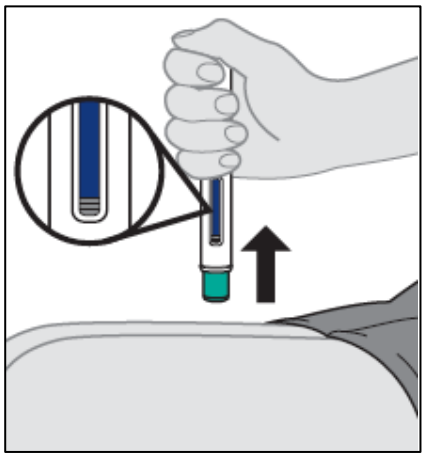


Figura K

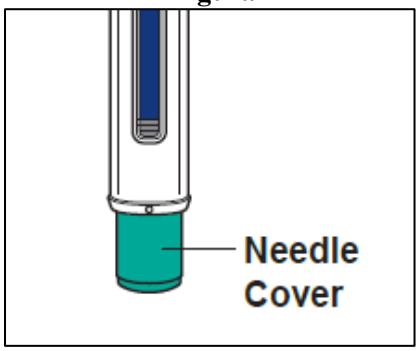


Figura L

11. Remova a Caneta pré-cheia a partir do local de injeção e trate o local da injeção

a. Observe a caneta pré-cheia e certifique-se de que o êmbolo azul com a parte superior cinzenta está a encher completamente a janela.

b. Remova a caneta pré-cheia da pele.

- Após remover a caneta pré-cheia do local da injeção, a agulha será automaticamente coberta. **Não** volte a colocar a cápsula de fecho na caneta.

- Se a janela ainda não estiver completamente azul ou se o medicamento ainda estiver a ser injetado, significa que não recebeu uma dose completa. Telefone imediatamente para o prestador de cuidados de saúde.

c. Trate o local da injeção ao premir suavemente, sem friccionar, uma bola de algodão ou gaze no local e aplique um penso adesivo, se necessário. Pode ocorrer uma pequena hemorragia.

- **Não** volte a utilizar a caneta pré-cheia.
- **Não** friccione o local da injeção.

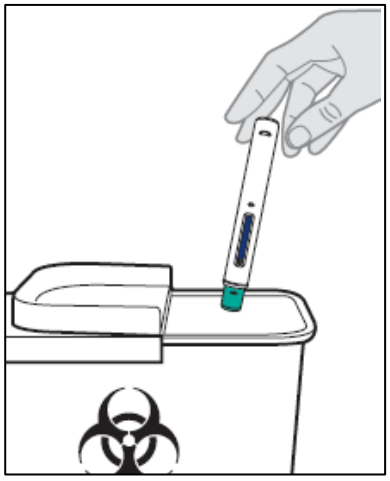


Figure M

12. Elimine a Caneta pré-cheia

a. Elimine a caneta pré-cheia usada num recipiente para objetos cortantes especial, de acordo com as instruções dadas pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

b. A compressa embebida em álcool e a embalagem podem ser colocadas no lixo doméstico.

- Mantenha sempre a caneta pré-cheia e o recipiente para objetos cortantes especial fora da vista e do alcance das crianças.

Folheto informativo: Informação para o doente

Yuflyma 20 mg solução injetável em seringa pré-cheia
adalimumab

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 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 da sua criança com Yuflyma. Mantenha o **Cartão de Segurança do Doente** consigo com a sua criança.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para a sua criança. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença da sua criança.
- Se a sua criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, informe o médico ou farmacêutico da sua criança. Ver secção 4.

O que contém este folheto

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

1. O que é Yuflyma e para que é utilizado

O Yuflyma contém a substância ativa adalimumab.

Yuflyma é usado no tratamento das doenças inflamatórias seguintes:
- Artrite idiopática juvenil poliarticular
- Artrite relacionada com entesite
- Psoríase pediátrica em placas
- Doença de Crohn pediátrica
- Uveíte pediátrica

A substância ativa de Yuflyma, adalimumab, é um anticorpo monoclonal humano. Os anticorpos monoclonais são proteínas que se ligam a um alvo específico no corpo.

O alvo de adalimumab é uma proteína denominada fator de necrose tumoral (TNFα), que está envolvida no sistema imunitário (defesa) e está presente em níveis aumentados nas doenças inflamatórias acima mencionadas. Ao ligar-se ao TNFα, Yuflyma diminui o processo inflamatório destas doenças.

Artrite idiopática juvenil poliarticular

A artrite idiopática juvenil poliarticular é uma doença inflamatória das articulações que surge normalmente pela primeira vez na infância.

Yuflyma é usado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular em crianças a partir dos 2 anos de idade. A sua criança pode ser tratada inicialmente com outros medicamentos modificadores

da doença, como por exemplo metotrexato. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, a sua criança receberá Yuflyma para tratar a sua artrite idiopática juvenil poliarticular.

O seu médico irá decidir se Yuflyma pode ser usado com metotrexato ou isoladamente.

Artrite relacionada com entesite

A artrite relacionada com entesite é uma doença inflamatória das articulações e dos locais onde os tendões se ligam ao osso.

Yuflyma é usado no tratamento da artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 6 anos de idade. A sua criança pode ser tratada inicialmente com outros medicamentos modificadores da doença, como por exemplo metotrexato. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, a sua criança receberá Yuflyma para tratar a sua artrite idiopática juvenil poliarticular.

Psoríase pediátrica em placas

Psoríase em placas é uma doença da pele que provoca manchas avermelhadas, secas e com placas na pele, cobertas de escamas prateadas. A psoríase em placas pode também afetar as unhas, causando a sua desintegração, tornando-as espessas e descoladas da base da unha o que pode ser doloroso. Pensase que a psoríase pode ser causada por alterações do sistema imunitário do corpo, que provocam um aumento da produção de células epiteliais.

Yuflyma é usado no tratamento da psoríase crónica em placas grave em crianças e adolescentes com idades entre os 4 e os 17 anos de idade, para os quais o tratamento tópico e fototerapias não resultaram ou são inadequados.

Doença de Crohn pediátrica

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do trato digestivo. Yuflyma está indicado no tratamento da doença de Crohn em crianças e adolescentes dos 6 aos 17 anos de idade.

A sua criança pode receber primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, a sua criança receberá Yuflyma para reduzir os sinais e sintomas da doença.

Uveíte pediátrica

A uveíte não infeciosa é uma doença inflamatória que afeta diferentes partes do olho.

Yuflyma é usado no tratamento da uveíte não infeciosa, crónica, com inflamação, afetando a parte da frente do olho, em crianças a partir dos 2 anos de idade.

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

A sua criança pode receber primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, a sua criança receberá Yuflyma para reduzir os sinais e sintomas da doença.

2. O que precisa de saber antes da sua criança utilizar Yuflyma

Não utilize Yuflyma:

- Se a sua criança tem alergia a adalimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

- Se a sua criança tem tuberculose ativa ou outras infeções graves (ver "Advertências e precauções"). É importante que informe o seu médico se a sua criança tiver sintomas de infeção, tais como febre, feridas, sensação de cansaço, problemas dentários.

- Se a sua criança tem insuficiência cardíaca moderada a grave. É importante que informe o seu médico se a criança tem ou se teve alterações cardíacas graves (ver "Advertências e precauções").

Advertências e precauções

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

Reações alérgicas

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

Infeções

- Se a sua criança tiver uma infeção, incluindo uma infeção crónica ou uma infeção em qualquer parte do seu corpo (por exemplo, úlcera da perna) informe o seu médico antes de iniciar o tratamento com Yuflyma. Se tiver quaisquer dúvidas, deve contactar o seu médico.

- A sua criança pode contrair mais facilmente infeções enquanto estiver a ser tratado com Yuflyma. Este risco pode aumentar se a função pulmonar estiver diminuída. Estas infeções podem ser graves e incluem:
  - tuberculose
  - infeções causadas por vírus, fungos, parasitas ou bactérias
  - infeção grave no sangue (sepsia)

  Em casos raros, estas infeções podem pôr a vida em risco. É importante informar o seu médico se a sua criança tiver sintomas, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Yuflyma.

- Informe o seu médico se a sua criança reside ou viaja em regiões nas quais as infeções fúngicas (tais como histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose) são endémicas.

- Informe o seu médico se a sua criança tem antecedentes de infeções recorrentes ou quaisquer outros problemas que aumentem o risco de infeções.

- A sua criança e o médico da sua criança devem tomar especial atenção se houver sinais de infeção enquanto estiver a ser tratado com Yuflyma. É importante informar o seu médico se a sua criança tiver sintomas de infeções, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários.

Tuberculose

- Uma vez que foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com Yuflyma, o seu médico irá avaliar a criança para despiste de sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar a terapêutica com Yuflyma. Esta avaliação irá incluir uma história clínica pormenorizada da sua criança e exames de despiste 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 seu médico se já sofreu de tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém com esta doença. Se tem tuberculose ativa, não utilize Yuflyma.
- A tuberculose pode vir a manifestar-se durante o tratamento com Yuflyma, mesmo que a sua criança tenha efetuado tratamento de profilaxia da tuberculose.
- Se surgirem sintomas de tuberculose (por exemplo tosse persistente, perda de peso, fraqueza, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico.

Hepatite B

- Informe o seu médico se criança é portador do vírus da Hepatite B (VHB), se tem o vírus HBV ativo ou se pensa que pode estar em risco de contrair HBV.
  - O médico da sua criança deve avaliá-la para determinar se tem HBV. Yuflyma pode causar reativação de HBV em pessoas portadoras deste vírus.
  - Em alguns casos raros, especialmente se a sua criança tomar outros medicamentos que suprimem o sistema imunitário, a reativação de HBV pode pôr a sua vida em risco.

Intervenção cirúrgica ou dentária

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

Doença desmielinizante

- Se a sua criança sofre 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 ela pode utilizar ou continuar a utilizar Yuflyma. Caso a sua criança tiver sintomas, tais como alterações na visão, fraqueza nos braços ou pernas ou dormência ou formigueiro em qualquer parte do corpo, informe imediatamente o seu médico.

Vacinação

- Certas vacinas podem causar infeções e não devem ser administradas em conjunto com Yuflyma.

  - Contacte o seu médico antes de a criança receber qualquer vacina.
  - Recomenda-se que as crianças, antes de iniciarem o tratamento com Yuflyma, se possível, recebam todas as vacinas, de acordo com o atual plano de vacinação nacional.
  - Se a sua criança utilizou Yuflyma durante a gravidez, o bebé da sua criança pode ter um risco superior de ter tais infeções até, aproximadamente, cinco meses após a última dose que administrou durante a gravidez. É importante que diga ao médico do bebé da sua criança e a outros profissionais de saúde que a sua criança usou Yuflyma durante a gravidez, para que estes possam decidir quando pode ser dada qualquer vacina ao bebé.

Insuficiência cardíaca

- Se a sua criança sofre de insuficiência cardíaca ligeira e está a ser tratado com Yuflyma, o seu estado deve ser controlado cuidadosamente pelo seu médico. É muito importante que informe o seu médico se a criança sofre ou já sofreu de problemas cardíacos graves. Caso a sua criança desenvolva novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca (por exemplo, falta de ar ou inchaço dos pés), deve contactar o seu médico imediatamente. O seu médico irá decidir se pode utilizar Yuflyma.

Febre, nódoas negras, perdas de sangue ou aspeto pálido

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

Cancro

- Têm ocorrido, em casos muito raros, certos tipos de cancro em crianças e adultos doentes tratados com Yuflyma ou com outros antagonistas-TNF.

    - Doentes com artrite reumatoide muito grave que tenham doença prolongada podem ter um maior risco médio de aparecimento de linfoma (um cancro que afeta o sistema linfático) e leucemia (um cancro que afeta o sangue e medula óssea).
    - Se a sua criança toma Yuflyma, o risco de ter linfoma, leucemia, ou outro tipo de cancro pode aumentar. Em raras ocasiões, em doentes tratados com Yuflyma, foi notificado um tipo de linfoma pouco frequente e grave. Alguns destes doentes foram também tratados com azatioprina ou 6-mercaptopurina.
    - Diga ao seu médico se a sua criança estiver a tomar azatioprina ou 6-mercaptopurina com Yuflyma.
    - Foram observados casos de neoplasias cutâneas não melanomas em doentes tratados com Yuflyma.
    - Se aparecerem novas lesões de pele durante ou depois do tratamento, ou se existirem alterações no aspeto de lesões existentes, informe o seu médico.

- Existem casos de cancros, para além de linfoma, em doentes com um tipo específico de doença pulmonar denominada Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) tratados com outros antagonistas-TNF. Se a sua criança tem DPOC, ou se fuma muito, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com um bloqueador-TNF é apropriado.

Doença autoimune

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

Outros medicamentos e Yuflyma

Informe o seu médico ou farmacêutico se a sua criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Devido ao risco aumentado de infeções graves, a sua criança não deve tomar Yuflyma com medicamentos contendo as substâncias ativas seguintes:

- anacinra
- abatacept.

Yuflyma pode ser utilizado em conjunto com:
- metotrexato
- certos medicamentos anti-reumatismais 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).

Se tiver qualquer dúvida, pergunte ao seu médico.

Gravidez e amamentação

- A sua criança deverá considerar a utilização de um método contracetivo adequado para evitar a gravidez e continuar a utilizá-lo durante, pelo menos, 5 meses após o último tratamento com Yuflyma.
- Se a sua criança está grávida, se pensa que a sua criança pode estar grávida ou se planeia engravidar, aconselhe-se com o seu médico da sua criança antes de utilizar esta terapêutica.
- Yuflyma 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 Yuflyma durante a gravidez, em comparação com mães com a mesma doença que não receberam Yuflyma.
- Yuflyma pode ser utilizado durante a amamentação.
- Se durante a gravidez a sua criança utilizar Yuflyma, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção.
- É importante que diga ao médico do bebé e a outros profissionais de saúde que a sua criança usou Yuflyma durante a gravidez antes que o seu bebé tome qualquer vacina. Para mais informação sobre vacinação, ver secção "Advertências e precauções".

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

YUFLYMA contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,2 ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

YUFLYMA contém polissorbato

Este medicamento contém 0,2 mg de polissorbato 80 (E433) em cada dose de 20 mg. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico caso o seu filho tenha alguma alergia conhecida.

3. Como utilizar Yuflyma

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

As doses recomendadas de Yuflyma em cada uma das indicações aprovadas encontram-se na tabela abaixo. O seu médico pode prescrever uma dose diferente de Yuflyma de acordo com as necessidades da sua criança.

Artrite idiopática juvenil poliarticular		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Crianças, adolescentes e adultos 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 igual a 10 kg ou inferior a 30 kg	20 mg em semanas alternadas	Não aplicável

Artrite relacionada com entesite		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
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 igual a 15 kg ou inferior a 30 kg	20 mg em semanas alternadas	Não aplicável

Psoríase pediátrica em placas		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Crianças e adolescentes entre os 4 e os 17 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg	Dose inicial de 40 mg, seguida de 40 mg uma semana depois. Depois disso, a dose habitual é 40 mg em semanas alternadas.	Não aplicável
Crianças e adolescentes entre os 4 e os 17 anos de idade com peso igual a 15 kg ou inferior a 30 kg	Dose inicial de 20 mg, seguida de 20 mg uma semana após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é 20 mg em semanas alternadas.	Não aplicável

Doença de Crohn pediátrica		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade com peso igual ou superior a 40 kg	Dose inicial de 80 mg, seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Nos casos onde é necessária uma resposta mais rápida, o médico da sua criança pode prescrever uma dose inicial de 160 mg, seguida de 80 mg duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é 40 mg em semanas alternadas.	O médico da sua criança pode aumentar a dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas.
Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade com peso inferior a 40 kg	Dose inicial de 40 mg, seguida de 20 mg duas semanas após a dose inicial. Nos casos onde é necessária uma resposta mais rápida, o médico da sua criança pode prescrever uma dose inicial de 80 mg, seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é 20 mg em semanas alternadas.	O médico da sua criança pode aumentar a frequência da dose para 20 mg por semana.

Uveíte pediátrica		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
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 pode também prescrever uma dose inicial de 40 mg que pode ser administrada uma semana antes do início da dose habitual de 20 mg em semanas alternadas. Yuflyma é recomendado para utilização em associação com 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 pode também prescrever uma dose inicial de 80 mg que pode ser administrada uma semana antes do início da dose habitual de 40 mg em semanas alternadas. Yuflyma é recomendado para utilização em associação com metotrexato.

Modo e via de administração

Yuflyma é administrado por injeção debaixo da pele (via subcutânea).

Instruções detalhadas sobre como administrar a injeção de Yuflyma estão indicadas na secção 7 "Instruções para utilização".

Se utilizar mais Yuflyma do que deveria

Se injetar acidentalmente Yuflyma mais frequentemente do que o prescrito, contacte o seu médico ou farmacêutico e informe-os de que a sua criança utilizou mais do que devia. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Yuflyma

Caso se tenha esquecido de administrar uma injeção a sua criança, administre a próxima dose de Yuflyma logo que se lembrar. Administre a dose seguinte a sua criança conforme prescrito, como se não tivesse omitido a dose anterior.

Se parar de utilizar Yuflyma

A decisão de parar de utilizar Yuflyma deve ser avaliada com o seu médico. Os sintomas da sua criança 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 requerer tratamento. Podem ocorrer efeitos indesejáveis, pelo menos, até 4 meses após a última injeção de Yuflyma.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas

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

Informe logo que possível o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas

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

Os sintomas descritos acima podem ser sinais dos efeitos indesejáveis descritos a seguir e que foram observados com Yuflyma.

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

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

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 orais (incluindo infeções dentárias e constipações)
- 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 neurológicas, tais como prurido, comichão ou dormência
- enxaqueca

- compressão da raiz nervosa (incluindo dor lombar e dor nas pernas)
- alterações da visão
- inflamação dos olhos
- inflamação das pálpebras e inchaço dos olhos
- vertigem (sensação de tontura ou movimento)
- sensação de batimento cardíaco rápido
- tensão arterial alta
- vermelhidão
- hematoma (concentração de sangue fora dos vasos sanguíneos)
- tosse
- asma
- dificuldade em respirar
- hemorragia gastrointestinal
- dispepsia (indigestão, inchaço, azia)
- doença de refluxo
- síndrome de sicca (incluindo olhos e boca seca)
- comichão
- erupção da pele com comichão
- nódoas negras
- inflamação da pele (tais como eczema)
- unhas das mãos e dos pés quebradiças
- aumento de suor
- perda de cabelo
- início ou agravamento da psoríase
- espasmos musculares
- sangue na urina
- perturbações renais
- dor no peito
- edema (inchaço)
- febre
- redução nas plaquetas sanguíneas aumentando o risco de hemorragia ou de nódoas negras
- diminuição na cicatrização

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- infeções oportunistas (as quais incluem tuberculose e outras infeções que ocorrem quando a resistência à doença está diminuída)
- infeções neurológicas (incluindo meningite viral)
- infeções oculares
- infeções bacterianas
- diverticulite (inflamação e infeção do intestino grosso)
- cancro
- cancro que afeta o sistema linfático
- melanoma
- perturbações do sistema imunitário que podem afetar os pulmões, pele e gânglios linfáticos (apresentando-se mais frequentemente como sarcoidose)
- vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos)
- tremor (agitação)
- neuropatia (alteração dos nervos)
- AVC
- perda de audição, zumbido
- sensação de batimento irregular do coração tal como palpitações
- problemas no coração que podem causar falta de ar ou inchaço nos tornozelos
- ataque cardíaco

- quisto na parede de uma artéria maior, inflamação e coágulo de uma veia, bloqueio de um vaso sanguíneo
- doenças pulmonares causando falta de ar (incluindo inflamação)
- embolia pulmonar (bloqueio de uma artéria no pulmão)
- derrame pleural (acumulação anormal de líquido no espaço pleural)
- inflamação do pâncreas que causa dor grave no abdómen e costas
- dificuldade em engolir
- edema facial (inchaço da face)
- inflamação da vesícula, pedra na vesícula
- fígado gordo
- suores noturnos
- escaras
- colapso muscular anormal
- lúpus eritematoso sistémico (incluindo inflamação da pele, coração, pulmão, articulações e outros sistemas de órgãos)
- interrupções de 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 ocular e síndrome de Guillain-Barré 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 (buraco no intestino)
- hepatite
- reativação da hepatite B
- hepatite autoimune (inflamação do fígado causada pelo próprio sistema imunitário do corpo)
- vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos da pele)
- síndrome de Stevens-Johnson (sintomas iniciais incluindo indisposição, febre, dor de cabeça e erupção cutânea)
- edema facial (inchaço da face) associado a reações alérgicas
- eritema multiforme (erupção cutânea inflamatória)
- síndrome tipo lúpus
- angioedema (inchaço localizado da pele)
- reação cutânea liquenoide (erupção na pele vermelho-púrpura com comichão)

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

- linfoma hepatoesplénico de linfócitos T (um raro cancro de sangue que muitas vezes é fatal)
- carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro de pele)
- O sarcoma de Kaposi, um cancro raro relacionado com a infeção do vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente como lesões roxas na pele.
- insuficiência hepática
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção cutânea acompanhada de fraqueza muscular)
- Aumento de peso (para a maioria dos doentes, o aumento de peso foi pequeno)

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

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

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

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

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

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- aumento de bilirrubina (análises de sangue ao fígado)

Raros (podem afetar até 1 em 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 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 Yuflyma

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

Conservação Alternativa:

Quando necessário (por exemplo, quando está a viajar), uma seringa pré-cheia de Yuflyma pode ser conservada até um período máximo de 31 dias, à temperatura ambiente (até 25 ° C) - certifique-se de que a protege da luz. Uma vez retirada do frigorífico para a temperatura ambiente, a seringa **tem de ser utilizada dentro de 31 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 Yuflyma

A substância ativa é adalimumab.
Os outros componentes são ácido acético, acetato de sódio trihidratado, glicina, polissorbato 80 (E433) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Yuflyma em seringa pré-cheia e conteúdo da embalagem

Yuflyma 20 mg solução injetável em seringa pré-cheia é fornecido sob a forma de uma solução estéril contendo 20 mg de adalimumab dissolvido em 0,2 ml de solução.

Yuflyma em seringa pré-cheia é constituído por uma seringa de vidro contendo uma solução de adalimumab.
O pack de 1 seringa pré-cheia é fornecido com 2 compressas embebidas em álcool (1 sobresselente).
O pack de 2 seringa pré-cheia é fornecido com 2 compressas embebidas em álcool.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapeste
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

Fabricante

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
França

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Alemanha

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Alemanha

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Espanha

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tel: + 45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Irlanda
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige
Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
contact_se@celltrionhc.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

7. Instruções para utilização

- As instruções a seguir indicadas explicam como administrar à sua criança uma injeção subcutânea de Yuflyma em seringa pré-cheia. Leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo.
- O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico dar-lhe-á instruções sobre a técnica de autoinjeção.
- **Não tente** a sua criança antes de estar certo de ter compreendido o modo de preparar e administrar a injeção.
- Após treino adequado, a injeção pode ser administrada pela sua criança ou por outra pessoa, por exemplo, um familiar ou amigo.
- Use só uma seringa pré-cheia por injeção.

Seringa Pré-cheia de Yuflyma

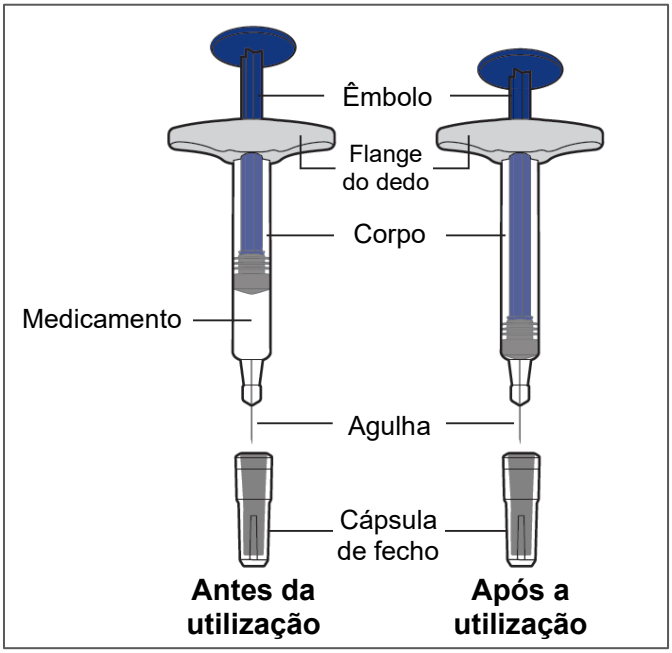


Figura A

Não utilize a seringa pré-cheia se:

- estiver rachada ou danificada.
- o prazo de validade tiver sido ultrapassado.
- tenha caído sobre uma superfície dura.

Retire só a tampa imediatamente antes da injeção. Manter o Yuflyma fora da vista e do alcance das crianças.

1. Reúna os materiais para a injeção

a. Prepare uma superfície plana limpa, como uma mesa ou um balcão, numa área com boa iluminação.

b. Remova 1 seringa pré-cheia da embalagem armazenada no frigorífico.
- Segure na seringa pré-cheia quando a remover da embalagem. **Não** toque na haste do êmbolo e na tampa.

c. Certifique-se de que tem os seguintes materiais:
- Seringa pré-cheia
- Compressa embebida em álcool

Não incluído na embalagem:
- Gaze ou bola de algodão
- Penso adesivo
- Recipiente para objetos cortantes

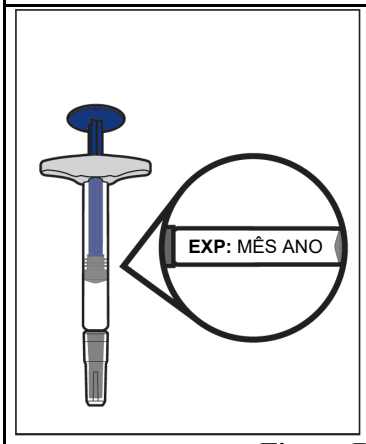


Figura B

2. Inspecione a seringa pré-cheia

a. Certifique-se de que tem o medicamento (Yuflyma) e dosagem corretos.

b. Observe a seringa pré-cheia e certifique-se de que não está rachada nem danificada.

c. Verifique a data de validade no rótulo da seringa pré-cheia.

Não utilize a seringa pré-cheia se:
- estiver rachada ou danificada.
- a data de validade tiver sido ultrapassada.
- tenha caído sobre uma superfície dura.

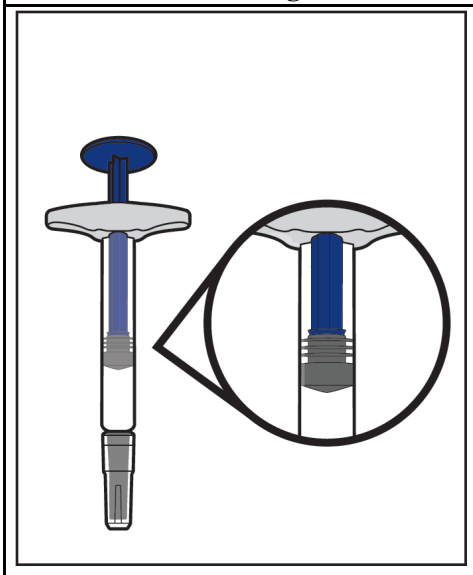


Figura C

3. Inspecione o medicamento

a. Observe o medicamento e confirme se o líquido é transparente, sem cor ou castanho-pálido e sem partículas.

- **Não** utilize a seringa pré-cheia se o líquido tiver alteração de cor (amarelo ou castanho-escuro), estiver turvo ou contiver partículas no mesmo.

- Pode ver bolhas de ar a sair do líquido. Isto é normal.

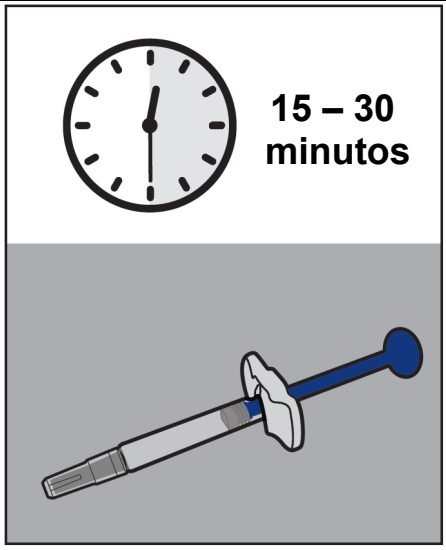


Figura D

4. Aguarde 15 a 30 minutos

a. Deixe a seringa pré-cheia à temperatura ambiente durante 15 a 30 minutos para permitir que aqueça.

- **Não** aqueça a seringa pré-cheia com fontes de calor como água quente ou um micro-ondas.

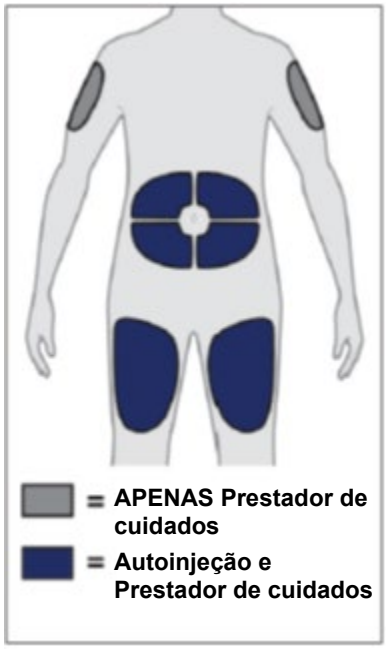


Figura E

5. Escolha um local de injeção adequado

a. Pode injetar:
- no cimo da coxa.
- no abdômen da sua criança, exceto nos 5 cm à volta do umbigo.
- na área exterior da parte superior do braço (APENAS se for um prestador de cuidados)

- **Não** injete na pele que esteja num raio de 5 cm do seu umbigo ou que esteja vermelha, sensível, danificada, ferida ou cicatrizada.
- Se sua criança tiver psoríase, **não** injete diretamente na pele levantada, grossa, vermelha ou escamosa ou em lesões na pele.
- **Não** injete através da roupa.

b. Mude o local da injeção sempre que administrar uma injeção. O novo local de injeção deve ter, pelo menos, 3 cm de distância do local da injeção anterior.

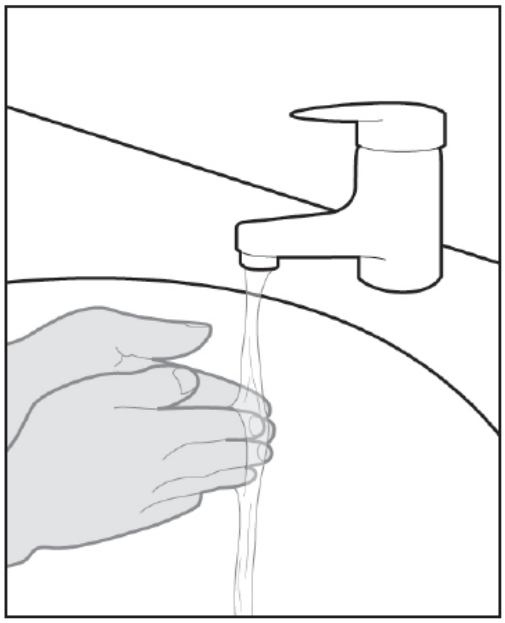


Figura F

6. Lave cuidadosamente as mãos

a. Lave as mãos com água e sabão e seque-as cuidadosamente.

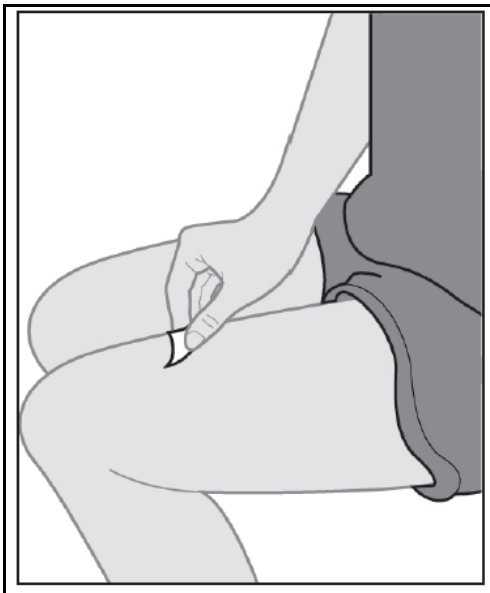


Figura G

7. Limpe o local da injeção

a. Limpe o local da injeção com uma compressa embebida em álcool com um movimento circular.
b. Deixe a pele secar antes de injetar.

- **Não** sopre nem toque no local da injeção novamente antes de administrar a injeção.

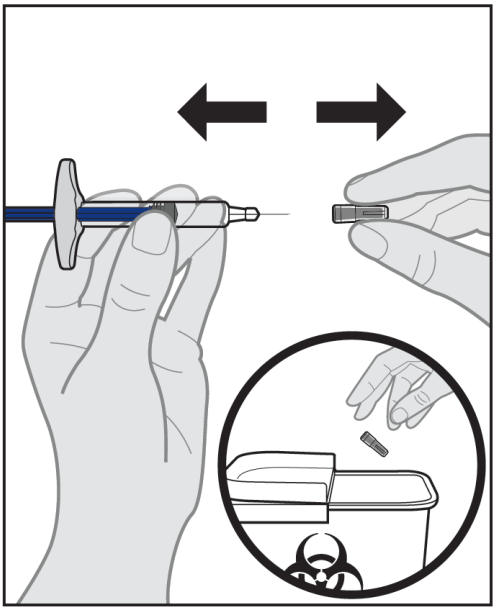


Figura H

8. Remova a cápsula de fecho

a. Remova a cápsula de fecho ao segurar com uma mão na seringa pré-cheia. Retire lentamente a cápsula de fecho com a outra mão.

- Não puxe a haste do êmbolo em nenhum momento
- **Não** remova a cápsula de fecho enquanto não estiver pronto para injetar
- **Não** toque na agulha. Se o fizer, pode resultar numa lesão com a agulha.
- **Não** volte a colocar a cápsula de fecho da seringa pré-cheia. Elimine a cápsula de fecho imediatamente no recipiente para objetos cortantes.
- É normal observar-se algumas gotas de solução na agulha.

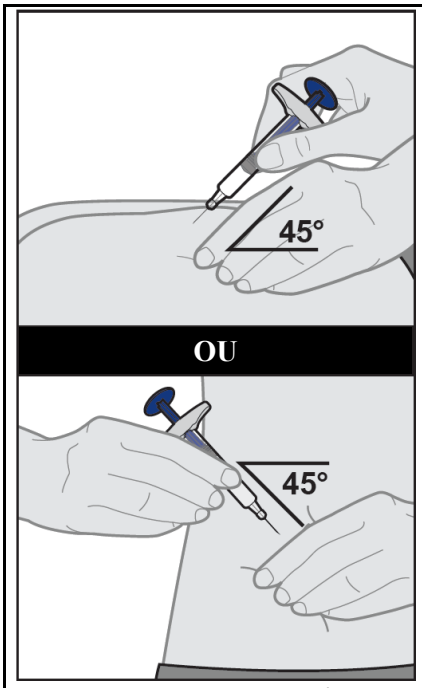


Figura I

9. Insira a seringa pré-cheia no local da injeção

a. Dobre suavemente um pedaço de pele no local da injeção com uma mão.

b. Ao segurar na seringa pré-cheia, insira a agulha completamente no pedaço de pele a um ângulo de 45 graus com um movimento "tipo dardo".

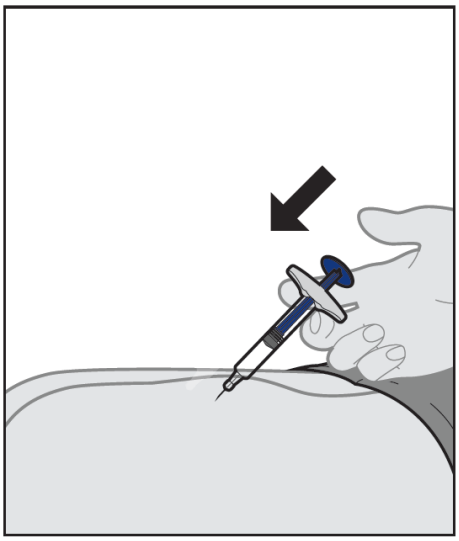


Figura J

10. Administre a injeção

a. Após inserir a agulha, liberte a pele dobrada.
b. Empurre o êmbolo lenta e totalmente até baixo até que todo o líquido seja injetado e a seringa fique vazia.

- **Não** altere a posição da seringa pré-cheia após a injeção ter começado.

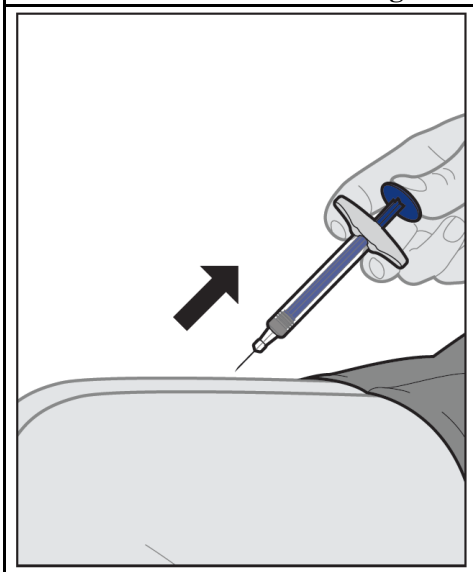


Figura K

11. Remova a seringa pré-cheia a partir do local de injeção e trate do local da injeção

a. Após a seringa pré-cheia ficar vazia, remova a seringa pré-cheia da sua pele no mesmo ângulo que foi inserida.
b. Trate o local da injeção ao premir suavemente, sem friccionar, uma bola de algodão ou gaze no local e aplique um penso adesivo, se necessário. Pode ocorrer uma pequena hemorragia.

- **Não** volte a utilizar a seringa pré-cheia.
- **Não** toque nem volte a colocar a cápsula de fecho da agulha.
- **Não** friccione o local da injeção.

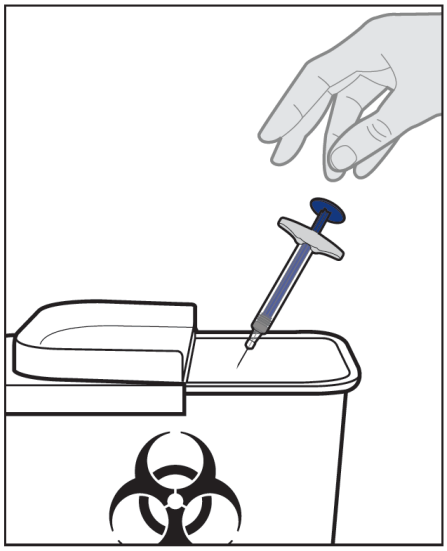


Figura L

12. Elimine a seringa pré-cheia

- **Não** volte a colocar a cápsula de fecho da seringa pré-cheia.

a. Elimine a seringa pré-cheia usada num recipiente para objetos cortantes especial, de acordo com as instruções dadas pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

b. A compressa embebida em álcool e a embalagem podem ser colocadas no lixo doméstico.

- Mantenha sempre a seringa pré-cheia e o recipiente para objetos cortantes especial fora da vista e do alcance das crianças.