DIZERES DE TEXTO DE BULA – PROFISSIONAL DA SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Instituto Butantan - Adalimumabe
adalimumabe

APRESENTAÇÕES
Cartucho contendo 1, 2 ou 6 seringas preenchidas com dispositivo de segurança da agulha com solução injetável contendo 40 mg de adalimumabe em 0,8 mL de solução.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE E 30 KG DE PESO

COMPOSIÇÃO
Cada seringa preenchida contém:
adalimumabe.....40 mg
excipientes q.s.p.....0,8 mL
(ácido adípico, ácido cítrico monoidratado, cloreto de sódio, manitol, polissorbato 80, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis).

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento de:

Adultos

Artrite Reumatoide
Instituto Butantan – Adalimumabe é destinado para reduzir os sinais e sintomas, induzir uma resposta clínica e remissão clínica maior, inibir a progressão dos danos estruturais e melhorar a capacidade física em pacientes adultos com artrite reumatoide (AR) ativa de intensidade moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada a uma ou mais drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDs).
Instituto Butantan – Adalimumabe é destinado ao tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em pacientes não tratados com metotrexato previamente.
Instituto Butantan – Adalimumabe pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com metotrexato ou outra DMARDs.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Artrite Psoriásica
Instituto Butantan – Adalimumabe é destinado para reduzir os sinais e sintomas da artrite psoriásica (APs). O medicamento demonstrou reduzir a taxa de progressão das lesões articulares periféricas, conforme medido por raio-X em pacientes com subtipos poliarticular simétrico da doença, e melhora da função física.
Instituto Butantan – Adalimumabe pode ser utilizado isoladamente ou em combinação a DMARDs.

Espondiloartrite Axial

- **Espondilite Anquilosante (EA)**

Instituto Butantan – Adalimumabe é destinado ao tratamento da espondilite anquilosante ativa em pacientes que responderam inadequadamente à terapia convencional.

- **Espondiloartrite axial não radiográfica (espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de EA)**

Instituto Butantan – Adalimumabe é destinado ao tratamento de pacientes adultos com espondiloartrite axial grave sem evidência radiográfica de EA que possuam sinais objetivos de inflamação (PCR elevada e/ou ressonância magnética) e que responderam inadequadamente ou que sejam intolerantes aos medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais.

Doença de Crohn
Instituto Butantan – Adalimumabe é destinado para reduzir sinais e sintomas, induzir e manter a remissão clínica em pacientes adultos com doença de Crohn (DC) ativa de intensidade moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada à terapia convencional.
Instituto Butantan – Adalimumabe também é destinado para reduzir sinais e sintomas e induzir remissão clínica em pacientes que perderam resposta ou são intolerantes ao infliximabe.

Colite Ulcerativa ou Retocolite Ulcerativa
Instituto Butantan – Adalimumabe é destinado ao tratamento da colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa ativa moderada a grave em pacientes adultos, que apresentaram uma resposta inadequada à terapia convencional incluindo corticosteroides e/ou 6-mercaptopurina (6- MP) ou azatioprina (AZA), ou em pacientes que são intolerantes ou contraindicados para estas terapias. **Instituto Butantan – Adalimumabe** induz e mantém a cicatrização da mucosa nestes pacientes, reduz a hospitalização relacionada com a doença e suas causas e, melhora a qualidade de vida. O uso de corticosteroide pode ser reduzido ou descontinuado.

Psoríase em placas
Instituto Butantan – Adalimumabe é destinado ao tratamento de psoríase em placas crônica moderada a grave em pacientes adultos com indicação de terapia sistêmica.

Hidradenite Supurativa
Instituto Butantan – Adalimumabe é destinado para reduzir os sinais e sintomas de hidradenite supurativa ativa moderada a grave em pacientes adultos, nos quais a terapia antibiótica foi inadequada, incluindo o tratamento de lesões inflamatórias e prevenção do agravamento de abscessos e fístulas.

Uveíte
Instituto Butantan – Adalimumabe é destinado ao tratamento de uveíte não infecciosa intermediária, posterior ou pan-uveíte, em pacientes adultos que tenham resposta inadequada ao uso de corticosteroides, que necessitem de redução/retirada de corticosteroides (corticosteroid-sparing) ou nos

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

pacientes no qual o uso de corticosteroides é inapropriado.

Pediátricos

Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular
Instituto Butantan – Adalimumabe em combinação com metotrexato, é indicado para reduzir os sinais e sintomas da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa moderada a grave em pacientes pediátricos acima de quatro anos de idade e superfície corporal (SC) >1,67 m^2 que apresentaram resposta inadequada a pelo menos um DMARD. **Instituto Butantan – Adalimumabe** pode ser utilizado em monoterapia naqueles indivíduos intolerantes ao metotrexato ou quando o uso concomitante com metotrexato é inapropriado.

Artrite relacionada à Entesite
Instituto Butantan – Adalimumabe é destinado ao tratamento de artrite relacionada à entesite em pacientes acima de 06 anos que apresentaram uma resposta inadequada ou que são intolerantes à terapia convencional.

Doença de Crohn
Instituto Butantan – Adalimumabe é destinado para reduzir sinais e sintomas e induzir e manter a remissão clínica em pacientes pediátricos a partir de 06 anos (≥ 40kg), com doença de Crohn ativa de intensidade grave, que apresentaram resposta inadequada à terapia convencional.

Uveíte Pediátrica
Instituto Butantan – Adalimumabe é destinado ao tratamento de uveíte não infecciosa, anterior, crônica em pacientes pediátricos com 02 anos de idade ou mais e peso ≥ 30kg, que apresentaram uma resposta inadequada ou que são intolerantes à terapia convencional, ou quando a terapia convencional é inapropriada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Instituto Butantan – Adalimumabe é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre o **Instituto Butantan – Adalimumabe** e o medicamento comparador Humira® (adalimumabe).

Resultados de eficácia do produto biológico comparador

Adultos

- Artrite reumatoide

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

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

O estudo I (ARMADA)[1] avaliou 271 pacientes com artrite reumatoide moderada a grave, com mais de 18 anos de idade, que falharam ao tratamento com pelo menos uma droga modificadora da doença (DMARD), com resposta insuficiente ao metotrexato em doses constantes de 12,5 a 25 mg/semana (ou 10 mg caso o paciente fosse intolerante ao metotrexato). Os pacientes apresentavam articulações edemaciadas ≥ 6 e articulações doloridas ≥ 9 e com AR diagnosticada de acordo com o critério ACR. Os pacientes receberam placebo ou 20, 40 ou 80 mg de Humira® (adalimumabe) a cada 2 semanas, por 24 semanas, por via subcutânea (SC).

O estudo II (DE011)[2] avaliou 544 pacientes com artrite reumatoide moderada a grave, com mais de 18 anos de idade, que falharam ao tratamento com pelo menos um DMARD (metotrexato, sulfassalazina, hidroxicloroquina, ouro oral ou injetável, d-penicilamina, azatioprina). Os pacientes apresentaram articulações edemaciadas ≥ 10 e articulações doloridas ≥ 12 e também diagnosticados de acordo com o critério ACR. Os pacientes foram divididos em 5 grupos: placebo semanal, Humira® (adalimumabe) 20 mg + placebo semanal, Humira® (adalimumabe) 40 mg + placebo semanal, Humira® (adalimumabe) 20 mg + placebo a cada 2 semanas, Humira® (adalimumabe) 40 mg + placebo a cada 2 semanas. Todos os pacientes receberam os tratamentos por via subcutânea (SC). A duração do estudo foi de 26 semanas.

O estudo III (DE019)[3] avaliou 619 pacientes com artrite reumatoide moderada a grave, com mais de 18 anos de idade, com resposta insuficiente ao metotrexato em doses constantes semanais de 12,5 a 25 mg/semana (ou 10 mg caso o paciente fosse intolerante ao metotrexato). Diferente do estudo I, os pacientes com AR do estudo III não apresentavam falhas ao tratamento com pelo menos um DMARD. Os pacientes foram divididos em grupos: injeções de placebo semanalmente, injeções de Humira® (adalimumabe) 20 mg semanalmente e injeções de Humira® (adalimumabe) 40 mg a cada duas semanas + placebo nas semanas alternadas. Todos os pacientes receberam os tratamentos por via SC. A duração do estudo foi de 52 semanas. Após este período, os pacientes puderam entrar em um período de extensão aberto no qual avaliou-se o uso de Humira® (adalimumabe) 40 mg/metotrexato a cada 2 semanas, por via SC, por até 10 anos.[6]

O estudo IV (STAR)[4] avaliou 636 pacientes com artrite reumatoide moderada a grave, com mais de 18 anos de idade. A população do estudo incluiu pacientes que nunca haviam usado DMARDs ou que estavam em tratamento com DMARDs estável por no mínimo 28 dias. Estes tratamentos incluíram leflunomida, hidroxicloroquina, sulfassalazina e/ou sais de ouro. Os pacientes foram randomizados para receberem Humira® (adalimumabe) 40 mg ou placebo, por via SC, a cada 2 semanas, por 24 semanas.

O estudo V (PREMIER)[5] avaliou 799 pacientes com artrite reumatoide de início recente (duração média dos sintomas de menos de 9 meses), moderada a grave, que nunca haviam usado metotrexato. O estudo avaliou a eficácia, a segurança e a progressão radiológica da destruição articular de Humira® (adalimumabe) 40 mg + metotrexato a cada 2 semanas, Humira® (adalimumabe) 40 mg a cada 2 semanas e monoterapia com metotrexato, por 104 semanas. Todos os tratamentos foram por via SC. Após a conclusão das primeiras 104 semanas de tratamento, 497 pacientes foram inscritos em uma fase de extensão aberta, na qual 40 mg de Humira® (adalimumabe) foram administrados a cada 15 dias por até 10 anos.

As medidas de desfechos primárias dos estudos I, II e III e a medida de desfecho secundária do estudo IV foram a porcentagem de pacientes que atingiu respostas ACR20 nas semanas 24 ou 26 (diminuição

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

de 20% dos critérios do American Collegge of Rheumatology). A medida de desfecho primária do estudo V foi a porcentagem de pacientes que atingiu respostas ACR50 (diminuição de 50% nos critérios do American College of Rheumatology) na semana 52. Os estudos III e V também tiveram a inibição da progressão da doença (medida por exames de raios-X) como medida de desfecho coprimária na semana 52. O estudo III também avaliou mudanças em escores de qualidade de vida como medida de desfecho coprimária.

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

Respostas ACR

Tabela 1: **Respostas ACR nos estudos clínicos controlados por placebo (porcentagem de pacientes)[1-3]**

Respostas	**Estudo I[a*1]**		**Estudo II[a*2]**		**Estudo III[a*3]**	
	Placebo + MTX[c] N=60	Humira® (adalimumabe)[b] + MTX[c] N=63	Placebo N=110	Humira® (adalimumabe)[b] N=113	Placebo + MTX[c] N=200	Humira® (adalimumabe)[b] + MTX[c] N=207
ACR 20						
6 meses	13,3%	65,1%	19,1%	46%	29,5%	63,3%
12 meses	ND	ND	ND	ND	24%	58,9%
ACR 50						
6 meses	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 meses	ND	ND	ND	ND	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 meses	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 meses	ND	ND	ND	ND	4,5%	23,2%

[a]Estudo I = 24 semanas, Estudo II = 26 semanas, Estudo III = 24 e 52 semanas

[b]40mg de Humira® (adalimumabe) a cada 2 semanas

[c]MTX=metotrexato

*p<0,01, Humira® (adalimumabe) versus placebo ND = Não disponível

No estudo IV, a resposta ACR 20 dos pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) foi significativamente melhor do que os pacientes tratados com placebo (p<0,001).[4]

Nos estudos I-IV, todos os componentes individuais dos critérios de resposta ACR [número de articulações dolorosas, número de articulações edemaciadas, avaliações da atividade da doença e da dor pelo médico, avaliações da atividade da doença e da dor pelo paciente, escores do índice de incapacidade (HAQ – Health Assessment Questionnaire) e valores de PCR (proteína C reativa) em mg/dL] melhoraram em 24[1,3,4] ou 26 semanas[2], quando comparados ao placebo. No estudo III, estas melhoras foram mantidas ao longo de 52 semanas.[3]

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

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

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

No estudo V, o tratamento combinado de Humira® (adalimumabe) com metotrexato, em pacientes com artrite reumatoide inicial, levou a respostas ACR maiores e mais rápidas do que as monoterapias com Humira® (adalimumabe) ou metotrexato, na semana 52, mantidas na semana 104 (Tabela 2).

Tabela 2: Respostas ACR no estudo V.[5]

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

[a] valor de p da comparação entre monoterapia com metotrexato e tratamento combinado de Humira® (adalimumabe) com metotrexato (teste U de Mann-Whitney).

[b] valor de p da comparação entre monoterapia com Humira® (adalimumabe) e tratamento combinado de Humira® (adalimumabe) com metotrexato (teste U de Mann-Whitney).

[c] valor de p da comparação entre monoterapia com metotrexato e monoterapia com Humira® (adalimumabe) (teste U de Mann-Whitney).

Na fase de extensão aberta do estudo V (PREMIER)[5] de AR, as taxas de resposta ACR foram mantidas quando seguidas por até 10 anos. Dos 542 pacientes que foram randomizados para o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe) 40 mg a cada 15 dias, 170 pacientes continuaram com o tratamento com HUMIRA® (adalimumabe) 40 mg a cada 15 dias por 10 anos. Dentre esses, 154 pacientes (90,6%) apresentaram resposta ACR 20; 127 pacientes (74,7%) tiveram resposta ACR50; e 102 pacientes (60,0%) apresentaram resposta ACR 70.

Na semana 52, 42,9% dos pacientes que receberam o tratamento combinado de Humira® (adalimumabe) com metotrexato atingiram remissão clínica (DAS 28 – CRP < 2,6), comparados a 20,6% dos pacientes que receberam monoterapia com metotrexato e 23,4% dos que receberam monoterapia com Humira® (adalimumabe). O tratamento combinado de Humira® (adalimumabe) com

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

metotrexato foi superior às monoterapias com metotrexato e Humira® (adalimumabe) (ambos p<0,001) em atingir baixa atividade da doença em pacientes com artrite reumatoide recentemente diagnosticada de moderada a grave intensidade. Dos 342 pacientes originalmente randomizados para a terapia com Humira® (adalimumabe) ou a terapia combinada de Humira ® (adalimumabe) com metotrexato que entraram no estudo de extensão aberto, 171 pacientes completaram 10 anos de tratamento com Humira® (adalimumabe). Dentre esses, 109 pacientes (63,7%) foram reportados por apresentar remissão aos 10 anos de tratamento.

Progressão radiográfica

No estudo III, no qual os pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) apresentaram uma duração média da artrite reumatoide de aproximadamente 11 anos, o dano articular estrutural foi avaliado radiograficamente e expresso por meio da mudança no escore total de Sharp modificado e seus componentes (escores de erosão e de estreitamento dos espaços articulares). Os pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) e metotrexato apresentaram significativamente menos progressão radiográfica do que os pacientes tratados apenas com metotrexato, após 6 e 12 meses (Tabela 3).[3]

Tabela 3: Mudanças médias nos escores de Sharp em 12 meses (estudo III).[3]

	Placebo + MTX	**Humira® (adalimumabe)+ MTX 40 mg SC a cada 2 semanas**	**IC 95%**	**P**
Escore de Sharp total	2,7	0,1	2,6 (1,4-3,8)	<0,001
Escore de erosão	1,6	0,0	1,6 (0,9-2,2)	<0,001
Escore de estreitamento dos espaços articulares	1,0	0,1	0,9 (0,3-1,4)	0,002

MTX = metotrexato
IC = Intervalo de confiança

Dados da fase de extensão indicaram que a redução na taxa de progressão do dano estrutural é mantida por 60 meses em um subgrupo de pacientes e 113/207 pacientes originalmente tratados com Humira® (adalimumabe) 40 mg SC a cada 2 semanas foram avaliados após 5 anos. Destes, 66 pacientes não mostraram nenhuma progressão do dano estrutural, definida por mudança no escore total de Sharp de zero ou menos.[6]

No estudo V, o dano estrutural foi avaliado radiograficamente e também expresso por meio das mudanças no escore total de Sharp modificado e seus componentes, de acordo com a Tabela 4.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Tabela 4: Mudanças médias nos escores de Sharp na semana 52 (estudo V)[5]

Respostas	MTX N=257 (IC 95)	Humira® (adalimumabe) N=274 (IC 95)	Humira® (adalimumabe) + MTX N=268 (IC 95)	p[a]	p[b]	p[c]
Escore total de Sharp	5,7 (4,2- 7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,002	<0,001
Escore de erosão	3,7 (2,7- 4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
Escore de estreitamento dos espaços articulares	2,0 (1,2- 2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

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

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

Na extensão aberta do estudo V (PREMIER)[5] de AR, a variação média da linha de base no Ano 10 na Pontuação Total Sharp modificada foi de 10,8; 9,2 e 3,9 em pacientes originalmente randomizados para monoterapia com metotrexato, HUMIRA® (adalimumabe) em monoterapia e terapia combinada com Humira® (adalimumabe) e metotrexato, respectivamente. As proporções correspondentes de pacientes sem progressão radiográfica foram 31,3%, 23,7% e 36,7%, respectivamente.

Qualidade de vida e função física

Qualidade de vida e função física foram avaliados pelo HAQ (Health Assessment Questionnaire), em todos os estudos de Humira® (adalimumabe), com placebo como comparador, sendo uma medida de desfecho coprimária no estudo III. Todos os grupos tratados com Humira® (adalimumabe) apresentaram melhora significativamente maior que o placebo no índice de incapacidade do HAQ, após 6 meses, o mesmo acontecendo no estudo III após 52 semanas. Nestes estudos, uma melhora do componente físico do Short Form 36 (SF-36) também suporta estes achados. No estudo V, a melhora do índice de incapacidade do HAQ e do componente físico do SF-36 foi significativamente maior para o grupo tratado com Humira® (adalimumabe) e metotrexato, quando comparada aos grupos tratados com monoterapia com Humira® (adalimumabe) e metotrexato (p < 0,001).[1-4]

Uma diminuição significativa da fadiga, medida pelo escore FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) foi observada nos estudos I, III e IV, onde tal instrumento foi usado.[1,3,5]

No estudo III, a melhora da função física foi mantida por até 60 meses da fase de extensão aberta. A qualidade de vida foi medida até a semana 156 (36 meses) e a melhora foi mantida por este período.[3]

- Artrite Psoriásica

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

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

24 semanas.[7] No estudo II, 100 pacientes com resposta inadequada a DMARDs foram observados por 12 semanas.[8] Os pacientes de ambos os estudos puderam entrar em uma fase aberta, onde todos receberam Humira® (adalimumabe) 40 mg SC a cada 2 semanas, por até 144 semanas.[9,10]
As respostas ACR no estudo I foram semelhantes com e sem tratamento concomitante com metotrexato (aproximadamente 50% dos pacientes foram tratados concomitantemente com metotrexato) (Tabela 5).

Tabela 5: Respostas ACR nos estudos controlados por placebo de Humira® (adalimumabe) para artrite psoriásica[7]

Respostas	**Estudo I[7]**		**Estudo II[8]**	
	Placebo N=162	**Humira® (adalimumabe) N=151**	**Placebo N=49**	**Humira® (adalimumabe) N=51**
ACR 20				
Semana 12	14%	58%*	16%	39%**
Semana 24	15%	57%*	ND	ND
ACR 50				
Semana 12	4%	36%*	2%	25%*
Semana 24	6%	39%*	ND	ND
ACR 70				
Semana 12	1%	20%*	0%	14%**
Semana 24	1%	23%*	ND	ND

ND = não disponível

*p<0,001 para todas as comparações entre Humira® (adalimumabe) e placebo

**p<0,05 para todas as comparações entre Humira® (adalimumabe) e placebo

As respostas ACR foram mantidas na fase de extensão aberta por até 136 semanas.[9] As mudanças radiográficas também foram avaliadas nos estudos de artrite psoriásica.
Radiografias de mãos, punhos e pés foram obtidas no início do estudo e nas semanas 24 (fase duplo-cega do estudo I)[7] e semana 48 (fase aberta).[10] Um escore de Sharp modificado (mTSS), que incluiu as articulações interfalangianas distais, foi usado para medir a progressão radiográfica. Humira® (adalimumabe) reduziu a taxa de progressão do dano articular periférico, quando comparado com o placebo (mudança média do mTSS = 0,8 ± 2,42 no grupo placebo na semana 24 comparado a 0,1± 1,95 no grupo tratado com Humira® (adalimumabe) na semana 48, p < 0,001).[9,10] Nos pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) sem progressão radiográfica do início do estudo até a semana 48 (n=102), 84% continuaram a demonstrar ausência de progressão por até 144 semanas de tratamento.[9,10]
Os pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) demonstraram melhora significativa na função física, avaliada pelo HAQ e pelo SF-36 comparados aos pacientes que receberam placebo, na semana 24.[7] A melhora da função física continuou durante a fase de extensão aberta até a semana 136.[9]

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

- **Espondilite Anquilosante**

Humira® (adalimumabe) 40 mg SC a cada duas semanas foi avaliado em dois estudos duplo-cegos, placebo-controlados, de 24 semanas, em pacientes com espondilite anquilosante ativa, sem resposta adequada ao tratamento convencional.[11-13] O período cego foi seguido de uma fase de extensão aberta, na qual os pacientes receberam apenas Humira® (adalimumabe) 40 mg SC a cada 2 semanas.[14]

No estudo I, com 315 pacientes, os resultados apresentaram melhora significativa dos sinais e sintomas da espondilite anquilosante nos pacientes tratados com Humira® (adalimumabe), quando comparados aos tratados com placebo. Uma resposta significativa foi observada na semana 2, e mantida ao longo de 24 semanas (Tabela 6).[11]

Tabela 6: Respostas de eficácia em estudos controlados por placebo de Humira® (adalimumabe) para espondilite anquilosante [11]

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

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

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

Pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) apresentaram melhora significativamente maior nos escores de dor, fadiga e rigidez,[15] e nos escores de qualidade de vida (SF-36 e ASQoL – Questionário de Qualidade de Vida para Espondilite Anquilosante), quando comparados aos que receberam placebo, na semana 24.[16] Tendências semelhantes (nem todas estatisticamente significantes) foram observadas no estudo II, realizado com 82 pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa.[12,13]

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

- Espondiloartrite Axial Não Radiográfica (Espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de EA)

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

Estudo nr-axSpA I

No estudo nr-axSpA I, Humira® (adalimumabe) 40 mg a cada duas semanas foi avaliado em 185 pacientes por 12 semanas, em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, em pacientes com nr-axSpA espondiloartrite axial ativa não radiográfica [média basal da atividade da doença (BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) de 6,4 para pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) e 6,5 para pacientes recebendo placebo] que responderam inadequadamente ou que são intolerantes a ≥ 1 AINEs, ou que apresentam contraindicação a AINES. Os pacientes incluídos foram classificados de acordo com o critério ASAS de EpA axial, excluindo pacientes que satisfizeram os critérios de New York modificados para espondilite anquilosante e aqueles com psoríase ou artrite psoriásica. O objetivo primário foi a porcentagem de pacientes que alcançaram o critério de resposta ASAS40 na semana 12.[17] Trinta e três (18%) dos pacientes foram tratados concomitantemente com drogas modificadoras do curso da doença (DMARDs), e 146 (79%) dos pacientes, com AINEs no baseline. O período duplo-cego foi seguido de uma fase de extensão aberta, no qual, os pacientes receberam Humira® (adalimumabe) 40mg, por via subcutânea, a cada duas semanas por 144 semanas adicionais. A semana 12 mostrou uma melhora estatisticamente significante dos sinais e sintomas da nr-axSpA ativa em pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) comparado com placebo tanto na população geral quanto em pacientes com Ressonância nuclear magnética (RNM) positivo ou PCR elevada (Tabelas 7 e 8). Variáveis que demonstram uma redução dos sinais e sintomas da nr-axSpA ativa foram sustentadas ou continuaram a melhorar na semana 24 e na Semana 68 e foram mantidas até a Semana 156 (Tabelas 7 e 8). [17-19]

Tabela 7: Respostas de eficácia no estudo nr-axSpA I placebo-controlado de Humira® (adalimumabe)#18, 19

Duplo-cego Resposta na semana 12	Placebo N=94	Humira® (adalimumabe) N=91
ASAS[a] 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS Remissão Parcial	5%	16%*
BASDAI[b] 50	15%	35%**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1.0***
ASDAS Doença Inativa	4%	24%***

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

SF-36 PCS[d, f]	2,0k	5,5**
HAQ-S[d,g]	-0,1	-0,3*
PCR-us[d,h,i]	-0,3	-4,7***
SPARCC[j] RNM articulações sacroilíacas[d,k]	-0,6	-3,2**
SPARCC RNM coluna[d, l]	-0,2	-1,8**

[a] Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrites

[b] = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

[c] = Score da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante

[d] = alteração média do baseline

[e] = n=91 no placebo e n=87 para Humira® (adalimumabe)

[f] = Short Form-36 Health Status Survey™ Versão 2 pontuação de componente físico

[g] = Health Assessment Questionnaire modificado pela espondiloartropatias

[h] = Proteína C-Reativa ultrassensível(mg/L)

[i] = n = 73 no placebo e n=70 para Humira® (adalimumabe)

[j] = Spondyloarthritis Research Consortium ofCanada

[k] = n = 84 no placebo e para Humira® (adalimumabe)

[l] = n = 82 no placebo e n = 85 para Humira® (adalimumabe)

[m] = n = 93

*** valor p < 0,001

** valor p < 0,01

* valor p < 0,05

= análises NRI para todos os endpoints categóricos, análise LOCF para HAQ-S e PCR- us e análise de casos observados para SF-36 e pontuação SPARCC RNM.

Tabela 8: Respostas de eficácia no estudo nr-axSpA I placebo-controlado de Humira® (adalimumabe) (População com RNM positivo e/ou PCR elevado)#17,19

Duplo-cego Resposta na semana 12	**Placebo N=73**	**Humira® (adalimumabe) N=69**
ASAS[a] 40	14%	41%***
ASAS 20	32%	59%***
ASAS 5/6	8%	35%***
ASAS Remissão Parcial	5%	19%*
BASDAI[b] 50	14%	39%***
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,2***
ASDAS Doença Inativa	4%	29%***
SF-36 PCS[d,f]	2,3[l]	6,9***
HAQ-S[d,g]	-0,1	-0,3**
PCR-us[d,h,i]	-0,8	-6,5***

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

SPARCC[j] RNM articulações sacroilíacas[d,k]	-0,9	-4,3**
SPARCC RNM coluna[d,l]	-0,5	-2,3**

[a] Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrites

[b] = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

[c] = Score da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante

[d] = alteração média do baseline

[e] = n=72 no placebo e n=66 para Humira® (adalimumabe)

[f] = Short Form-36 Health Status Survey™ Versão 2 pontuação de componente físico

[g] = Health Assessment Questionnaire modificado pela espondiloartropatias

[h] = Proteína C-Reativa ultrassensível (mg/L)

[i] = n = 54 no placebo e n=50 para Humira® (adalimumabe)

[j] = Spondyloarthritis Research Consortium ofCanada

[k] = n = 64 no placebo e para Humira® (adalimumabe)

[l] = n = 62 no placebo e n = 65 para Humira® (adalimumabe)

*** valor p < 0,001

** valor p < 0,01

* valor p < 0,05

= análises NRI para todos os endpoints categóricos e análise de casos observados para HAQ- S, PCR-us, SF-36 e pontuação SPARCC RNM.

Tabela 9: Respostas de eficácia no estudo nr-axSpA I aberto de extensão de Humira® (adalimumabe)#18,19

Endpoint	Semana 24 N=171	Semana 68 N=145	Semana 156 N=122
ASAS[a] 40	89 (52,0%)	97 (66,9%)	81 (66,4%)
ASAS 20	117 (68,4%)	116 (80,0%)	101 (82,8%)
ASAS 5/6	74 (43,3%)	72 (49,7%)	58 (47,5%)
ASAS remissão parcial	45 (26,5%)[g]	53 (36,6%)	52 (43,3%)
BASDAI[b] 50	86 (50,3%)	93 (64,8%)	85 (69,7%)
ASDAS[c,d,]	-1,5[j]	-1,8[k]	-1,7[l]
ASDAS Doença Inativa	60(35,3%)[h]	69 (47,6%)	55 (45,8%)[i]
SF-36 PCS[d,e]	7,2[m]	9,6[n]	10,5[o]
HAQ-S[d,f]	-0,39	-0,47	-0,48
hs-CRP[d,g]	-4,6[p]	-4,1[q]	-3,3[r]

A = Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrites

B = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

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

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

Endpoint	**Semana 24 N=133**	**Semana 68 N=111**	**Semana 156 N=97**
ASAS[a] 40	70 (52,6%)	78 (69,6%)	67 (69,1%)
ASAS 20	96 (72,2%)	94 (83,9%)	83 (85,9%)
ASAS 5/6	61 (46,6%)	63 (56,3%)	49 (50,5%)
ASAS Remissão Parcial	37 (27,8%)	45 (40,2%)	45 (46,9%)
BASDAI[b] 50	68 (51,1%)	75 (67,0%)	70 (72,2%)
ASDAS[c,d]	-1,6[i]	-1,9[j]	-1,9[k]
ASDAS Doença Inativa	48 (36,1%)	54 (48,2%)	45 (47,4%)[l]
SF-36 PCS [d,e]	7,7[m]	10,5[n]	11,5[o]
HAQ-S [d,f]	-0,39	-0,48	-0,50
hs-CRP [d,g]	-6,0[p]	-5,9[q]	-4,2[r]

[a] Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrites
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[c] = Score da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante
[d] = alteração média do baseline
[e] = Short Form-36 Health Status Survey™ Versão 2 pontuação de componente físico

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

[f] = Health Assessment Questionnaire modificado pela espondiloartropatias
[g] = Proteína C-Reativa ultrassensível (mg/L)
[h] = n = 96
[i] = n = 129
[j] = n = 110
[k] = n = 93
[l] = n = 95
[m] = n = 138
[n] = n = 116, semana 52
[o] = n = 96
[p] = n = 97
[q] = n = 83
[r] = n = 75
[#] = análise dos casos observados.

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

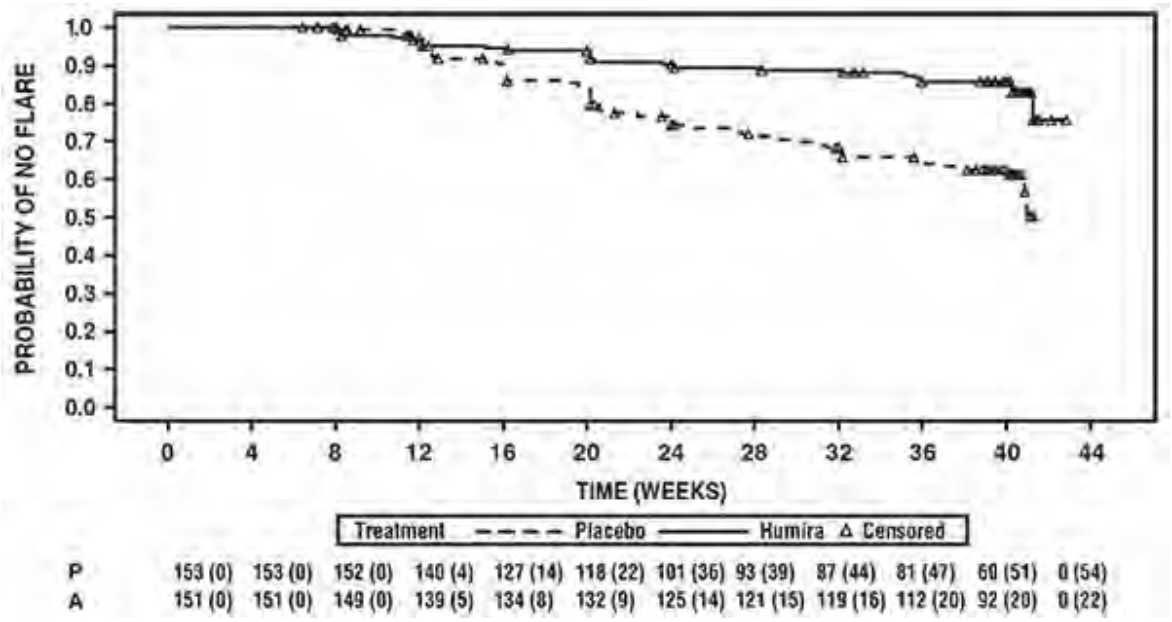
Qualidade de vida e capacidade física
A qualidade de vida relacionada com a saúde e a capacidade física foram avaliadas através dos questionários HAQ-S e SF-36. Humira® (adalimumabe) mostrou uma melhora estatisticamente significativa na nota total do HAQ-S e na pontuação do componente físico do SF-36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

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

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

por placebo (duração total do estudo de 68 semanas). Pacientes que apresentaram flare da doença durante o período duplo-cego foram autorizados a terapia de resgate Humira® (adalimumabe) 40 mg por pelo menos 12 semanas.
O desfecho primário de eficácia foi a proporção de pacientes sem agravamento na Semana 68 do estudo. O agravamento foi definido como ASDAS ≥ 2,1 em duas visitas consecutivas com quatro semanas de intervalo. Uma proporção maior de pacientes em uso de Humira® (adalimumabe) não apresentou agravamento da doença durante o período duplo-cego, quando comparados com os que receberam placebo (70,4% vs. 47,1%, p<0,001) (Figura 01).

Figura 01: Curvas de Kaplan-Meier Resumindo o Tempo de Remissão no Estudo nr-axSpA II



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

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

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

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

Duplo-cego Resposta na semana 68	**Placebo N=153**	**Humira® (adalimumabe) N=152**

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

ASAS[a,b] 20	47,1%	70,4%***
ASAS[a,b] 40	45,8%	65,8%***
ASAS[a] Remissão Parcial	26,8%	42,1%**
ASDAS[c] Doença Inativa	33,3%	57,2%***
Agravamento Parcial[d]	64,1%	40,8%***

[a] Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrites

[b] Baseline é definida como baseline aberta quando os pacientes têm doença ativa.

[c] Score da Atividade da Doença Espondilite Anquilosante

[d] Agravamento Parcial é definido com ASDAS ≥ 1,3 a < 2,1 em 2 visitas consecutivas.

*** valor p < 0,001

** valor p < 0,01

- Doença de Crohn

A segurança e a eficácia de Humira® (adalimumabe) foram avaliadas em mais de 1400 pacientes com doença de Crohn (DC) ativa, moderada a grave (Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ≥ 220 e ≤ 450) em estudos duplo-cegos, randomizados, controlados por placebo. Nestes estudos foi permitido o uso concomitante de doses estáveis de aminossalicilatos, corticosteroides e/ou agentes imunomoduladores.

A indução de remissão clínica (definida como CDAI < 150) foi avaliada em dois estudos, Estudo I[20] de DC (M02-403) e Estudo II[21] de DC (M04-691). No Estudo I[20] de DC, 299 pacientes virgens de antagonistas de TNF foram randomizados para um de quatro grupos de tratamento: placebo nas semanas 0 e 2, 160 mg de Humira® (adalimumabe) na semana 0 e 80 mg na semana 2, 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2, e 40 mg na semana 0 e 20 mg na semana 2. No Estudo II[21] de DC, 325 pacientes que tinham perdido resposta ou eram intolerantes ao infliximabe foram randomizados para receber ou 160 mg de Humira® (adalimumabe) na semana 0 e 80 mg na semana 2 ou placebo nas semanas 0 e 2. Em ambos os estudos os resultados clínicos foram avaliados na semana 4.

Uma maior porcentagem de pacientes tratados com 160/80 mg de Humira® (adalimumabe) alcançou a indução de remissão clínica, em comparação com o placebo na semana 4, independentemente dos pacientes serem virgens de tratamento com bloqueadores de TNF (Estudo I[20] de DC), ou terem perdido resposta ou terem sido intolerantes ao infliximabe (Estudo II[21] de DC) - Tabela 11.

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

	Estudo I de DC		**Estudo II de DC**	
	Placebo N=74	**Humira® (adalimumabe) 160/80 mg**	**Placebo N=166**	**Humira® (adalimumabe) 160/80mg**

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

		N=76		**N=159**
Semana 4				
Remissão Clínica	12%	36%*	7%	21%*
Resposta Clínica (CDAI ≥ 70)	34%	58%**	34%	52%**

Remissão clínica corresponde a CDAI < 150 e resposta clínica a diminuição de pelo menos 70 pontos no CDAI em relação à avaliação inicial
* p < 0,001
** p < 0,01

A manutenção da remissão clínica foi avaliada no Estudo III[22] de DC (M02-404). No Estudo III[22] de DC, 854 pacientes receberam de forma aberta 80 mg de Humira® (adalimumabe) na semana 0 e 40 mg na semana 2. Na semana 4 os pacientes foram randomizados para receber 40 mg em semanas alternadas, 40 mg todas as semanas, ou placebo com uma duração total do estudo de 56 semanas. Pacientes com resposta clínica (CR-70 = diminuição do CDAI ≥ 70) na semana 4 foram estratificados e analisados separadamente daqueles sem resposta clínica na semana 4.

No Estudo III[22] de DC (CHARM), na semana 4, 58% (499/854) dos pacientes apresentavam resposta clínica e foram avaliados na análise primária. Os índices de manutenção da remissão e de resposta clínica estão representados na Tabela13. Os índices de remissão clínica permaneceram relativamente constantes independentemente de uma exposição prévia a um antagonista de TNF.

Tabela 13: Manutenção de Remissão e Resposta Clínica no Estudo III[22] de DC (Porcentagem de Pacientes)

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

Remissão clínica corresponde a CDAI < 150 e resposta clínica a diminuição de pelo menos 70 pontos no CDAI em relação à avaliação inicial
* p < 0,001 para Humira® (adalimumabe) vs placebo

Nos Estudos I[20] e II[21] de DC, foi observada melhora estatisticamente significante na pontuação total do questionário específico para a doença inflamatória intestinal (IBDQ) alcançada na semana 4 nos pacientes randomizados para Humira® (adalimumabe) 80/40 mg e 160/80 mg comparada a

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

placebo. A melhora também foi vista nas semanas 26 e 56 no Estudo III de DC entre os grupos de tratamento Humira® (adalimumabe) comparados com o grupo placebo. No Estudo III, houve também uma diminuição estatisticamente significante de hospitalização e cirurgias relacionadas à doença quando comparada com o placebo na Semana 56[23].

No Estudo I[20], 117/276 pacientes com DC e 272/777 pacientes do Estudo II[21] e III[22] foram acompanhados por pelo menos 3 anos em terapia aberta com Humira® (adalimumabe). Respectivamente 88 (75,2%) e 189 (69,5%) pacientes, continuaram com remissão clínica.

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

Um estudo endoscópico (M05-769) que envolveu 135 pacientes, indicou um efeito de Humira® (adalimumabe) na cicatrização da mucosa e 27,4% dos pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) tinham cicatrização da mucosa na semana 12 comparados com 13,1% dos pacientes-placebo (p=0,056), e 24,2% dos pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) na semana 52 contra 0% dos pacientes-placebo (p < 0,001)[24].

Colite Ulcerativa ou Retocolite Ulcerativa

A segurança e eficácia de múltiplas doses de Humira® (adalimumabe) foi testada em pacientes adultos com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa ativa moderada a grave (escore Mayo de 6 a 12 e com subtotal de endoscopia de 2 a 3 pontos) em dois estudos randomizados, duplo-cego, placebo-controlados. Os pacientes tinham de ter um diagnóstico de colite ulcerativa por mais de 90 dias, confirmado por endoscopia. Eles tinham de ter a doença ativa apesar do tratamento com pelo menos um dos seguintes corticosteroides orais ou imunossupressores: prednisona, azatioprina ou 6-mercaptopurina. Os pacientes foram excluídos da participação nos estudos se eles tinham uma história de colectomia subtotal com ileostomia ou proctocolectomia com reservatório ileal e anastomose ileoanal, bolsa de Koch ou ileostomia para retocolite ulcerativa ou se estava planejando uma cirurgia intestinal, ou se eles tinham um diagnóstico vigente de colite fulminante e / ou megacólon tóxico, colite indeterminada, ou doença de Crohn , se sua doença estava limitada ao reto (proctite ulcerativa), ou se eles estavam recebendo nutrição parenteral . Pacientes com *Clostridium difficile* positivo no exame de fezes, infecções que requerem tratamento intravenoso, que tinha um histórico de malignidade tratada com sucesso diferente de carcinoma cutâneo de células escamosas não metastáticas ou basocelular e/ou carcinoma localizado no colo do útero, ou uma história de listeria, histoplasmose, infecção crônica ou ativa da hepatite B, vírus da imunodeficiência humana, síndrome da imunodeficiência, doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, ou tuberculose não tratada (TB) também foram excluídos, bem como os pacientes cuja endoscopia mostrou evidências de displasia ou malignidade. No estudo UC-I[25], 390 pacientes que nunca foram tratados com antagonistas de TNF foram randomizados para receber: placebo nas semanas 0 e 2 ou 160 mg de Humira® (adalimumabe) na semana 0, seguido por 80 mg na semana 2, ou 80 mg de Humira® (adalimumabe) na semana 0, seguindo por 40 mg na semana 2. Depois da semana

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

2, pacientes que receberam Humira® (adalimumabe) nas semanas anteriores, receberam 40 mg de Humira® (adalimumabe) a cada 14 dias. A remissão clínica (definida como escore Mayo ≤ 2 sem subtotal > 1) foi avaliada na semana 8.

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

Indivíduos induzidos com 160/80 mg de Humira® (adalimumabe) atingiram a remissão clínica versus o placebo na semana 8 em porcentagens estatistica e significativamente maiores no estudo UC-I (18% vs 9%, respectivamente, p=0,031) e no estudo UC-II (17% vs 9%, respectivamente, p=0,019). No estudo UC-II, entre os tratados com Humira® (adalimumabe) que estavam em remissão na semana 8, 21/41 (51%) estavam em remissão na semana 52. Os resultados do estudo UC-II são apresentados na Tabela 14 tanto para população total quanto para pacientes que tinham respondido na semana 8 de tratamento por escore total Mayo.

Tabela 14: Resposta, Remissão e Cicatrização de mucosa no estudo UC-II (Percentual de pacientes)

	Placebo	**40 mg de Humira® (adalimumabe) em semanas alternadas, no geral**	**40 mg de Humira® (adalimumabe) em semanas alternadas, Responsivos na Semana 8**
Semana 52	N=246	N=248	N=125
Resposta Clínica	18%	30%*	47%
Remissão Clínica	9%	17%*	29%
Cicatrização de Mucosa	15%	25,0%*	41%
Remissão sem esteroides para ≥ 90 dias[a]	6% (N=140)	13%* (N=150)	20,0%
Semana 8 e 52			
Resposta sustentada	12%	24%*	-
Remissão sustentada	4%	8%*	-
Cicatrização da mucosa sustentada	11%	19%*	-

Remissão Clínica definida como escore Mayo ≤ 2 na ausência de subescore > 1;
Resposta clínica definida como diminuição do valor basal no escore Mayo ≥ 3 pontos e ≥ 30% além de um decréscimo no subescore de sangramento retal [SSR] ≥ 1 ou um SSR absoluto de 0 ou 1;

*p< 0,05 para Humira® (adalimumabe) vs. Placebo em comparação pareada de proporção.

**p< 0,001 para Humira® (adalimumabe) vs. Placebo em comparação pareada de proporção.

[a] Daqueles que recebiam corticosteroides no início do tratamento.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Aproximadamente 40% dos pacientes do estudo UC-II apresentaram falha da terapia primeiro com o tratamento com anti-TNF infliximabe. A eficácia de Humira® (adalimumabe) nestes pacientes foi reduzida, quando comparada com os pacientes que não tiveram um tratamento prévio com anti- TNF. Entre estes pacientes que haviam falhado no tratamento prévio com anti-TNF, a remissão foi alcançada na semana 52 por 3% no grupo placebo e 10% no grupo com Humira® (adalimumabe).

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

Qualidade de Vida

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

Psoríase em Placas

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

O Estudo I[28] de Psoríase (M03-656) avaliou 1212 pacientes durante três períodos de tratamento. No período A, os pacientes receberam placebo ou Humira® (adalimumabe) na dose inicial de 80 mg, seguida por 40 mg em semanas alternadas começando na semana 1, após a dose inicial. Após 16 semanas de terapia, os pacientes que alcançaram pelo menos uma resposta PASI 75 (melhora da pontuação PASI de pelo menos 75% em relação à avaliação inicial), entraram no período B e receberam de forma aberta 40 mg de Humira® (adalimumabe) em semanas alternadas. Os pacientes que mantiveram resposta PASI ≥75 na semana 33 e que haviam sido originariamente randomizados para terapia ativa no Período A, foram novamente randomizados no Período C para receber 40 mg Humira® (adalimumabe) em semanas alternadas ou placebo por mais 19 semanas. Considerando os três grupos de tratamento, a pontuação PASI média, na avaliação inicial, foi de 18,9 e a Avaliação Médica Global (Physician's Global Assessment - PGA) inicial variou de "moderada" (53% dos indivíduos incluídos), a "grave" (41%)e a "muito grave" (6%).

O Estudo II[29] de Psoríase (M04-716) comparou a eficácia e segurança de Humira® (adalimumabe) com metotrexato (MTX) e placebo em 271 pacientes. Os pacientes receberam placebo, uma dose inicial de MTX de 7,5 mg e, posteriormente, a dose era aumentada até a semana 12, com a dose máxima de 25 mg ou uma dose inicial de 80 mg de Humira® (adalimumabe) seguida por 40 mg em semanas alternadas (iniciando uma semana após a dose inicial) durante 16 semanas. Não existem

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

dados disponíveis sobre a comparação de Humira® (adalimumabe) e MTX para além de 16 semanas de tratamento. Os pacientes recebendo MTX que atingissem uma resposta PASI ≥50 na semana 8 e/ou 12 não recebiam futuros aumentos de dose. Considerando os três grupos de tratamento, a pontuação PASI média, na avaliação inicial, foi de 19,7 e a Avaliação Médica Global (Physician's Global Assessment - PGA) inicial variou de "moderada" (48% dos indivíduos incluídos), a "grave" (46%) e a "muito grave" (6%).
Pacientes dos Estudos de Psoríase de Fase II e III foram eleitos a participar de um estudo clínico de extensão aberto (M03-658), onde Humira® (adalimumabe) foi administrado por pelo menos mais 108 semanas.
Nos Estudos I[28] e II[29] de Psoríase, o desfecho primário foi a proporção de pacientes que atingiram uma resposta PASI 75 na semana 16, em relação à avaliação inicial (ver Tabelas 15 e 16).

Tabela 15: Estudo I[28] de psoríase (REVEAL)

Resultados de Eficácia na Semana 16

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

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

[b] p<0,001 Humira® (adalimumabe) vs. Placebo

ESA: agentes estimulantes de eritropoiese

Tabela 16: Estudo II[29] de psoríase (CHAMPION) Resultados de Eficácia na Semana 16

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

[a] p<0,001 Humira® (adalimumabe) vs. placebo

[b] p<0,001 Humira® (adalimumabe) vs. MTX

[c] p<0,01 Humira® (adalimumabe) vs. placebo

[d] p<0,05 Humira® (adalimumabe) vs. MTX

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

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

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

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

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

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

O Estudo III[27] de psoríase (REACH) comparou a eficácia e segurança de Humira® (adalimumabe) versus placebo em 72 pacientes com psoríase em placas crônica moderada a grave e com psoríase nas mãos e/ou pés. Os pacientes receberam uma dose inicial de 80 mg de Humira® (adalimumabe) seguido de 40 mg a cada duas semanas (começando uma semana após a dose inicial) ou placebo durante 16 semanas. Na semana 16, uma proporção estatísticamente significativa de pacientes que receberam Humira® (adalimumabe) atingiram PGA de "claro" ou "quase claro" para as mãos e/ou pés em comparação com pacientes que receberam placebo (30,6% versus 4,3%, respectivamente [P = 0,014]).

O Estudo IV na Psoríase comparou a eficácia e segurança de Humira® (adalimumabe) versus placebo em 217 pacientes adultos com psoríase ungueal moderada a grave. Os pacientes receberam uma dose inicial de 80 mg de Humira® (adalimumabe) seguida de 40 mg em semanas alteradas (uma semana após a dose inicial) ou placebo durante 26 semanas seguidas de um tratamento em fase aberta com Humira® (adalimumabe) durante mais 26 semanas.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Os pacientes do estudo tinham que ter psoríase em placas crônica de grau pelo menos moderado na escala PGA, comprometimento da unha de grau pelo menos moderado na Avaliação Médica Global da Psoríase Ungueal (PGA-F), um Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal Modificado (mNAPSI) para a unha-alvo ≥ 8, e um envolvimento de BSA da pele de pelo menos 10% ou um envolvimento de BSA da pele de pelo menos 5% com uma pontuação mNAPSI total para todas as unhas ≥ 20.
As avaliações da psoríase ungueal incluíram o Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal Modificada (mNAPSI) e a Avaliação Médica Global de Psoríase Ungueal (PGA-F). Uma proporção estatistica e significativamente maior de pacientes no grupo Humira® (adalimumabe) atingiram pelo menos 75% de melhora na mNAPSI (mNAPSI 75) e uma PGA-F de "claro" ou "mínimo" com pelo menos 2 pontos de melhora em relação ao basal na Semana 26 quando comparado com placebo. (veja a tabela 16 a seguir). A melhora percentual no NAPSI foi estatística e significativamente maior em pacientes com Humira® (adalimumabe) quando comparados com placebo na Semana 16 (44,2% vs. 7,8%) e na Semana 26 (56,2% vs 11,5%).

Uma proporção estatística e significativamente maior de pacientes no grupo de Humira® (adalimumabe) atingiram uma PGA-F de "claro" ou "mínimo" com pelo menos dois pontos de melhora a partir do baseline na Semana 26 quando comparado com placebo.

Neste estudo, Humira® (adalimumabe) demonstrou um tratamento benéfico para pacientes com psoríase ungueal com diferentes graus de envolvimento da pele (BSA ≥ 10% e BSA < 10% e ≥ 5%) e uma melhora estatistica e significativa em psoríase no couro cabeludo quando comparado com placebo.

Tabela 17: Resultados de Eficácia na Semana 26

Endpoint	**Placebo N = 108**	**Humira® (adalimumabe) 40 mg semanas alternadas N = 109**
≥ mNAPSI 75 (%)	3,4	46,6[a]
PGA-F claro/ mínimo e ≥ 2 pontos de melhora em relação ao basal (%)	6,9	48,9[a]

[a] p< 0,001, Humira® (adalimumabe) vs. Placebo.

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

Entre aqueles pacientes que continuaram recebendo o tratamento com Humira® (adalimumabe) até a Semana 52, 65,0 % atingiram resposta em mNAPSI 75 e 61,3% atingiram resposta em PGA- F claro/mínimo e ≥ 2 pontos de melhora em relação ao basal.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Hidradenite Supurativa

A segurança e eficácia de Humira® (adalimumabe) foi avaliada através de estudos placebo-controlado, duplo-cego e um estudo aberto de extensão em pacientes adultos com hidradenite supurativa (HS) moderada a grave que foram intolerantes, contraindicados ou com uma resposta inadequada à terapia antibiótica sistêmica. Os pacientes nos estudos HS-I e HS-II tiveram Estágio de Hurley II ou III com no mínimo três abcessos ou nódulos inflamatórios.

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

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

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

Resposta Clínica

A resposta clínica das lesões inflamatórias foi avaliada utilizando a Resposta Clínica de Hidradenite Supurativa (HiSCR): pelo menos uma redução de 50% na contagem total de abcessos e nódulos inflamatórios com nenhum aumento na contagem de abcessos e nenhum aumento na contagem de fístulas com relação ao baseline).

A redução da dor na pele relacionada com a HS foi avaliada em pacientes que entraram no estudo com uma pontuação inicial de 03 ou mais utilizando uma Escala de Classificação Numérica de 11 pontos.

Na Semana 12, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) versus o placebo alcançaram a HiSCR. Na Semana 12, uma proporção significativamente maior de pacientes no Estudo HS-II experimentaram uma diminuição clinicamente relevante da dor na pele relacionada com a HS (veja tabela 18 a seguir). Os pacientes

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

tratados com Humira® (adalimumabe) apresentaram redução significativa no risco de agravamento da doença durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

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

	Estudo HS-I		**Estudo HS-II**	
Desfecho	**Placebo**	**40 mg de Humira® (adalimumabe) semanalmente**	**Placebo**	**40 mg de Humira® (adalimumabe) semanalmente**
Resposta Clínica de Hidradenite Supurativa (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)***
Redução da dor ≥ 30%[b]	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)***

*P < 0,05, ***P< 0,001 para Humira® (adalimumabe) vs. Placebo

[a] Entre todos os pacientes randomizados

[b] Entre os pacientes com baseline de avaliação de dor na pele relacionada a HS ≥ 3, baseado na Escala de Classificação Numérica de 0-10 onde 0 = sem dor cutânea e 10 = a pior dor cutânea imaginável.

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

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

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

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Uveíte

A segurança e eficácia de Humira® (adalimumabe) foram avaliadas em pacientes adultos com uveíte não infecciosa intermediária, posterior e pan-uveíte (também conhecida como uveíte não infecciosa que afeta o segmento posterior), excluindo os pacientes com uveíte anterior isolada, em dois estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados (Estudo UV I (M10-877) e Estudo UV II (M10-880)). Os pacientes receberam placebo ou Humira® (adalimumabe) em uma dose inicial de 80 mg seguidos de 40 mg a cada duas semanas iniciando-se na semana seguinte à dose inicial. Foram permitidas doses concomitantes estáveis de imunossupressores não biológicos. O desfecho primário de eficácia em ambos os estudos foi o tempo para a falha do tratamento. Seguindo o controle inicial da doença, um prolongamento no tempo para a falha do tratamento resultará na redução do risco de reaparecimento da inflamação, inflamação e perda de visão.
A falha do tratamento foi definida por um resultado multicomponente baseado em novas lesões ativas inflamatórias (coreorretinite), grau celular da câmara anterior (AC), grau de turvação vítrea (VH) e melhor correção da acuidade visual (BCVA).
O Estudo UV I avaliou 217 pacientes com uveíte ativa, apesar do tratamento com corticoides (prednisona oral com dose de 10 a 60 mg/dia). Todos os pacientes receberam uma dose padronizada de 60 mg/dia de prednisona no início do estudo seguidos por uma programação de redução obrigatória, até a completa descontinuação do corticoide na Semana 15.
O Estudo UV II avaliou 226 pacientes com uveíte inativa que exigiam tratamento crônico com corticoides (prednisona oral de 10 a 35 mg/dia) no baseline para controle da sua doença. Os pacientes foram submetidos posteriormente a uma programação de redução obrigatória até a completa descontinuação do corticoide na Semana 19.

Resposta Clínica

Os resultados de ambos os estudos demonstratam uma redução estatisticamente significante do risco de falha do tratamento em pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) versus os pacientes que receberam placebo (veja tabela 19). Os dois estudos demonstraram um efeito rápido e sustentado de Humira® (adalimumabe) na taxa de falha do tratamento versus placebo (veja Figura 02).

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

Análise do tratamento	**N**	**Falha N (%)**	**Média do tempo de falha (meses)**	**HR[a]**	**CI 95% para HR**	**valor p[b]**
Tempo para Falha do Tratamento a partir da Semana 06 no Estudo UV I						
Análise Primária (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Humira® (adalimumabe)	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Tempo para Falha do Tratamento a partir da Semana 02 no Estudo UV II						

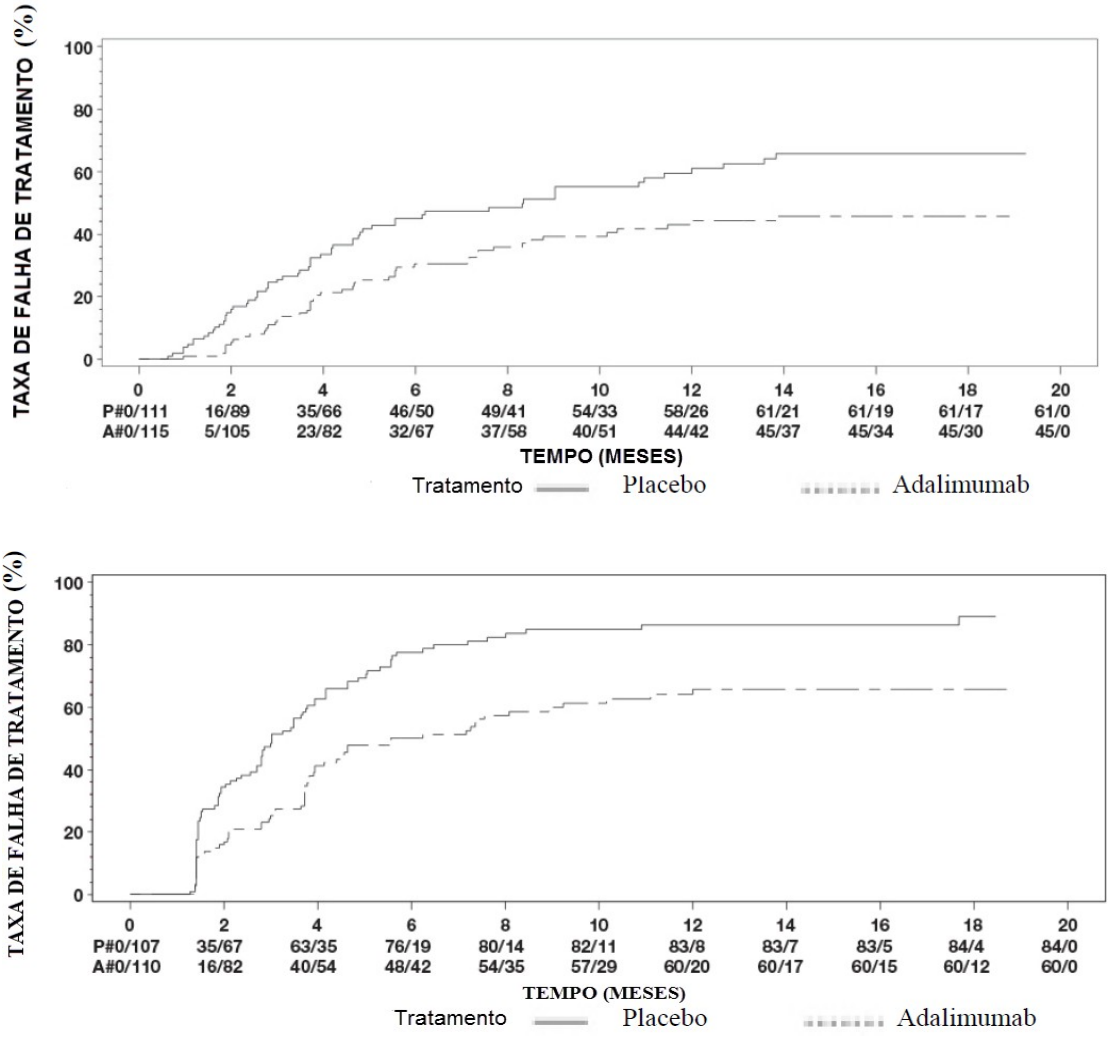
Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Análise Primária (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Humira® (adalimumabe)	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

Nota: A falha do tratamento a partir da Semana 06 (Estudo UV I), ou a partir da Semana 02 (Estudo UV II) foi considerada como um evento. Desistências devido à outras razões que não à falha do tratamento foram censuradas no momento da desistência.

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

Figura 02: Curvas de Kaplan-Meier resumindo o tempo para a falha do tratamento a partir da Semana 06 (Estudo UV I) ou a partir da Semana 02 (Estudo UV II)



Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

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

Tabela 20: Componentes de falha do tratamento nos Estudos UV I e UV II

	UV I			UV II		
Componente de Tempo para Falha do Tratamento	**HR[a]**	**CI**	**Valor p[b]**	**HR[a]**	**CI**	**Valor p[b]**
Novas Lesões Ativas Inflamatórias	0,38	(0,21 – 0,69)	0,001	0,55	(0,26 – 1,15)	0,105
Grau celular da câmara anterior	0,51	(0,30 - 0,86)	0,01	0,7	(0,42 – 1,18)	0,18
Grau de turvação vítrea	0,32	(0,18 – 0,58)	< 0,001	0,79	(0,34 – 1,81)	0,569
Melhor Correção da Acuidade Visual	0,56	(0,32 – 0,98)	0,04	0,33	(0,16 – 0,70)	0,002

Nota: A falha do tratamento a partir da Semana 06 (Estudo UV I), ou a partir da Semana 02 (Estudo UV II) foi considerada como um evento. Desistências devido a outras razões que não à falha do tratamento foram censuradas no momento da desistência.

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

Adicionalmente, no Estudo UV I, uma diferença estatisticamente relevante a favor de Humira® (adalimumabe) versus o placebo foi observada para mudanças no grau celular de AC, grau de turvação vítrea e logMAR BCVA (média da alteração do melhor estado antes da Semana 06 até a visita final; Valores p: 0,011, < 0,001 e 0,003, respectivamente.
Dos 417 indivíduos incluídos na extensão sem controle a longo prazo dos Estudos UV I e UV II, 46 indivíduos foram considerados inelegíveis (por exemplo, desenvolveram complicações secundárias à retinopatia diabética, devido a cirurgia de catarata ou vitrectomia) e foram excluídos da análise primária de eficácia. Dos 371 pacientes restantes, 276 pacientes avaliáveis atingiram 78 semanas de tratamento com tratamento aberto de adalimumabe. Com base na abordagem de dados observados, 222 (80,4%) estavam em quiescência (sem lesões inflamatórias ativas, grau de células AC ≤ 0,5+, grau VH ≤ 0,5+) com dose concomitante de esteroides ≤ 7,5 mg por dia e 184 (66,7%) estavam em quiescência livre de esteroides. O BCVA foi melhorado ou mantido (deterioração < 5 letras) em 88,4% dos olhos na semana 78. Entre os pacientes que interromperam o estudo antes da semana 78, 11% interromperam devido a eventos adversos e 5% devido à resposta insuficiente ao tratamento com adalimumabe.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Qualidade de Vida

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

Pediátricos

Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular

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

AIJp I

A segurança e eficácia de Humira® (adalimumabe) foram avaliadas em um estudo[34] multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, em 171 crianças (de 04 a 17 anos de idade) com artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJ). Na fase aberta introdutória (OL LI), os pacientes foram divididos em 2 grupos, os tratados com MTX (metotrexato) e os não tratados com MTX. Os pacientes que estavam no grupo dos não tratados com MTX, eram pacientes que nunca tinham recebido MTX ou que haviam suspendido o seu uso por pelo menos 2 semanas antes da administração do medicamento do estudo. Os pacientes mantiveram as doses regulares de AINEs e/ou prednisona (≤ 0,2 mg/Kg/ dia ou 10 mg/dia no máximo). Na fase OL LI, todos os pacientes receberam 24 mg/m2 até no máximo 40 mg de Humira® (adalimumabe), a cada 14 dias por 16 semanas. A distribuição dos pacientes por idade e dose mínima, média e máxima recebida durante a fase OL LI está descrita na tabela 21.

Tabela 21: Distribuição de pacientes por idade e dose recebida de Humira® (adalimumabe) durante a fase OL LI

Idade do grupo	Número de pacientes no início (%)	Dose mínima, média e máxima
04 a 07 anos	31 (18,1)	10, 20 e 25 mg
08 a 12 anos	71 (41,5)	20, 25 e 40 mg
13 a 17 anos	69 (40,4)	25, 40 e 40 mg

Pacientes que demonstraram uma resposta pediátrica ACR 30 na 16ª semana foram elegíveis para serem randomizados para a fase duplo-cego e receberam Humira® (adalimumabe) 24 mg/m^2 até o máximo de 40 mg ou placebo, a cada 14 dias por um período adicional de 32 semanas ou até o agravamento da doença. O critério para o agravamento da doença foi definido como uma piora de ≥ 30% em relação à avaliação inicial em ≥ 3 de 6 critérios principais do ACR pediátrico, ≥ 2 articulações ativas, e melhora > 30% em não mais que 1 dos 6 critérios. Após 32 semanas ou até o agravamento da doença, os pacientes foram eleitos para se inscreverem na fase de extensão aberta.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Tabela 22: Resposta Ped ACR 30 no estudo AIJ

Grupo	**MTX**		**Sem MTX**	
Fase				
OL-LI 16 semanas				
Resposta Ped ACR 30 (n/N)	**94,1% (80/85)**		**74,4% (64/86)**	
Duplo-cego	**Humira® (adalimumabe) (n=38)**		**Placebo (n=37)**	
Agravamento da doença até o final de 32 semanas[a] (n/N)	**36,8% (14/38)**	**64,9% (24/37)[b]**	**43,3% (13/30)**	**71,4% (20/28)[c]**
Tempo médio para o agravamento da doença	**> 32 semanas**	**20 semanas**	**> 32 semanas**	**14 semanas**

[a] Resposta Ped ACR 30/50/70 na 48[a] semana significativamente superior que aqueles pacientes tratados com placebo.

[b] p = 0,015

[c] p = 0,031

Entre aqueles que responderam até a 16[a] semana (n = 144), a resposta pediátrica ACR 30/50/90 foi mantida por até seis anos na fase OLE em pacientes que receberam Humira® (adalimumabe) ao longo do estudo. No geral, 19 pacientes foram tratados por seis anos ou mais, sendo 11 dos 19 pacientes estando no grupo de faixa etária de 04 a 12 anos e os oito restantes, no grupo de faixa etária entre 13 e 17 anos.

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

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

(adalimumabe) é recomendado para o uso em combinação com MTX e para o uso como monoterapia em pacientes cujo o uso de MTX não é apropriado.

AIJp II

A segurança e eficácia de Humira® (adalimumabe) foram avaliadas em um estudo aberto, multicêntrico[35] com 32 crianças (2 a < 4 anos de idade ou com idade acima de 4 e peso < 15 kg) com AIJ poliarticular ativa de intensidade moderada a grave. Os pacientes receberam 24 mg/m^2 de área de superfície corporal (ASC) de Humira® (adalimumabe) até um máximo de 20 mg a cada 14 dias em dose única por via subcutânea, por um período mínimo de 24 semanas. Durante o estudo, a maioria dos pacientes utilizaram metotrexato concomitantemente, com pouco reporte de uso de corticosteroides ou AINEs. Na Semana 12 e na Semana 24, a resposta ACR Pediátrica 30 foi de 93,5% e 90,0%, respectivamente, utilizando a abordagem dos dados observados. As proporções dos pacientes com ACR Pediátrica de 50/70/90 na Semana 12 e na Semana 24 foi de 90,3%/61,3%/38,7% e 83,3%/73,3%/36,7%, respectivamente. Entre aqueles que responderam (ACR Pediátrica 30) na Semana 24 (n=27 dos 30 pacientes), a resposta ACR Pediátrica 30 foi mantida por até 60 semanas, na fase aberta do estudo, em pacientes que receberam Humira® (adalimumabe) durante este período de tempo. Em geral, 20 pacientes foram tratados durante 60 semanas ou mais.

Artrite relacionada a Entesite

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

Doença de Crohn

Humira® (adalimumabe) foi avaliado em um estudo clínico duplo-cego, randomizado, multicêntrico[36] desenhado para avaliar a eficácia e segurança na indução e no tratamento de

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

manutenção com doses dependentes do peso corporal (< 40 kg ou ≥ 40 kg) em 192 pacientes pediátricos entre 06 e 17 (inclusive) anos, com doença de Crohn de intensidade moderada a grave classificada como PCDAI > 30 (Pediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI). Neste estudo, os pacientes tiveram que apresentar falha com a terapia convencional (incluindo um corticosteroide e/ou um imunomodulador) para Doença de Crohn. Além disso, os pacientes incluídos no estudo tiveram ou não tratamento prévio com infliximabe. Aqueles pacientes tratados previamente com infliximabe também deveriam apresentar perda de resposta prévia ou serem intolerantes ao infliximabe, no entanto aqueles que não apresentaram uma resposta inicial, foram excluídos do estudo.
Todos os pacientes receberam terapia de indução no braço aberto do estudo com dose baseada no peso corporal: 160 mg na Semana 0 e 80 mg na Semana 2 para pacientes com peso ≥ 40 kg e, 80 mg e 40 mg respectivamente, para pacientes com peso < 40kg.
Na semana 4, os pacientes foram randomizados 1:1 com base no seu peso corporal, no momento do regime de manutenção, com Dose Inferior ou Dose Padrão, conforme apresentado na tabela a seguir:

Tabela 23: Regimes de Manutenção

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

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

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

As taxas de remissão clínica e resposta clínica (definida como redução no PCDAI para no mínimo 15 pontos do baseline) são apresentadas na Tabela 23. Taxas de descontinuação de corticosteroides ou imunomoduladores são apresentados na Tabela 24.

Tabela 24: Estudo de DC na Pediatria Remissão e Resposta Clínica por PCDAI (população ITT, NRI)

	Dose Padrão 40/20 mg a cada 14 dias N = 93	**Dose Inferior 20/10 mg a cada 14 dias N = 95**	**Resultado geral N = 188**	**Valor p***
Semana 26				
Remissão Clínica	38,7%	28,4%	33,5%	0,075

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Resposta Clínica	59,1%	48,4%	53.7%	0,073
Semana 52				
Remissão Clínica	33,3%	23,2%	28.2%	0,100
Resposta Clínica	41,9%	28,4%	35.1%	0,038

* valor p de comparação da Dose Padrão versus Dose Inferior

Para pacientes com PCDAI Baseline (Mediano) ≥ 40 (pacientes com doença de Crohn grave), a Dose Padrão foi mais efetiva do que a Dose Inferior na Semana 52 para a remissão clínica e resposta clínica (Tabela 25).

Tabela 25: Manutenção da Remissão e Resposta Clínica pelo PCDAI Baseline na Semana 52 no Estudo de DC na Pediatria

	PCDAI Baseline < 40 (Doença de Crohn Moderada)			**PCDAI Baseline ≥ 40 (Doença de Crohn Grave)**		
	Dose Padrão (40/20 mg a cada 14 dias N=39)	**Dose Inferior (20/10 mg a cada 14 dias N=41)**	**Valor P**	**Dose Padrão (40/20 mg a cada 14 dias N=54)**	**Dose Inferior (20/10 mg a cada 14 dias N=54)**	**Valor p***
Remissão Clínica	35,9%	36,6%	0,949	31,5%	13,0%	0,021*
Resposta Clínica	46,2%	41,5%	0,673	38,9%	18,5%	0,019*

* valor p de comparação da Dose Padrão versus Dose Inferior pelo teste Chi-Square

Tabela 26: Estudo de DC Pediátrico – Descontinuação de corticosteroides ou Imunomoduladores e Remissão das Fístulas

	Dose Padrão (40/20 mg a cada 14 dias	**Dose Inferior (20/10 mg a cada 14 dias**	**Valor p[1]**
Descontinuação de corticosteroides	**N=33**	**N=38**	
Semana 26	84,8%	65,8%	0,066
Semana 52	69,7%	60,5%	0,420
Descontinuação de imunomodulador[2]	N=60	N=57	

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Semana 52	30,0%	29,8%	0,983
Remissão das fístulas[3]	N=15	N=21	
Semana 26	46,7%	38,1%	0,608
Semana 52	40,0%	23,8%	0,303
[1] valor de p para doses padronizadas versus dose baixa de comparação; [2] A terapia imunosupressora apenas poderia ser descontinuada durante ou após a semana 26 a critério do investigador se o sujeito alcançar o critério de resposta clínica; [3] definido como um fechamento de todas as fístulas que estavam drenando no baseline durante pelo menos 2 visitas consecutivas após o baseline.			

Aumentos estatisticamente significantes (melhoria) do Baseline até a Semana 26 e 52 no índice de massa corporal e na velocidade do crescimento foram observados em ambos os grupos de tratamento. Melhorias estatística e clinicamente significantes do Baseline foram também observadas em ambos os grupos de tratamento para os parâmetros de qualidade de vida (incluindo IMPACT III).
Os pacientes do Estudo de doença de Crohn Pediátrico tiveram a opção de continuar em um estudo aberto de longo prazo de extensão. Após 05 anos de terapia com Humira® (adalimumabe), 74% (37/50) dos pacientes continuaram a apresentar remissão clínica e 92% (46/50) dos pacientes contiruaram a manter uma resposta clínica para PCDAI.

Uveíte Pediátrica

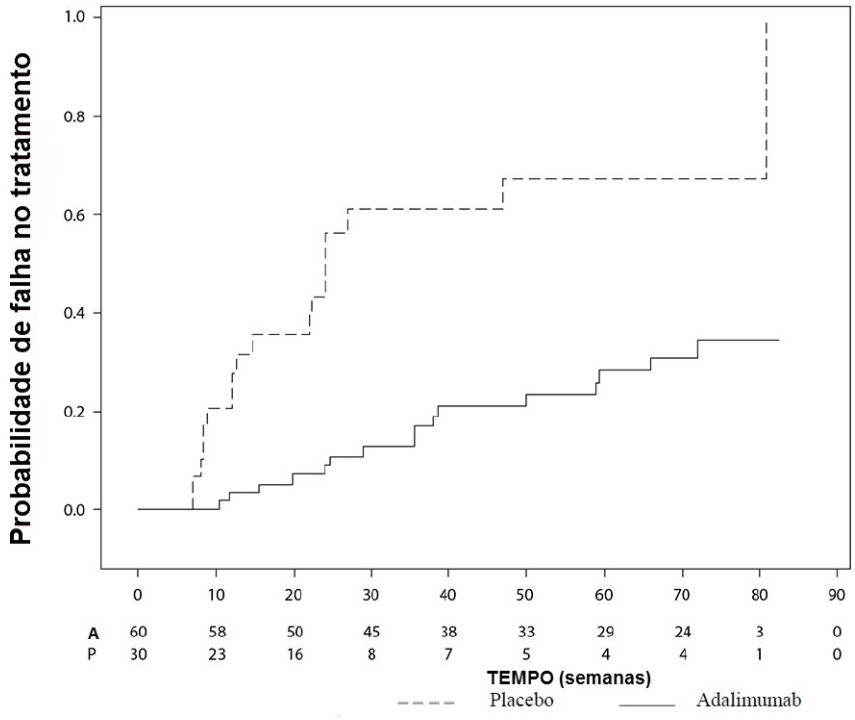
A segurança e eficácia de Humira® (adalimumabe) foram avaliadas em um estudo controlado[37], randomizado, duplo-cego, realizado em 90 pacientes pediátricos de 02 a < 18 anos com uveíte não infecciosa anterior, associada à AIJ ativa, que foram refratários a pelo menos 12 semanas de tratamento com metotrexato. Os pacientes receberam placebo ou 20 mg de Humira® (adalimumabe) (se < 30 kg) ou 40 mg de Humira® (adalimumabe) (se ≥ 30 kg) em semanas alternadas em associação com a dose inicial de metotrexato.
O desfecho primário foi o "tempo até falha do tratamento". Os critérios que determinaram a falha do tratamento foram a piora ou a ausência de melhora sustentada da inflamação ocular, ou melhora parcial com desenvolvimento de comorbilidades oculares sustentadas, ou agravamento das comorbilidades oculares, o uso de medicamentos concomitantes não permitidos e suspensão do tratamento por um longo período de tempo.

Resposta Clínica

O Humira® (adalimumabe) retardou significativamente o tempo até a falha do tratamento, quando comparado com o placebo (veja Figura 03, p <0,0001 a partir do teste Log Rank). O tempo médio até a falha do tratamento foi de 24,1 semanas para os indivíduos tratados com placebo, enquanto que o tempo médio até a falha do tratamento não foi calculável para os pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) porque menos da metade destes indivíduos experimentaram falha do tratamento. O Humira® (adalimumabe) diminuiu significativamente o risco de falha do tratamento em 75% em relação ao placebo, conforme demonstrado pela razão de risco (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Figura 03: Curvas de Kaplan-Meier resumindo o tempo de falha do tratamento no estudo UV Pediátrico



IMUNOGENICIDADE

A formação de anticorpos anti-adalimumabe está associada ao aumento da depuração e redução da eficácia de Humira® (adalimumabe). Não há aparente correlação entre a presença destes anticorpos e eventos adversos.

Considerando que a análise da imunogenicidade é específica ao produto, a comparação das taxas de anticorpos com aqueles de outros medicamentos não é apropriada.

Adultos

Pacientes que participaram dos estudos I, II e III de artrite reumatoide foram testados para formação de anticorpos anti-adalimumabe em diversos pontos durante o período de 6 a 12 meses. Nos estudos pivotais, anticorpos anti-adalimumabe foram identificados em 5,5% (58/1053) dos pacientes tratados com Humira® (adalimumabe), em comparação com 0,5% (2/370) em pacientes que receberam placebo. Em pacientes que não fizeram uso concomitante de metotrexato, a incidência foi de 12,4% em comparação com 0,6% quando o Humira® (adalimumabe) foi utilizado em associação com metotrexato.

Em pacientes com artrite psoriásica, anticorpos anti-adalimumabe foram identificados em 10% (38/376) de pacientes tratados com Humira® (adalimumabe). Em pacientes que não fizeram uso concomitante de metotrexato, a incidência foi de 13,5% (24/178), em comparação com 7% (14/198) em pacientes que receberam Humira® (adalimumabe) em associação com metotrexato. Para pacientes com espondilite anquilosante, os anticorpos anti-adalimumabe foram identificados em 8,3% (17/204) dos pacientes sob terapia com Humira® (adalimumabe). Pacientes que não receberam tratamento concomitante de metotrexato apresentaram incidência de 8,6% (16/185), em comparação com 5,3% (1/19) quando o metotrexato foi utilizado juntamente ao Humira® (adalimumabe).

Em pacientes com espondiloartrite axial não radiográfica, anticorpos anti-adalimumabe foram

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

identificados em 8/152 indivíduos (5,3%) que foram tratados continuamente com adalimumabe. Em pacientes com doença de Crohn, anticorpos anti-adalimumabe foram identificados em 2,6% (7/269) dos pacientes tratados com adalimumabe, enquanto que nos pacientes com colite ulcerativa ativa moderada a grave, a taxa de desenvolvimento de anticorpos anti-adalimumabe foi de 5,0%.
Em pacientes com psoríase anticorpos, anti-adalimumabe foram identificados em 8,4% (77/920) dos pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) sem uso concomitante de metotrexato. Em pacientes com psoríase em placas, sob uso prolongado de Humira® (adalimumabe) sem administração concomitante de metotrexato que participaram de estudo de retirada e retomada de tratamento, a taxa de anticorpos antiadalimumabe após a retomada da terapia foi de 2,3% e foi similar à taxa de 1,9% observada antes da retirada do tratamento.
Em pacientes com hidradenite supurativa moderada a grave, anti-adalimumabe foram identificados em 10.1% (10/99) dos pacientes tratados com Humira® (adalimumabe).
Em pacientes com uveíte não infecciosa, anticorpos anti-adalimumabe foram identificados em 4,8% (12/249) dos pacientes tratados com Humira® (adalimumabe).

Pediátricos
Em pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular com idade entre 04 a 17 anos, foram identificados anticorpos anti-adalimumabe em 16% dos pacientes tratados com Humira® (adalimumabe). Em pacientes que não receberam metotrexato concomitantemente à terapia com Humira® (adalimumabe), a incidência foi de 26% em comparação a incidência de 6% observada quando o Humira® (adalimumabe) foi utilizado juntamente ao metotrexato. Em pacientes com idade entre 02 a 04 anos ou com mais de 04 anos de idade e com peso abaixo de 15 kg, anticorpos anti-adalimumabe foram identificados em 7% (1/15) dos pacientes e este único paciente também recebeu metotrexato concomitantemente ao tratamento com Humira® (adalimumabe).

Em pacientes pediátricos com doença de Crohn ativa moderada a grave, a taxa de desenvolvimento de anticorpos antiadalimumabe em pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) foi de 3,3%.

Comparabilidade de Instituto Butantan – Adalimumabe com o adalimumabe comparador Humira® (adalimumabe)
Estudo GP17-301 (Psoríase crônica em placas)
A eficácia e segurança de **Instituto Butantan – Adalimumabe** foi demonstrada em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego (GP17-301) no qual 465 pacientes com psoríase crônica em placas de moderada a severa foram randomizados na razão de 1:1 ao **Instituto Butantan – Adalimumabe**. O estudo foi desenhado para demonstrar eficácia equivalente e similaridade no perfil de segurança e imunogenicidade de **Instituto Butantan – Adalimumabe** ao comparador Humira® (adalimumabe).
O desenho com três períodos de tratamento consecutivos, período de tratamento 1 (TP1; da Randomização à Semana 17), período de tratamento 2 (TP2; da Semana 17 à Semana 35), e o período de extensão (EP, da Semana 35 à Semana 51), bem como a duração de 51 semanas do estudo permitiram a avaliação e comparação a longo termo de eficácia e segurança, incluindo imunogenicidade. Além do mais, ao utilizar um desenho de estudo com três intervalos de 6 semanas de alternância de tratamento do estudo durante o TP2 e o EP nos grupos de tratamento alternados, o efeito de quatro trocas repetidas entre **Instituto Butantan – Adalimumabe** e o comparador Humira® (adalimumabe) sobre a eficácia e a segurança dos tratamentos do estudo puderam ser avaliados.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

O cronograma de administração do medicamento do estudo seguiu a bula aprovada do comparador Humira® (adalimumabe) para o tratamento de pacientes com psoríase crônica em placas. Os pacientes que obtiveram uma resposta ≥PASI50 na Semana 16 foram elegíveis para serem re-randomizados à um dos quatro braços do TP2.
A população de pacientes avaliada no estudo GP17-301 consistiu de pacientes adultos masculinos e femininos com psoríase crônica em placas ativa, porém clinicamente estável, envolvendo uma área de superfície corporal (BSA) de pelo menos 10%, um PASI mínimo de 12 (indicando psoríase de moderada a severa), e uma avaliação global do investigador (IGA) de severidade moderada, pelo menos (score ≥ 3). Adicionalmente, pacientes elegíveis deveriam ter recebido ao menos uma terapia sistêmica ou fototerápica para psoríase previamente ou serem candidatos à essa terapia a opinião do invetigador. A randomização no baseline foi estratificada pelo peso corporal (< 90 kg e ≥ 90 kg), por psoríase sistêmica previa e por região (UE e EUA).
O desfecho de eficácia primária foi o grau de resposta PASI75 medido na Semana 16. Adcionalmente, uma mudança na pontuação de PASI em relação ao baseline (a pontuação continua subjacente na qual o PASI75 está embasado) foi avaliada como desfecho chave secundário.

- Os resultados da análise de desfecho primário do estudo GP17-301 demonstraram equivalência terapêutica de **Instituto Butantan – Adalimumabe** ao comparador Humira® (adalimumabe), já que 95% do IC para a diferença nos valores de PASI75 na Semana 16 baseados no PPS estavam contidos no intervalo pré-especificado [-18%; 18%].
- O desfecho chave secundário foi analisado com base no PPS e utilizando uma abordagem MMRM e ATE (ANCOVA). Os resultados da análise do desfecho chave secundário do estudo GP17-301 demonstraram equivalência terapêutica do **Instituto Butantan – Adalimumabe** ao comparador Humira® (adalimumabe), já que em ambas as abordagens, os IC95% para a diferença na mudança percentual em relação ao basal na pontuação de PASI até a Semana 16 estavam contidas dentro do intervalo pré-especificado [-15%; 15%].

Tabela 27: Resumo dos principais resultados de eficácia do TP1

Desfecho	Comparação de tratamentos	Diferença (%) na análise principal (PPS)	Diferença (%) na análise de suporte (FAS)	Limites de equivalência (%)	Desfecho
Primário: Resposta PASI75 na semana 16 (diferenças nas taxas de resposta ajustadas[1])	**Instituto Butantan – Adalimumabe** vs. Comparador Humira® (IC95%)	1,8 [-7,46; 11,15]	2,2 [-6,79; 11,10]	[-18; 18]	**Instituto Butantan – Adalimumabe** foi equivalente ao comparador Humira®

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Secundário chave: variação média percentual a partir do basal no escore PASI até a semana 16 (MMRM[2], diferenças nos mínimos quadrados)	**Instituto Butantan – Adalimumabe** vs. comparador Humira® (IC95%)	0,8 [-3,15; 4,84]	-0,7 [-4,85; 3,47]	[-15; 15]	**Instituto Butantan – Adalimumabe** foi equivalente ao comparador Humira®
Secundário chave: ATE[3] da variação percentual a partir do basal no escore PASI na semana 1 a 16 (ANCOVA, diferenças médias dos quadrados mínimos)	**Instituto Butantan – Adalimumabe** vs. Comparador Humira® (IC95%)	1,2 [-2,78; 5,08]	-0,5 [-4,57; 3,55]	[-15; 15]	**Instituto Butantan – Adalimumabe** foi equivalente ao comparador Humira®

ANCOVA =análise de covariância;
ATE =efeito médio do tratamento;
IC =intervalo de confiança;
FAS =grupo de análise total;
MMRM =medidas repetidas por modelo misto;
PASI =psoriasis area and severity index;
PPS =grupo per-protocol.

[1] taxas de resposta ajustada foram estimadas usando um modelo de regressão logística incluindo tratamento, peso corpóreo, região (não para comparações com o comparador Humira® (adalimumabe) dos EUA) e tratamento sistêmico prévio. O IC da diferença na taxa foi derivado da aproximação normal e erro padrão computado usando o método delta.

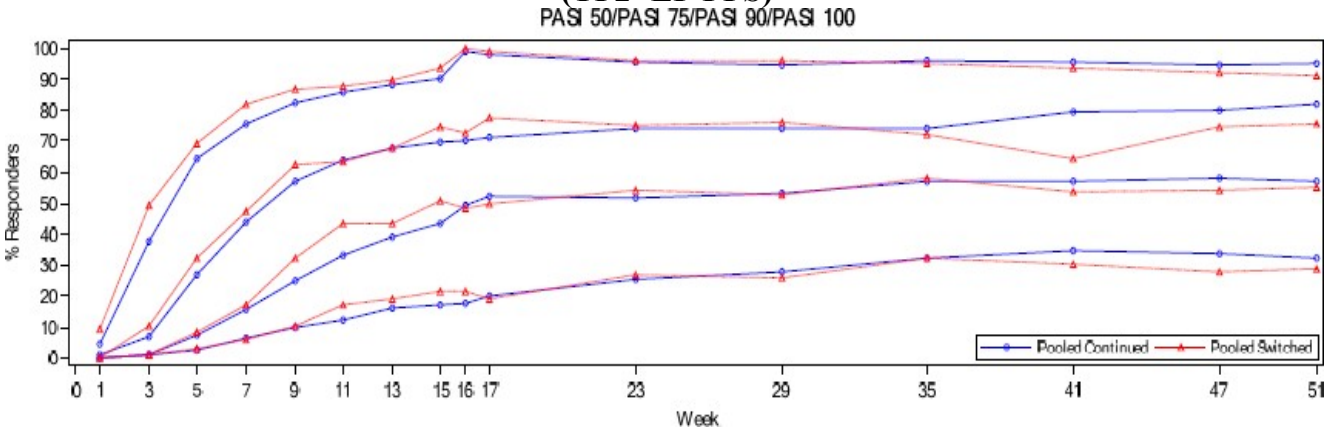
[2] médias dos quadrados mínimos foram estimados por um modelo MMRM com tratamento, visita, interação tratamento por visita, peso corpóreo, região (não para comparações com o comparador Humira® (adalimumabe) dos EUA) e tratamento sistêmico prévio como fatores fixos e e escore PASI basal como covariável. Uma matriz não-estruturada de covariância foi usada para modelar a matriz variância-covariância intraindividual. Nenhuma inserção de valores faltantes foi executada.

[3] ATE é a média ponderada da variação percentual do basal nos escores PASI entre as semanas 1 e 16 (pesos baseados no intervalo de tempo entre duas visitas consecutivas). Médias dos quadrados mínimos e IC foram estimados usando um modelo ANCOVA com tratamento, estrato de peso corporal, região (não para comparações com o comparador Humira® (adalimumabe) dos EUA) e tratamento sistêmico prévio como efeitos fixos e escore PASI basal como covariável. Nenhuma inserção de valores faltantes for executada.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Os resultados chave de eficácia, tanto para os grupos de tratamento contínuo combinado quanto para o grupo de tratamento alternado combinado estão demonstrados abaixo. As taxas de resposta PASI (PASI50, PASI75, PASI90 e PASI100) bem como as pontuações medias absolutas de PASI e o percentual de mudança em relação ao basal durante o TP2+EP foram similares entre a análise combinada. Os resultados indicam que o efeito do tratamento em pacientes continuando seu tratamento original (**Instituto Butantan – Adalimumabe** ou comparador Humira® (adalimumabe)) ou pacientes que foram submetidos à alternância foi similar.

Figura 04: Resultados de eficácia durante o estudo para os grupos de tratamento combinado (TP2+EP PPS)



Grupos de tratamento:

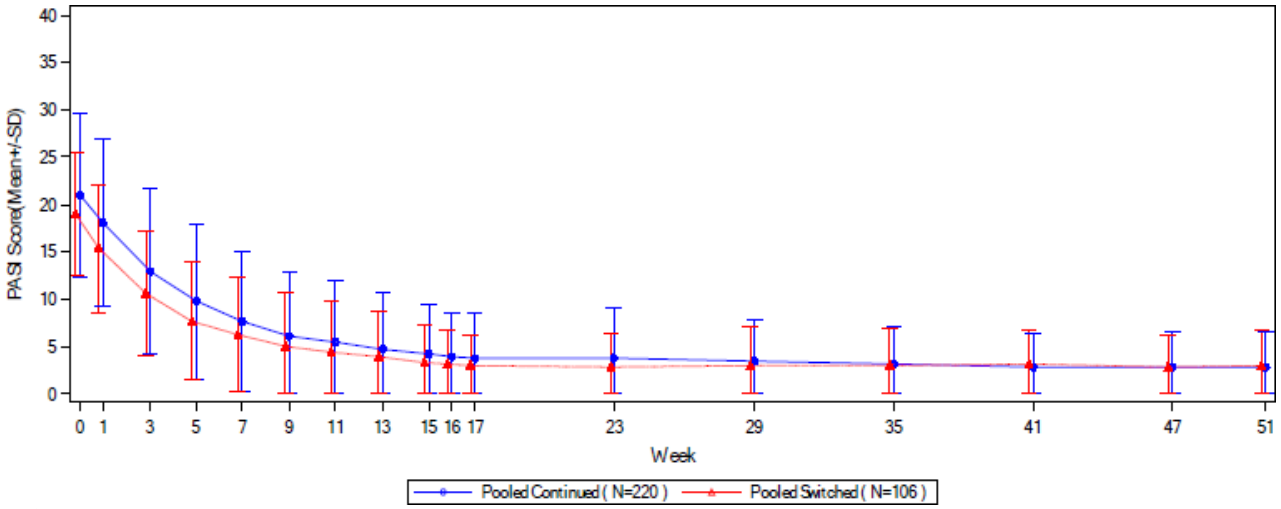
Combinado continuado: continuou o mesmo tratamento ao longo do estudo (pacientes tratados com **Instituto Butantan – Adalimumabe** e Humira® (adalimumabe));

Combinado intercambiado: trocaram o tratamento durante TP2 e extensão (pacientes tratados com **Instituto Butantan – Adalimumabe** e Humira® (adalimumabe));

Paciente 1247001 no grupo **Instituto Butantan – Adalimumabe** intercambiado recebeu erroneamente **Instituto Butantan – Adalimumabe** na semana 21 quando deveria haver recebido Humira® (adalimumabe).

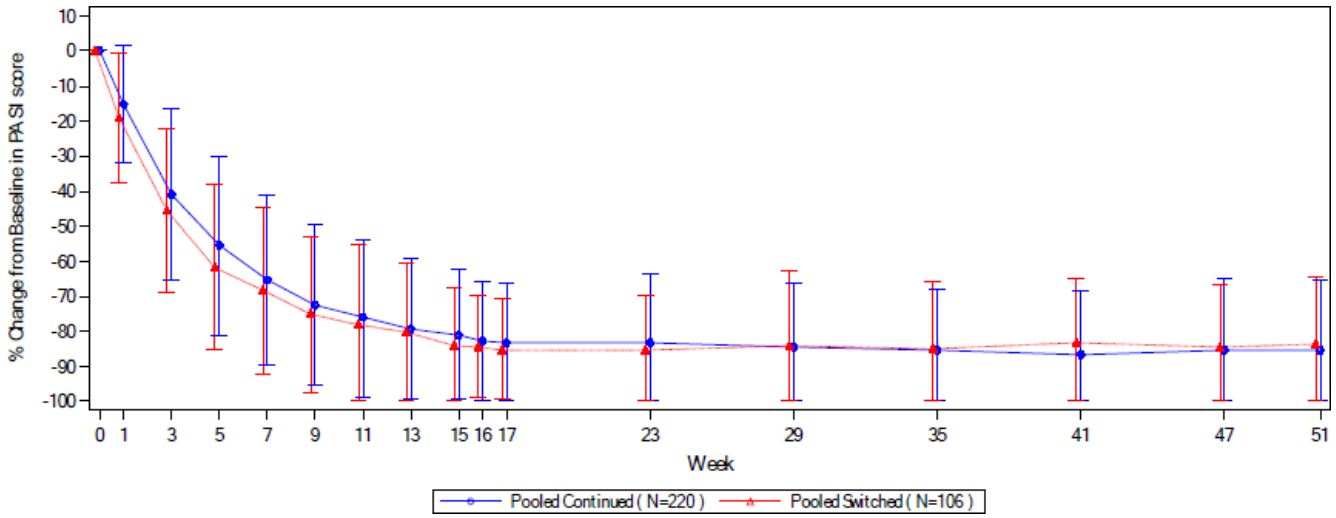
Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Plotagem da média aritmética (±SD) da pontuação de PASI



Grupos de tratamento:
Combinado continuado: continuou o mesmo tratamento ao longo do estudo (pacientes tratados com **Instituto Butantan – Adalimumabe** e Humira® (adalimumabe));
Combinado intercambiado: trocaram o tratamento durante TP2 e extensão (pacientes tratados com **Instituto Butantan – Adalimumabe** e Humira® (adalimumabe));
Paciente 1247001 no grupo **Instituto Butantan – Adalimumabe** intercambiado recebeu erroneamente **Instituto Butantan – Adalimumabe** na semana 21 quando deveria haver recebido Humira® (adalimumabe).

Plotagem da média aritmética (±SD) da mudança % a partir do baseline na pontuação PASI



Grupos de tratamento:
Combinado continuado: continuou o mesmo tratamento ao longo do estudo (pacientes tratados com **Instituto Butantan – Adalimumabe** e Humira® (adalimumabe));

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Combinado intercambiado: trocaram o tratamento durante TP2 e extensão (pacientes tratados com **Instituto Butantan – Adalimumabe** e Humira® (adalimumabe));
Paciente 1247001 no grupo **Instituto Butantan – Adalimumabe** intercambiado recebeu erroneamente **Instituto Butantan – Adalimumabe** na semana 21 quando deveria haver recebido Humira® (adalimumabe).

Referências Bibliográficas

REUMATOLOGIA

1.Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti– tumor necrosis factor monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum. 2003;48(1):35-45.

2.van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. Ann Rheum Dis. 2004;63(5):508– 16.

3. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. Arthritis Rheum. 2004;50(5):1400-11.

4. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). J Rheumatol. 2003;30(12):2563-71

5. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthritis Rheum. 2006;54(1):26-37.

6. Keystone EC, et al. Inhibition of radiographic progression in patients with longstanding rheumatoid arthritis treated with adalimumab plus methotrexate for 5 Years. Ann Rheum Dis. 2007;66(Suppl II):176.

7. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. A. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double- blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2005;52(10):3279-89.

8. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. J Rheumatol. 2007;34(5):1040-50.

9. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: two-

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). Ann Rheum Dis. 2009 May;68(5):702-9.

10. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. Arthritis Rheum. 2007;56(2):476-88.

11. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2006;54(7):2136-46.

12. Lambert RG, Salonen D, Rahman P, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: amulticenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. 2007;56(12):4005-14.

13. Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, et al. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2008;35(10):2030-7.

14. van der Heidje D, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. Ann Rheum Dis. Publicado online em 13/08/2008. doi:10.1136/ard.2007.087270

15. Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, et al. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). J Rheumatol. 2008;35(7):1346-53.

16. Davis JC Jr, Revicki D, van der Heijde DM, et al. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. Arthritis Rheum. 2007;57(6):1050-7.

17. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). Ann Rheum Dis 2012;0:1–8. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201766.

18. Sieper J., van der Heijde D, Dougados M. et al. Sustained efficacy of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: Week 68 results from Ability 1. Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl3):248.

19. Dados de arquivo

DOENÇA DE CROHN ADULTO

20. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology. 2006;130(2):323–33.

21. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

previously treated with infliximab: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007;146(12):829-38.

22. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology. 2007;132(1):52-65.

23. Feagan BG, Panaccione R, J Sandborn WJ, et al. Effects of Adalimumab Therapy on Incidence of Hospitalization and Surgery in Crohn's Disease: Results From the CHARM Study. Gastroenterology. 2008;135:1493–9.

24. Rutgeerts P, D'Haens GR, Van Assche GA, et al. Adalimumab Induces and Maintains Mucosal Healing in Patients with Moderate to Severe Ileocolonic Crohn's Disease - First Results of the Extend Trial. Gastroenterology. 2009;136 (5 Suppl 1):A- 116

OLITE ULCERATIVA OU RETOCOLITE ULCERATIVA

1.Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. Gut. 2011 Jun;60(6):780-7.

2. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, el al. Adalimumab Induces and Maintains Clinical Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2012 Feb;142(2):257-65.e1-3.

PSORÍASE

3. Poulin Y, Crowley J.J, Langley R.G, et al. Efficacy of adalimumab across subgroups of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis of the hands and/or feet: post hoc analysis of REACH. J EU Acad Dermatol. Venereol. 2014;28: 882-890.

4. Menter A, Tyring SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol. 2008;58(1):106-15.

5. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Dermatol. 2008;158(3):558–66.

6. Revicki D, Willian MK, Saurat JH, et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16- week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2008;158(3):549–57.

7. Revicki DA, Willian MK, Menter A, et al. Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. J Dermatolog Treat. 2007;18(6):341-50.

UVEÍTE

8. Jaffe, Glenn J; Thorne, Jennifer E.; Scales David; et al. Adalimumab in Patients With Active, Non-infectious Uveitis Requiring High-dose Corticosteroids: the VISUAL-1 Trial. Investigative Ophthalmology & Visual Science June 2015, Vol.56, 3115.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

9. Nguyen QD, Kurup SK, Merrill P, Sheppard J, Van Calster J, Dick AD, Jaffe G, Mackensen F, Rosenbaum JT, Schlaen A, Camez A, Tari S, Kron M, Song A, Brezin A. Adalimumab in Patients with Inactive, Non-Infectious Uveitis Requiring Systemic Treatment [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2015; 67 (suppl 10).

ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL POLIARTICULAR

10. Lovel DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2008;359:810-20

11. Daniel J., Kingsbury, Pierre Quartier, Vipin Arora, et al. Safety and Effectiveness Of Adalimumab In Children With Polyarticular juvenile Idiopathic Arthritis Aged 2 To < 4 Years Or >= 4 Years Weighing < 15 Kg. *Arthritis & rheumatism*; [0004-3591] Volume: 65; Issue: Suppl. 10; Year: 203; Pages: S117

DOENÇA DE CROHN PEDIÁTRICO

12. Hyams JS1, Griffiths A, Markowitz J, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. Gastroenterology. 2012 Aug;143(2):365- 74.

UVEÍTE PEDIÁTRICA

13. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. NEJM 2017; 376;17:1637-46.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina humana (IgG1) contendo apenas sequências humanas de peptídeos. O adalimumabe foi desenvolvido a partir de técnica utilizando um fago contendo regiões variáveis de cadeias leves e pesadas totalmente humanas, o que confere especificidade ao fator de necrose tumoral (TNF), e sequências de cadeias pesadas e de cadeias leves capa (κ) de IgG1 humana. O adalimumabe liga-se com alta afinidade e alta especificidade ao fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), mas não à linfotoxina (TNF- beta). O adalimumabe é produzido por tecnologia de DNA recombinante em sistema de expressão de células de mamíferos. Consiste de 1330 aminoácidos e apresenta um peso molecular de aproximadamente 148 quilodaltons.

O adalimumabe é um medicamento de uso crônico e, portanto, o tempo estimado para início da ação terapêutica não é relevante. Considerando a monoterapia com dosagem de 40 mg, as concentrações séricas mínimas duas semanas após a primeira dose são de 2,9 µg/mL, valor que excede a EC_{50} (1 µg/mL), sugerindo que as concentrações farmacológicas são atingidas após a primeira dose.

Farmacologia clínica

Mecanismo de ação

O adalimumabe liga-se especificamente ao TNF, neutralizando sua função biológica através do bloqueio de sua interação com os receptores de TNF (p55 e p75) presentes na superfície celular. O TNF é uma citocina de ocorrência natural, envolvida nas respostas inflamatórias e imunes normais. Níveis elevados de TNF são encontrados no líquido sinovial de pacientes com artrite

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

reumatoide, incluindo artrite idiopática juvenil poliarticular, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, desempenhando um papel importante tanto na inflamação patológica quanto na destruição da articulação, características destas doenças. Níveis elevados de TNF também são encontrados nas placas psoriásicas. Nestas placas, o tratamento com adalimumabe pode reduzir a espessura da epiderme e infiltração de células inflamatórias. O aumento dos níveis de TNF são também encontrados nas lesões de hidradenite supurativa (HS). A relação entre estas atividades farmacodinâmicas e o mecanismo de ação de adalimumabe é desconhecida. O adalimumabe também modula respostas biológicas induzidas ou reguladas pelo TNF, incluindo alterações nos níveis de moléculas de adesão, responsáveis pela migração de leucócitos (ELAM- 1, VCAM-1 e ICAM-1 com IC_{50} de 1-2 X 10^{-10} M).

Farmacodinâmica

Após o tratamento com adalimumabe, observou-se uma rápida diminuição em relação aos níveis basais dos marcadores de fase aguda da inflamação (proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação, e citocinas séricas como a IL-6) em pacientes com artrite reumatoide. Uma diminuição nos níveis de proteína C-reativa também foi observada em pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular ou doença de Crohn, colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa ou hidradenite supurativa, bem como uma significativa redução na expressão de TNF e nos marcadores inflamatórios como o antígeno leucocitário humano (HLA-DR) e a mieloperoxidase (MPO) no cólon de pacientes com doença de Crohn. Observou-se também uma diminuição dos níveis séricos de metaloproteinases matriciais (MMP-1 e MMP-3), responsáveis pela remodelação tissular e pela destruição da cartilagem. Os pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante frequentemente apresentam anemia leve a moderada e redução da contagem de linfócitos, bem como aumento do número de neutrófilos e de plaquetas. Os pacientes tratados com adalimumabe geralmente apresentam melhora nesses parâmetros hematológicos de inflamação crônica.

Estimativas da EC_{50} do adalimumabe variando de 0,8 a 1,4 mcg/mL foram obtidas através da modelagem farmacocinética / farmacodinâmica de contagem de articulações inchadas, contagem de articulações doloridas e da resposta ACR 20 dos pacientes que participam dos estudos fase II e III.

Farmacocinética

Absorção: após administração de dose única de 40 mg de adalimumabe por via subcutânea (SC) em 59 indivíduos adultos saudáveis, observou-se absorção e distribuição lenta de Humira® (adalimumabe), com pico de concentração plasmática médio em cerca de cinco dias após a administração. A biodisponibilidade média absoluta do adalimumabe estimada a partir de três estudos após dose única subcutânea de 40 mg foi de 64%.

Distribuição e eliminação: a farmacocinética de dose única do Humira® (adalimumabe) foi determinada em vários estudos com doses intravenosas (IV) variando entre 0,25 a 10 mg/kg. O volume de distribuição variou de 4,7 a 6,0 litros, indicando que Humira® (adalimumabe) se distribui de modo similar nos líquidos vascular e extravascular. O adalimumabe é eliminado lentamente, com depuração tipicamente abaixo de 12 mL/h. A meia-vida média da fase terminal foi de aproximadamente duas semanas, variando de 10 a 20 dias. A depuração e a meia-vida permaneceram relativamente inalteradas no intervalo de doses estudado, e a meia-vida terminal foi semelhante após administração intravenosa e subcutânea. As concentrações de Humira® (adalimumabe) no líquido sinovial de vários pacientes com artrite reumatoide (AR) variou de 31 a

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

96% da concentração plasmática.

Farmacocinética no estado de equilíbrio: o acúmulo de Humira® (adalimumabe) foi previsível com base na meia-vida após administração SC de 40 mg de Humira® (adalimumabe) a cada 14 dias em pacientes com AR atingindo, em média, concentrações mínimas no estado de equilíbrio de aproximadamente 5 mcg/mL (sem administração concomitante de metotrexato) e de 8 a 9 mcg/mL (com administração concomitante de metotrexato). Os níveis plasmáticos de Humira® (adalimumabe) no estado de equilíbrio aumentaram quase proporcionalmente com a dose após administração SC de 20, 40 e 80 mg semanalmente ou a cada 14 dias. Em estudos de longa duração com administração por mais de dois anos, não houve evidência de alterações na depuração em função do tempo.

Em pacientes com psoríase, a concentração média no estado de equilíbrio é 5 mcg/mL durante o tratamento de Humira® (adalimumabe) 40 mg sem tratamento concomitante com metotrexato a cada duas semanas.

Em pacientes com hidradenite supurativa, a dose de 160 mg de Humira® (adalimumabe) na semana 0 seguida por 80 mg na Semana 2 alcançou uma concentração sérica de Humira® (adalimumabe) de aproximadamente 7 a 8 mcg/mL na Semana 2 e na semana 4. A concentração média no estado de esquilíbrio na Semana 12 para Semana 36 foi aproximadamente 8 a 10 mcg/mL durante o tratamento com Humira® (adalimumabe) 40 mg por semana.

Em pacientes com uveíte, uma dose de ataque de 80 mg de Humira® (adalimumabe) na Semana 0 seguidos de 40 mg em semanas alternadas, iniciando na Semana 01, resultou na concentração média no estado de equilíbrio de aproximadamente 8 a 10 mcg/mL.

O modelo populacional de farmacocinética/farmacodinâmica utilizado previram exposição e eficácia comparáveis do adalimumabe em pacientes tratados com 80 mg a cada duas semanas, em comparação com 40 mg a cada semana (incluindo pacientes adultos com artrite reumatoide, hidradenite supurativa, colite ulcerativa, doença de crohn e psoríase em placas e pacientes pediátricos com doença de crohn ≥ 40 kg.

A análise populacional de farmacocinética, com dados de mais de 1200 pacientes, revelou que a administração concomitante de metotrexato apresentou um efeito intrínseco sobre a depuração aparente do Humira® (adalimumabe) (ver Interações Medicamentosas). Conforme esperado, houve uma tendência a aumento da depuração aparente do Humira® (adalimumabe) com o aumento do peso corporal e com a presença de anticorpos anti-adalimumabe.

Foram identificados também outros fatores de menor importância: foi prevista maior depuração aparente em pacientes recebendo doses menores do que a dose recomendada, e em pacientes com altas concentrações de fator reumatoide ou de proteína C-reativa. Esses fatores não parecem ser clinicamente relevantes.

Após a administração subcutânea de 40 mg de adalimumabe a cada duas semanas em pacientes adultos com espondiloartrite axial não radiográfica, a média (± DP) através da concentração no estado de equilíbrio na Semana 68 foi de 8,0 ± 4,6 µg/mL.

Em pacientes com doença de Crohn , com a dose inicial de 160 mg via SC na Semana 0, seguida de 80 mg na Semana 2, Humira® (adalimumabe) atingiu nível sérico médio de aproximadamente 12 mcg/mL na Semana 2 e Semana 4. Nível médio do estado de equilíbrio (steady-state) de aproximadamente 7 mcg/mL foi observado na Semana 24 e Semana 56 em pacientes com doença de Crohn após receberem a dose de manutenção de 40 mg de Humira® (adalimumabe) a cada 14 dias.

Em pacientes com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa, com a dose inicial de 160 mg via SC

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

na Semana 0, seguida de 80 mg na Semana 2, Humira® (adalimumabe) atingiu nível sérico médio de aproximadamente 12 mcg/mL no período de indução clínica. Nível médio do estado de equilíbrio (steady-state) de aproximadamente 8 mcg/mL foi observado em pacientes com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa após receberem a dose de manutenção de 40 mg de adalimumabe a cada 14 dias.

Populações especiais

Geriatria: a idade parece exercer um efeito mínimo sobre a depuração aparente do Humira® (adalimumabe). Em análise populacional, a depuração média (ajustada segundo peso corpóreo), em pacientes de 40 a 65 anos (n= 850) e ≥65 anos (n= 287) foi de 0,33 e 0,30 mL/h/kg, respectivamente.

Pediatria: após a administração subcutânea de 24 mg/m^2 (até no máximo de 40 mg) a cada 14 dias a pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJ) a média no estado de equilíbrio estável (valores medidos para da 20^a semana à 48^a semana) da concentração sérica de adalimumabe foi 5,6 ± 5,6 µg/mL (102% CV) na terapia de adalimumabe sem tratamento concomitante com metotrexato e 10,9 ± 5,2 µg/mL (47,7% CV) com metotrexato concomitante. A média no estado de equilíbrio estável da concentração sérica de adalimumabe para pacientes pesando < 30 kg recebendo 20 mg de adalimumabe via subcutânea a cada 14 dias como monoterapia ou com metotrexato concomitante foi 6,8 µg/mL e 10,9 µg/mL, respectivamente. A média no estado de equilíbrio estável da concentração sérica de adalimumabe para sujeitos pesando > 30 kg recebendo 40 mg de adalimumabe via subcutânea a cada 14 dias sem ou com metotrexato concomitante foi 6,6 µg/mL e 8,1 µg/mL, respectivamente.

Em pacientes com AIJ poliarticular com idade de 2 < 4 anos ou 4 anos pesando menos que 15 kg, após a administração subcutânea de 24 mg/m^2 a média no estado de equilíbrio estável da concentração sérica de adalimumabe foi 6,0 ± 6,1 µg/mL (101% CV) na terapia de adalimumabe sem tratamento concomitante com metotrexato e 7,9 ± 5,6 µg/mL (71,2% CV) com metotrexato concomitante.

Em pacientes pediátricos com doença de Crohn ativa moderada a grave, a dose de indução de adalimumabe foi de 160/80 mg ou 80/40 mg nas Semanas 0 e 2, respectivamente, dependentes de um peso corporal de 40 kg. Na Semana 4, os pacientes foram randomizados 1:1, seja na dose padrão (40/20 mg a cada 14 dias) ou na dose baixa de manutenção (20/10 mg a cada 14 dias) com base em seu peso corporal. A média (± DP) de concentrações séricas de adalimumabe alcançadas na Semana 4 foi de 15,7 ± 6,6 µg/mL para pacientes com ≥ 40 kg (160/80 mg) e 10,6 ± 6,1 µg/mL para pacientes com <40 kg (80/40 mg). Para os pacientes que ficaram em sua terapia randomizada, a média (± SD) de concentrações séricas de adalimumabe alcançadas na Semana 52 foram de 9,5 ± 5,6 µg/mL para o grupo dose padrão e 3,5 ± 2,2 µg/mL para o grupo de baixa dose. As concentrações médias foram mantidas em pacientes que continuaram a receber tratamento com Humira® (adalimumabe) a cada 14 dias durante 52 semanas. Para os pacientes que tiveram a dose escalonada de a cada 14 dias para um regime semanal, a média (± SD) de soro de concentrações séricas de Humira® (adalimumabe) alcançada na Semana 52 foi de 15,3 ± 11,4 µg/mL (40/20 mg, semanalmente) e 6,7 ± 3,5 µg/mL (20/10 mg), semanalmente.

Após a administração por via subcutânea de 24 mg/m^2 (até um máximo de 40 mg) a cada 14 dias em pacientes com artrite relacionada à entesite, as concentrações séricas médias de adalimumabe no estado de equilíbrio (valores medidos na Semana 24) foram 8,8 ± 6,6 µg/mL para adalimumabe sem metotrexato concomitante e 11,8 ± 4,3 µg/mL para adalimumabe com metotrexato concomitante. A exposição de adalimumabe em pacientes pediátricos com uveíte não infecciosa

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

anterior crônica foi avaliada utilizando modelos farmacocinéticos e de simulação na população, baseados na farmacocinética nas várias indicações em outros pacientes pediátricos (psoríase pediátrica, artrite idiopática juvenil, doença de Crohn pediátrica e artrite relacionada à entesite). Não existem dados clínicos de exposição sobre a utilização de uma dose de ataque em crianças < 06 anos de idade.
As exposições avaliadas indicam que na ausência de metotrexato, uma dose de ataque pode levar a um aumento inicial da exposição sistêmica.
Sexo: não foram observadas diferenças farmacocinéticas relacionadas ao sexo do paciente após correção para o peso corporal.
Etnia: não são esperadas diferenças na depuração de imunoglobulinas entre indivíduos de diferentes etnias. Com base em dados de pacientes não caucasianos, não foram observadas diferenças farmacocinéticas importantes para o adalimumabe.
Insuficiência renal e hepática: nenhum dado de farmacocinética está disponível em pacientes com insuficiência renal ou hepática.
Pacientes com artrite reumatoide: a farmacocinética foi a mesma em voluntários sadios e em portadores de artrite reumatoide.

Comparabilidade farmacocinética de Instituto Butantan – Adalimumabe ao adalimumabe comparador_Humira® (adalimumabe)
Instituto Butantan – Adalimumabe demonstrou ser bioequivalente ao comparador em um estudo monocêntrico, randomizado, duplo-cego, de dose única, com três braços paralelos em voluntários saudáveis. Um resumo dos parâmetros farmacocinéticos primários está sintetizado abaixo.

Tabela 28: Resumo da análise estatística dos parâmetros farmacocinéticos (PK) primários do estudo GP17-104

Comparação de tratamentos (Teste vs. referência)	Parâmetro farmacocinético	Teste	Razão Teste/Referência		
			Referência	Estimado	IC90%
Instituto Butantan – Adalimumabe/UE-comparador Humira®	$C_{máx}$ (µg/mL)	3,7*	3,5*	1,1*	0,99; 1,11
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (h×µg/mL)	2697*	2584*	1,0*	0,96; 1,13

IC =interval de confiança;
PK =farmacocinética, $C_{máx}$ = concentração máxima,
$AUC_{0\text{-}inf}$ = área sob a curva de concentração-tempo extrapolada ao infinito;

4. CONTRAINDICAÇÕES

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Instituto Butantan – Adalimumabe é contraindicado para o uso em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao adalimumabe ou quaisquer componentes da fórmula do produto.
Instituto Butantan – Adalimumabe é contraindicado para uso em pacientes com tuberculose ativa ou outras infeções graves, nomeadamente, sepse e infeções oportunistas (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).
Instituto Butantan – Adalimumabe é contraindicado para uso em pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III/IV da NYHA) – (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Infecções: infecções graves devido a bactérias, micobactérias, infecções fúngicas invasivas (histoplasmose disseminada ou extrapulmonar, aspergilose, coccidioidomicose), virais, parasitária ou outras infecções oportunistas foram relatadas por pacientes que receberam agentes inibidores de TNF. Sépsis, raros casos de tuberculose, candidíase, listeriose, legionelose e pneumocistose, também foram relatados em pacientes tratados com antagonistas do TNF, inclusive com adalimumabe. Outras infecções graves como pneumonia, pielonefrite, artrite séptica e septicemia foram relatadas em estudos clínicos. Hospitalização ou resultados fatais foram reportados associados com as infecções. Muitas das infecções graves ocorreram em pacientes tratados concomitantemente com imunossupressores, que, além da própria doença subjacente, podem predispor a infecções.
O tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe** não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas, incluindo infecções crônicas ou localizadas, até que as infecções estejam controladas. Em pacientes que foram expostos à tuberculose e pacientes que viajaram para áreas de alto risco de tuberculose ou de micoses endêmicas, como histoplasmose, coccidioidomicoses, ou blastomicoses, os riscos e benefícios do tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe** devem ser considerados antes de iniciar a terapia (ver Outras Infecções Oportunistas).
Assim como outros antagonistas do TNF, antes, durante e após o tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe** os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto à presença de infecções, incluindo tuberculose.

Pacientes que desenvolverem nova infecção durante o tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe** devem ser monitorados cuidadosamente e submetidos a uma avaliação diagnóstica completa. A administração de **Instituto Butantan – Adalimumabe** deve ser interrompida se o paciente desenvolver infecção grave ou sépsis, e deve ser iniciada uma terapia apropriada com antimicrobiano ou antifúngico até que a infecção esteja controlada. Recomenda-se cautela quando se decidir utilizar **Instituto Butantan – Adalimumabe** em pacientes com histórico de infecções de repetição ou com doença de base que possa predispor o paciente a infecções.

Tuberculose: foram relatados casos de tuberculose, incluindo reativação e nova manifestação de tuberculose, em pacientes recebendo adalimumabe. Os relatos incluíram casos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (ou seja, disseminada). Antes de iniciar o tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe** todos os pacientes devem ser avaliados quanto à presença de infeção por tuberculose ativa e inativa (latente). Esta avaliação deve incluir uma avaliação médica

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

detalhada do histórico do paciente com tuberculose, ou identificação de uma possível exposição prévia a pessoas com tuberculose ativa, e tratamento prévio e/ou atual com imunossupressores. Testes de triagem apropriados (ex.: radiografia de tórax e teste tuberculínico - PPD) devem ser realizados. O tratamento de infecção por tuberculose latente deve ser iniciado anteriormente à terapia com **Instituto Butantan – Adalimumabe**. Quando o teste tuberculínico for realizado para detecção de tuberculose latente, a enduração de tamanho igual ou maior que 5 mm, deve ser considerada positiva, mesmo se previamente vacinados com bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

A possibilidade de tuberculose latente não detectada deve ser considerada especialmente em pacientes que imigraram de/ou viajaram a países com uma alta prevalência de tuberculose ou que tiveram contato próximo com pessoas que apresentem tuberculose ativa.

Se a tuberculose ativa for diagnosticada, o tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe** não deve ser iniciado.

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

O tratamento antituberculose de pacientes com tuberculose latente reduz o risco da reativação em pacientes recebendo **Instituto Butantan – Adalimumabe**. Apesar do tratamento profilático para tuberculose, ocorreram casos de reativação da tuberculose em pacientes tratados com adalimumabe. Além disso, pacientes recebendo adalimumabe, cujas triagens para tuberculose latente foram negativas, desenvolveram tuberculose ativa e, alguns pacientes que foram tratados com sucesso para tuberculose ativa, apresentaram reaparecimento de tuberculose, durante o tratamento com agentes bloqueadores TNF.

Pacientes que utilizam **Instituto Butantan – Adalimumabe** devem ser monitorados para sinais e sintomas de tuberculose ativa, particularmente porque os testes para infecção por tuberculose latente podem dar resultados falso-negativos. O risco de resultado falso-negativo para o teste tuberculínico deve ser considerado especialmente em pacientes que estão severamente debilitados ou imunocomprometidos.

Os pacientes devem ser instruídos a procurar atendimento médico se apresentarem sinais/sintomas sugestivos para infecção por tuberculose (ex.: tosse persistente, perda de peso, febre baixa, apatia) durante e após a terapia com **Instituto Butantan – Adalimumabe**.

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

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

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

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

Reativação da Hepatite B: o uso de inibidores de TNF foi associado à reativação do vírus da hepatite B (HBV) em pacientes portadores crônicos deste vírus. Em alguns casos, a ocorrência da reativação do HBV concomitantemente à terapia com inibidores de TNF foi fatal. A maioria destes relatos ocorreu em pacientes que receberam concomitantemente outros medicamentos supressores do sistema imunológico, que também podem contribuir para a reativação do HBV. Pacientes com risco de contrair infecção por HBV devem ser avaliados, quanto à evidência prévia de infecção por HBV, antes do início da terapia com inibidores de TNF. Deve-se ter cautela ao administrar inibidores de TNF em pacientes portadores do vírus da hepatite B. Pacientes portadores do HBV e que requerem terapia com inibidores de TNF devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas da infecção ativa por HBV durante a terapia e por vários meses seguidos após o término da mesma. Não estão disponíveis dados de segurança e eficácia de pacientes portadores de HBV recebendo terapia antiviral concomitantemente à terapia com inibidores de TNF para prevenir a reativação do HBV. Em pacientes que desenvolvam a reativação do HBV, o uso de **Instituto Butantan – Adalimumabe** deve ser suspenso e terapia antiviral adequada deve ser iniciada.

Eventos Neurológicos: os antagonistas de TNF, incluindo adalimumabe, foram associados, em raros casos, com nova manifestação ou exacerbação de sintomas clínicos e/ou evidência radiológica de doença desmielinizante do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla, neurite óptica e doença desmielinizante periférica incluindo Síndrome de Guillain-Barré. Deve- se ter cautela ao considerar o uso de **Instituto Butantan – Adalimumabe** em pacientes com doenças desmielinizantes do sistema nervoso periférico ou central, de início recente ou pré-existentes. A descontinuação do tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe** deve ser considerada na ocorrência de alguma destas desordens. Existe uma associação conhecida entre a uveíte intermediária e as doenças desmielinizantes do sistema nervoso central. A avaliação neurológica deve ser efetuada em pacientes que apresentem uveíte intermediária não infecciosa antes do início do tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe** e regularmente durante o tratamento, para avaliação de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central pré-existentes ou em desenvolvimento.

Malignidades: em partes controladas de estudos clínicos com antagonistas de TNF, foi observado maior número de casos de malignidades, incluindo linfoma, entre os pacientes que receberam antagonistas de TNF do que entre os pacientes controle. O tamanho do grupo de controle e a

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

duração limitada das partes controladas dos estudos não permitem chegar a conclusões concretas. Além disso, há maior risco de linfoma em pacientes com artrite reumatoide com doença inflamatória de longa duração, altamente ativa, o que complica a estimativa do risco. Durante os estudos abertos de longa duração com adalimumabe, a taxa total de malignidades foi similar ao que seria esperado para idade, sexo e raça na população geral. Com o conhecimento atual, um possível risco para o desenvolvimento dos linfomas ou outras malignidades nos pacientes tratados com um antagonista de TNF não pode ser excluído.
Malignidades, algumas fatais, foram relatadas entre crianças e adolescentes que foram tratados com agentes bloqueadores de TNF. Aproximadamente metade dos casos foram linfomas, incluindo linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin. Os outros casos representam uma variedade de diferentes malignidades e incluem malignidades raras normalmente associadas à imunossupressão. As malignidades ocorreram em média em 30 meses de terapia. A maioria dos pacientes estava tomando concomitantemente imunossupressores. Os casos foram relatados após a comercialização e derivam de uma variedade de fontes incluindo registros e relatos espontâneos de pós-comercialização.
Casos muito raros de linfoma hepatoesplênico de células T, um raro e agressivo linfoma que é frequentemente fatal, foram identificados em pacientes recebendo adalimumabe. A maioria dos pacientes foi previamente tratada com infliximabe, e também recebeu terapia concomitante com azatioprina ou 6-mercaptopurina para doença inflamatória intestinal. O risco potencial com a combinação de azatioprina ou 6-mercaptopurina e **Instituto Butantan – Adalimumabe** deve ser cuidadosamente considerado. A associação causal entre este tipo de linfoma e adalimumabe não está clara.
Nenhum estudo foi conduzido incluindo pacientes com histórico de malignidade ou pacientes que continuaram o tratamento após o diagnóstico de malignidade durante o tratamento com adalimumabe. Assim, deve-se ter cautela adicional ao se considerar o tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe** nestes pacientes.
Todos os pacientes, em particular pacientes com histórico médico de extensa terapia imunossupressora ou pacientes com psoríase com histórico de tratamento com PUVA, devem ser examinados para a presença de câncer de pele não-melanoma antes e durante o tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe**.
Casos de leucemia aguda e crônica foram relatados em associação ao uso de agentes bloqueadores de TNF na pós-comercialização em artrite reumatoide e outras indicações. Pacientes com artrite reumatoide podem estar expostos a um risco maior (até 2 vezes) do que a população geral para o desenvolvimento de leucemia, mesmo na ausência de terapia de bloqueador de TNF.
Com os dados disponíveis no momento não é sabido se o tratamento com adalimumabe influencia o risco de desenvolvimento de displasia ou câncer de cólon. Todos os pacientes com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa que tem risco aumentado para displasias ou carcinoma de cólon (por exemplo, pacientes com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa de longa data ou colangite esclerosante primária), ou que tiveram uma história prévia de displasia ou carcinoma de cólon devem ser examinados para displasia em intervalos regulares antes da terapia e durante o curso da patologia. Esta avaliação deve incluir colonoscopia e biópsias conforme recomendações locais. Em um ensaio clínico exploratório realizado para avaliar o uso de um outro Antagonista de TNF, infliximabe, em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave, foram notificadas mais doenças malignas, principalmente nos pulmões ou cabeça e pescoço, no grupo de pacientes tratados com infliximabe do que no grupo de pacientes controle. Todos os pacientes tinham antecedentes de tabagismo intenso. Assim, devem ser tomadas precauções quando for usado um Antagonista de TNF em pacientes com DPOC, bem como em pacientes com risco

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

aumentado de doenças malignas devido a tabagismo intenso.

Alergia: durante estudos clínicos, reações alérgicas graves associadas ao uso de adalimumabe foram raramente observadas. Relatos de reações alérgicas graves, incluindo reação anafilática, foram recebidos após o uso de adalimumabe. Se uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave ocorrer, a administração de **Instituto Butantan – Adalimumabe** deve ser interrompida imediatamente e deve-se iniciar o tratamento apropriado.

Eventos Hematológicos: raros relatos de pancitopenia, incluindo anemia aplástica, foram observados com agentes bloqueadores de TNF. Eventos adversos do sistema hematológico, incluindo citopenia clinicamente significativa (por exemplo, trombocitopenia, leucopenia), foram relatados com adalimumabe. A relação causal destes relatos com adalimumabe é incerta. Todos os pacientes devem ser orientados a procurar atenção médica imediatamente caso desenvolvam os sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas (por exemplo, febre persistente, contusões, sangramento, palidez) durante o uso de **Instituto Butantan – Adalimumabe**.
A descontinuação da terapia com **Instituto Butantan – Adalimumabe** deve ser considerada em pacientes com anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

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

Imunossupressão: em um estudo de 64 pacientes com artrite reumatoide, tratados com adalimumabe, não houve evidência de diminuição da hipersensibilidade do tipo retardada, diminuição dos níveis de imunoglobulinas ou alterações na contagem de células T, B e NK, monócitos/macrófagos e neutrófilos.

Imunizações: em um estudo placebo-controlado, duplo-cego, randomizado, com 226 pacientes adultos com artrite reumatoide, tratados com adalimumabe, foram avaliadas as respostas dos anticorpos a vacinas concomitantes de pneumococcos e influenza. Níveis protetores de anticorpos contra antígenos pneumocócicos foram atingidos em 86% dos pacientes no grupo de adalimumabe comparados a 82% no grupo placebo. Um total de 37% dos indivíduos tratados com adalimumabe e de 40% dos indivíduos em placebo atingiram aumento de pelo menos 2 vezes em pelo menos 3 dos 5 antígenos pneumocócicos. No mesmo estudo, 98% dos pacientes no grupo de adalimumabe e 95% daqueles no grupo placebo atingiram níveis protetores de anticorpos contra antígenos do influenza. Um total de 52% dos indivíduos tratados com adalimumabe e de 63% dos indivíduos em placebo alcançaram aumento de pelo menos 4 vezes em pelo menos 2 dos 3 antígenos do influenza.
Se possível, recomenda-se que os pacientes pediátricos estejam com todas as vacinas em dia de acordo com as recomendações locais, antes de iniciar o tratamento com adalimumabe. Os pacientes em tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe** podem receber vacinações simultâneas,

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

com exceção das vacinas vivas. Não há dados disponíveis quanto à transmissão secundária de infecções por vacinas vivas em pacientes recebendo adalimumabe.
Não é recomendado que crianças que foram expostas a adalimumabe no útero da mãe, recebam vacinas vivas por até 05 meses após a última injeção de adalimumabe administrada na mãe, durante a gravidez.

Insuficiência Cardíaca Congestiva: adalimumabe não foi formalmente estudado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Entretanto, em estudos clínicos com outro antagonista de TNF, uma taxa mais elevada de eventos adversos sérios relacionados a ICC foi relatada, incluindo piora da ICC e novo episódio de ICC. Casos de piora da ICC também foram relatados em pacientes recebendo adalimumabe.
Instituto Butantan – Adalimumabe deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência cardíaca ligeira (classe I/II da NYHA). **Instituto Butantan – Adalimumabe** está contraindicado na insuficiência cardíaca moderada a grave (ver Contraindicações). O tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe** deve ser interrompido em pacientes que desenvolvam novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.

Processos Autoimunes: o tratamento com adalimumabe pode resultar na formação de anticorpos autoimunes.
O impacto de um longo tratamento com adalimumabe no desenvolvimento de doenças autoimunes é desconhecido.
Se um paciente desenvolver sintomas que sugiram Síndrome lúpus-símile durante o tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe**, o tratamento deve ser descontinuado (ver Reações Adversas).

Cirurgia: A experiência existente, em termos de segurança de intervenções cirúrgicas em pacientes tratados com adalimumabe, é limitada. A meia-vida longa de adalimumabe deve ser levada em consideração se for planejada uma intervenção cirúrgica. Um paciente que requeira cirurgia durante o tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe**, deve ser cuidadosamente monitorado para infeções, e devem ser tomadas ações apropriadas.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: Instituto Butantan – Adalimumabe pode ter uma pequena influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Após a administração de **Instituto Butantan – Adalimumabe** podem ocorrer vertigens e distúrbios visuais (ver Reações Adversas).

•Cuidados e advertências para populações especiais:
Uso em idosos: a frequência de infecções graves entre pacientes com mais de 65 anos de idade tratados com adalimumabe foi maior do que para os pacientes com menos de 65 anos de idade. Do número total de pacientes no estudo clínico de adalimumabe, 9,4% tinham 65 anos de idade ou mais, enquanto cerca de 2,0% tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças em termos de eficácia entre essa população e a de indivíduos mais jovens. Não é necessário ajuste de dose para esta população. Devido a uma maior incidência de infecções na população idosa geral, deve-se ter cautela quando do tratamento de pacientes idosos.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Uso pediátrico: adalimumabe não foi estudado em crianças com menos de 02 anos de idade. A segurança e eficácia do medicamento em pacientes pediátricos não foram estabelecidas para outras indicações além da artrite idiopática juvenil (artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada à entesite) e doença de Crohn.

Uso na gravidez: foi realizado um estudo de toxicidade embriofetal perinatal em macacos *Cynomolgus* com doses de até 100 mg/kg (que implica em AUC 373 vezes maior com dose de 40 mg SC). Os resultados não revelaram evidências de danos fetais decorrentes do adalimumabe.
Em um estudo prospectivo coorte de exposição à gravidez, 257 mulheres com Artrite Reumatoide (AR) ou Doença de Crohn (DC) tratadas com adalimumabe, pelo menos durante o primeiro trimestre e 120 mulheres com AR ou DC não tratadas com adalimumabe foram avaliadas.
Não houve diferenças significativas nas taxas globais para o desfecho primário de defeitos congênitos maiores (Razão de Odds ajustada de 0,84, Intervalo de Confiança (IC) de 95% 0,34, 2,05) assim como o desfecho secundário o qual incluiu defeitos congênitos menores, aborto espontâneo, parto prematuro, baixo peso no nascimento e infecções graves ou oportunistas. Não foram notificados natimortos ou neoplasias malignas.
Embora o registro tenha limitações metodológicas, incluindo o tamanho de amostra pequeno e um desenho de estudo não randomizado, os dados não mostram risco aumentado de resultados adversos de gravidez em mulheres com AR ou DC tratadas com adalimumabe em comparação com mulheres com AR ou DC não expostas ao adalimumabe. Além disso, os dados da vigilância pós-comercialização não estabelecem a presença de um risco associado à droga.
O adalimumabe pode atravessar a placenta e entrar em contato com recém-nascidos em mulheres tratadas com o produto durante a gravidez. Consequentemente, estas crianças podem estar sob risco de infecção aumentado. A administração de vacinas vivas em recém-nascidos expostos ao adalimumabe no útero não é recomendada por 05 meses após a última injeção de adalimumabe da mãe durante a gravidez.
Mulheres em idade reprodutiva devem ser advertidas a não engravidar durante o tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe**.

Categoria de risco: B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Trabalho de parto ou nascimento: não existem efeitos conhecidos de adalimumabe sobre o trabalho de parto ou no nascimento.

Uso na lactação: informações limitadas da literatura indicam que o adalimumabe é excretado no leite humano em concentrações muito baixas. A presença de adalimumabe no leite humano ocorre em concentrações de 0,1% a 1% em soro materno. As imunoglobulinas G ingeridas oralmente sofrem proteólise intestinal e têm baixa biodisponibilidade, os efeitos sistêmicos do adalimumabe em uma criança lactente são improváveis. Os benefícios para o desenvolvimento e para a saúde provenientes da amamentação devem ser considerados juntamente à necessidade clínica da mãe de utilizar o adalimumabe. Devem ser considerados também quaisquer efeitos adversos potenciais sobre a criança lactente a partir de adalimumabe ou pela condição materna subjacente.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

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

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

Carcinogenicidade, mutagenicidade e alterações na fertilidade: não foram realizados estudos experimentais de longo prazo para avaliar o potencial carcinogênico ou os efeitos do adalimumabe sobre a fertilidade.
Não foram observados efeitos clastogênicos ou mutagênicos do adalimumabe nos testes em micronúcleos de camundongos in vivo, ou no teste de AMES com *Salmonella* e *Escherichia coli.*

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Metotrexato: quando adalimumabe foi administrado a 21 pacientes sob terapia estável com metotrexato, não houve alteração estatisticamente significante no perfil da concentração plasmática de metotrexato. Em contraste, após dose única e dose múltipla, o metotrexato reduziu a depuração aparente de adalimumabe para 29% e 44%, respectivamente. No entanto, os dados não sugerem a necessidade de ajuste de dose para nenhum dos dois medicamentos.

Outras: Não foram realizados estudos formais de farmacocinética entre adalimumabe e outras substâncias. O uso concomitante de **Instituto Butantan – Adalimumabe** com outros DMARDs (por exemplo, anacinra e abatacepte) não é recomendado. Vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente a **Instituto Butantan – Adalimumabe**. Nos estudos clínicos, não foram observadas interações quando adalimumabe foi administrado concomitantemente a DMARDs (sulfassalazina, hidroxicloroquina, leflunomida e ouro parenteral), glicocorticoides, salicilatos, anti-inflamatórios não esteroidais ou analgésicos.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Instituto Butantan – Adalimumabe deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar a solução injetável sob refrigeração (2-8°C). Proteger da luz. Não congelar.

Manter a seringa na embalagem para proteger da luz.

Prazo de validade: se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 30 meses, a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. O prazo de validade se refere ao último dia do mês indicado. Guarde-o em sua embalagem original.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Armazenamento alternativo:
Quando necessário, **Instituto Butantan – Adalimumabe** pode ser armazenado à temperatura ambiente (30 °C ± 2 °C) por um período máximo de 14 dias – assegure-se de protegê-lo da luz. Quando for retirado da geladeira para o armazenamento em temperatura ambiente, a sua seringa preenchida deve ser utilizada dentro de 14 dias ou descartada, mesmo que ela seja retornada à geladeira. Você deve registrar a data quando a sua seringa preenchida foi removida da geladeira pela primeira e única vez, e a data em que deverá ser descartada.

A parte da solução não utilizada e todo o material utilizado para a injeção devem ser adequadamente descartados.

Características físicas e organolépticas: Instituto Butantan – Adalimumabe é uma solução injetável estéril, límpida a levemente opalescente e incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instituto Butantan – Adalimumabe deve ser utilizado sob a orientação e supervisão de um médico ou profissional habilitado. O paciente e/ou seu responsável devem receber treinamento adequado para o correto manuseio do produto no momento da aplicação.
Os pacientes podem se autoaplicar se o médico considerar apropriado e sob orientação médica, conforme necessário, após treinamento adequado do paciente na técnica de injeção subcutânea. Os locais da autoaplicação localizam-se na coxa ou no abdômen. Os locais de injeção devem ser alternados a cada aplicação. As novas injeções nunca devem ser administradas em áreas onde a pele estiver sensível, ferida/lesionada, avermelhada, com descamações ou áspera. As soluções injetáveis devem ser inspecionadas visualmente. Se partículas ou alterações de coloraçãoforem observadas, o produto não deve ser utilizado. **Instituto Butantan – Adalimumabe** não contém conservantes e, portanto, o material não utilizado que permanecer na seringa deve ser adequadamente descartado. **Instituto Butantan – Adalimumabe** não deve ser misturado na mesma seringa com qualquer outro medicamento.

Instruções para preparo e administração de Instituto Butantan – Adalimumabe seringa preenchida pronta para uso:

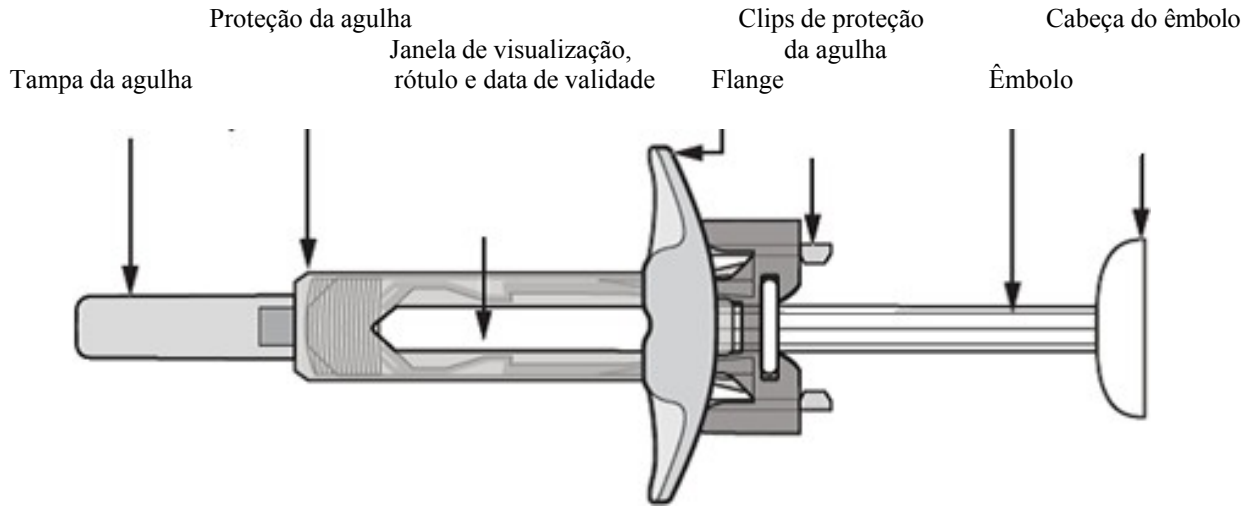
Para auxiliar a evitar possíveis infecções e assegurar que você use o medicamento corretamente, é importante que você siga essas instruções.

Certifique-se de ler, entender e seguir estas instruções de uso antes de aplicar **Instituto Butantan – Adalimumabe**. Seu profissional de saúde deve lhe mostrar como preparar e aplicar adequadamente **Instituto Butantan – Adalimumabe** usando a seringa preenchida, antes do primeiro uso. Converse com seu profissional de saúde se tiver dúvidas.

Seringa preenchida de uso único de Instituto Butantan – Adalimumabe com proteção de

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

agulha e borda de apoio para os dedos (flange) acoplável:



É importante que você:

- não abra a caixa externa até que esteja pronto para usar a seringa.
- não utilize a seringa se os selos do blíster estiverem rompidos, pois pode não ser seguro usar o medicamento nessas condições.
- nunca deixe a seringa em locais em que outras pessoas possam manipulá-la.
- se você deixar a sua seringa cair, não a utilize se ela parecer danificada, ou se você a derrubou sem a tampa protetora da agulha.
- não remova a tampa da agulha até pouco antes de aplicar a injeção.
- tenha cuidado para não tocar nas asas de proteção da agulha antes do uso, pois isso poderá fazer com que a proteção da agulha seja ativada muito precocemente. Não remova o flange de apoio dos dedos antes da injeção.
- aplique **Instituto Butantan – Adalimumabe** 15–30 minutos após retirá-lo do refrigerador, para maior conforto em sua injeção.
- descarte a seringa usada imediatamente após o uso. Não reutilize a seringa. Consulte "**4. Instruções para descarte**" no final destas Instruções de uso.

Como armazenar Instituto Butantan – Adalimumabe?

- Armazene a seringa dentro da embalagem externa original sob refrigeração (2-8 °C).
- Quando necessário (por exemplo, quando você estiver viajando), **Instituto Butantan – Adalimumabe** pode ser armazenado à temperatura ambiente (30 °C ± 2 °C) por um período máximo de 14 dias – certifique-se de proteger o medicamento da luz. Depois de removida do refrigerador para armazenamento à temperatura ambiente, a seringa preenchida deve ser usada em até 14 dias ou descartada, mesmo se posteriormente for recolocada no refrigerador. Registre a data em que a seringa preenchida foi retirada do refrigerador pela primeira vez e a data após a qual ela deverá ser descartada.
- Mantenha a seringa na sua embalagem externa original até o momento do uso. Proteger da luz.
- Não armazene a seringa em condições extremas de calor ou frio.
- Não congele a seringa.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

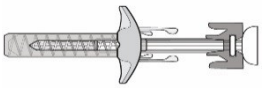
O que é necessário para a injeção:

Incluído na embalagem:
Seringa preenchida com **Instituto Butantan – Adalimumabe.** Cada seringa contém 40 mg/0,8 mL de **Instituto Butantan – Adalimumabe.**

Não incluído na embalagem:
- Lenço com álcool.
- Bola de algodão ou gaze.
- Recipiente para objetos perfurocortantes (Consulte **"4. Instruções para descarte"**).

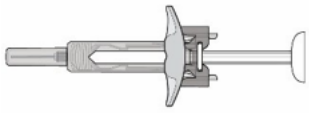
Antes da Injeção:

NÃO USE



Nesta configuração, a proteção da agulha está ATIVADA – NÃO USE a seringa preenchida.

PRONTA PARA USAR



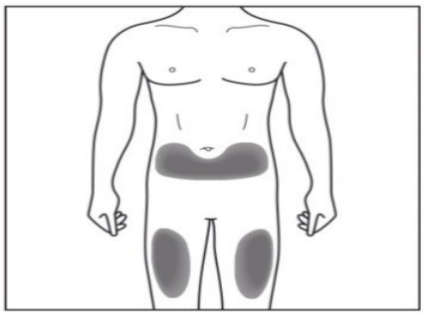
Nesta configuração, a proteção da agulha NÃO ESTÁ ATIVADA e a seringa preenchida está pronta para ser usada.

Preparo da seringa:
• Para uma injeção mais confortável, retire o blíster contendo a seringa do refrigerador e deixe-o fechado na sua superfície de trabalho por 15 a 30 minutos para que atinja a temperatura ambiente.
• Remova a seringa do blíster.
• Observe pela janela de visualização. A solução deve ser incolor a levemente amarelada e transparente a levemente opalescente. **Não use** se você observar alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
• Não use a seringa se ela estiver quebrada ou se a proteção da agulha estiver ativada. Devolva a seringa à farmácia na embalagem original.
• Examine a data de validade da seringa. Não utilize a seringa após a data devalidade.

Entre em contato com o farmacêutico se a seringa apresentar algum dos problemas mencionados acima.

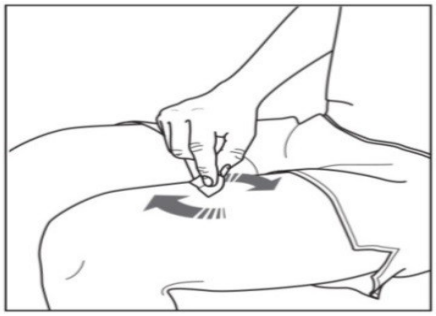
Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

1. **Escolha do local da injeção:**



- O local recomendado para injeção é a parte frontal das coxas. Você também pode administrar na parte inferior do abdômen, **com exceção** da área de 5 centímetros ao redor do umbigo.
- Escolha um local diferente a cada aplicação.
- Não aplique em áreas em que a pele apresente sensibilidade, hematomas, vermelhidão, escamas ou endurecimento. Evite áreas com cicatrizes ou estrias. Se você tem psoríase, NÃO deve injetar diretamente nas regiões com placas de psoríase.

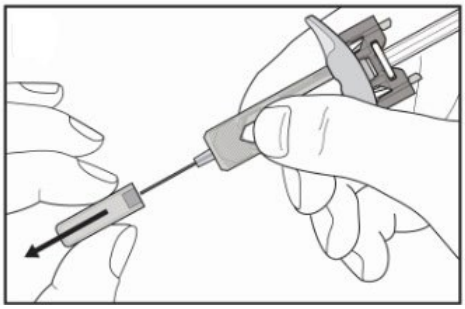
2. **Limpeza do local da injeção:**



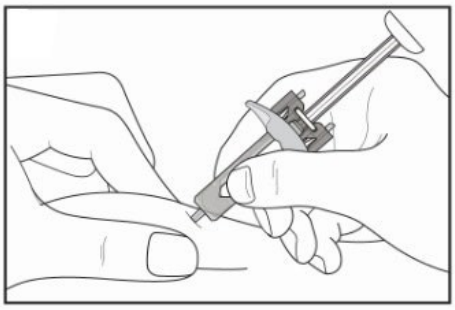
- Lave bem as mãos com água e sabão.
- Com movimentos circulares, limpe o local da injeção com álcool. Deixe secar antes da injeção.
- Não toque na região limpa antes da injeção.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

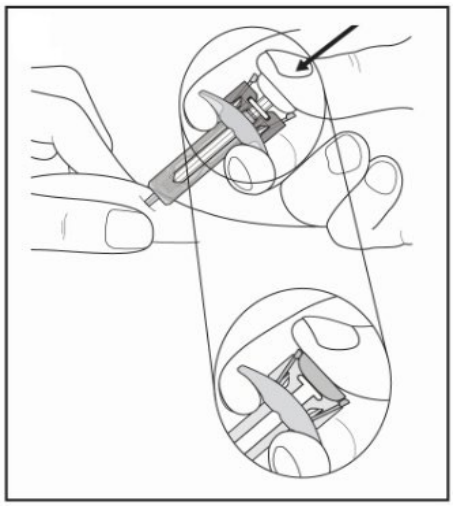
3. Como utilizar a seringa:



- Remova cuidadosamente a tampa da agulha da seringa.
- Descarte a tampa da agulha.
- Pode surgir uma gota de líquido na extremidade da agulha. Isso é normal.

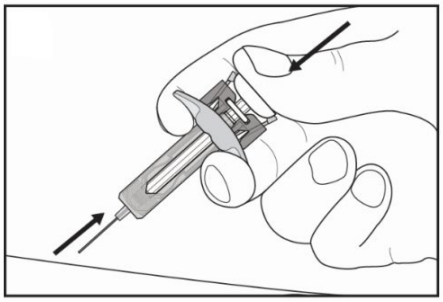


- Aperte suavemente a pele no local da injeção.
- Insira a agulha na pele, como mostrado na figura.
- Empurre a agulha até o final, para assegurar que o medicamento seja administrado por completo.

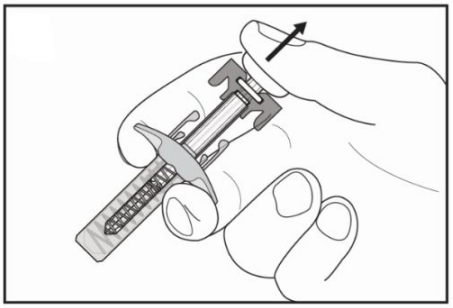


- Segure o flange da seringa como mostrado.
- Pressione o êmbolo lentamente até o final, de modo que sua base esteja entre os clips de proteção da agulha.
- Mantenha o êmbolo totalmente pressionado enquanto segura a seringa na posição em que se encontra durante 5 segundos.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

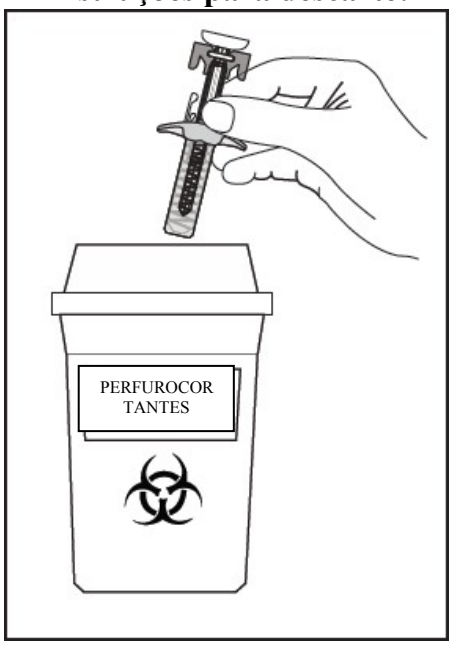


- **Mantenha o êmbolo totalmente pressionado** enquanto retira cuidadosamente a seringa com um movimento reto do local da injeção e solte a pele.



- Solte lentamente o êmbolo permitindo que a proteção de segurança da agulha cubra automaticamente a agulha exposta.
- Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Mantenha o local pressionado com uma bola de algodão ou gaze por 10 segundos. Não esfregue. Cubra o local da injeção com um pequeno curativo adesivo, se necessário.

4. Instruções para descarte:



- Descarte a seringa usada em um recipiente para objetos perfurocortantes (recipiente fechado, resistente a perfurações). Para proteger sua saúde e segurança, e a de outras, as seringas usadas **nunca devem** ser reutilizadas.
- Não descarte medicamentos pelo esgoto ou no lixo doméstico. Pergunte ao médico ou farmacêutico como descartar medicamentos que não são mais usados. Essas medidas ajudarão a proteger o ambiente. Qualquer produto não utilizado ou material de resíduos deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Se tiver alguma dúvida, fale com um médico, enfermeiro ou farmacêutico que conheça bem o Instituto Butantan – Adalimumabe.

POSOLOGIA
Instituto Butantan – Adalimumabe é um medicamento de uso crônico e a duração do tratamento será de acordo com cada paciente. O seu médico indicará a duração do tratamento. O limite máximo diário de administração de **adalimumabe** não foi determinado em humanos.

Adultos

Artrite Reumatoide
A dose recomendada de **Instituto Butantan – Adalimumabe** para pacientes adultos é de 40 mg de solução injetável, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias.
O tratamento com metotrexato, glicocorticoides, salicilatos, anti-inflamatórios não esteroidais, analgésicos ou outros medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença (DMARDs) pode ser mantido durante o tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe**.
Alguns pacientes, não tratados concomitantemente com metotrexato e que apresentaram uma resposta diminuida ao tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe** 40mg em semanas alternadas, podem obter se beneficiar com o aumento da frequência da administração de adalimumabe para 40 mg uma vez por semana ou 80mg a cada 14 dias por via subcutânea.
Os dados clínicos disponíveis para artrite reumatoide sugerem que a resposta clínica normalmente é alcançada dentro de 12 semanas de tratamento. A continuação da terapia deve ser cuidadosamente reconsiderada se um paciente não responder ao tratamento dentro deste período.

Artrite Psoriásica
A dose recomendada de **Instituto Butantan – Adalimumabe** para pacientes adultos é de 40 mg de solução injetável, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias.
O tratamento com metotrexato, glicocorticoides, salicilatos, anti-inflamatórios não esteroidais, analgésicos ou outros medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença (DMARDs) pode ser mantido durante o tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe**.

Espondiloartrite Axial (Espondilite Anquilosante e Espondiloartrite Axial Não Radiográfica)
A dose recomendada de **Instituto Butantan – Adalimumabe** para pacientes adultos é de 40 mg de solução injetável, administradas em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias. O tratamento com metotrexato, glicocorticoides, salicilatos, anti-inflamatórios não esteroidais, analgésicos ou outras drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDs) pode ser mantido durante o tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe.**
Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente obtida após 12 semanas de tratamento. A continuação do tratamento deve ser cuidadosamente considerada quando o paciente não responder durante este período de tempo.

Doença de Crohn
A dose recomendada de **Instituto Butantan – Adalimumabe** para pacientes adultos com doença de Crohn é:
Início do tratamento - Semana 0: 160 mg por via subcutânea (a dose pode ser administrada em

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

quatro injeções em um dia ou duas injeções por dia por dois dias consecutivos); Semana 2: 80 mg por via subcutânea (a dose deve ser administrada em duas injeções no mesmo dia);
Manutenção do tratamento: a partir da Semana 4, 40 mg de solução injetável a cada 14 dias por via subcutânea.
O tratamento com corticosteroides, aminosalicilatos e/ou agentes imunomoduladores (6-mercaptopurina e azatioprina) pode ser mantido durante o tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe**.
Alguns pacientes podem necessitar de um aumento na frequência da dose de manutenção de **Instituto Butantan – Adalimumabe** para 40 mg de solução injetável por semana ou 80 mg a cada 14 dias por via subcutânea.
Os pacientes que não responderem ao tratamento até a Semana 4 podem continuar com a manutenção do tratamento até a Semana 12. Se não houver resposta neste período, a continuação da terapia deve ser cuidadosamente reconsiderada.
Durante a manutenção do tratamento, corticosteroides podem ser reduzidos em conformidade às diretrizes de prática clínica.

Colite Ulcerativa ou Retocolite Ulcerativa
A dose de indução recomendada de **Instituto Butantan – Adalimumabe** para pacientes adultos com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa ativa moderada a grave é:
Início do tratamento - Semana 0: 160 mg por via subcutânea (a dose pode ser administrada em quatro injeções em um dia ou duas injeções por dia por dois dias consecutivos); Semana 2: 80 mg por via subcutânea (a dose deve ser administrada em duas injeções no mesmo dia);
Manutenção do tratamento: 40 mg a cada 14 dias por via subcutânea. O tratamento com aminosalicilatos, corticosteroides e/ou agentes imunomoduladores (6-mercaptopurina e azatioprina) pode ser mantido durante o tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe**.
Durante a manutenção do tratamento, corticosteroides podem ser reduzidos em conformidade às diretrizes de prática clínica.
Alguns pacientes que sofreram diminuição na resposta podem se beneficiar com um aumento na frequência da dose de manutenção de **Instituto Butantan – Adalimumabe** para 40 mg de solução injetável por semana ou 80 mg a cada 14 dias por via subcutânea.
Dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é normalmente alcançada entre 02 a 08 semanas de tratamento. **Instituto Butantan – Adalimumabe** só deve ser mantido em pacientes que tiveram resposta nas primeiras 08 semanas de tratamento.

Psoríase em Placas
A dose inicial recomendada de **Instituto Butantan – Adalimumabe** em pacientes adultos é de 80 mg administrada por via subcutânea, seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial.
Uma terapêutica continuada para além de 16 semanas, deve ser cuidadosamente reconsiderada em pacientes que não responderam dentro deste período de tempo.
Após 16 semanas de tratamento, os pacientes que não apresentem uma resposta adequada podem se beneficiar de um aumento da frequência de dose para 40 mg por semana ou 80 mg a cada 14 dias por via subcutânea. Os benefícios e riscos do tratamento continuado com **Instituto Butantan – Adalimumabe** semanal deverão ser cuidadosamente considerados em pacientes com uma resposta inadequada após o aumento da frequência de dose. Se for obtida uma resposta adequada

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

com o aumento da frequência de dose, esta pode ser reduzida, subsequentemente, para 40 mg em semanas alternadas por via subcutânea.

Hidradenite Supurativa
O esquema posológico recomendado de **Instituto Butantan – Adalimumabe** para pacientes adultos com hidradenite supurativa (HS) é de 160 mg inicialmente, no Dia 01 (administrado em quatro injeções de 40 mg em um dia OU em duas injeções de 40 mg por dia durante dois dias consecutivos), seguida de 80 mg duas semanas depois, no Dia 15 (administrado em duas injeções de 40 mg em um dia). Duas semanas depois (Dia 29) continuar com uma dose de 40 mg por semana ou ou 80 mg a cada 14 dias por via subcutânea.
Caso necessário, o uso de antibióticos pode ser continuado durante o tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe**. No caso de interrupção do tratamento, **Instituto Butantan – Adalimumabe** pode ser reintroduzido. Em pacientes sem qualquer benefício após 12 semanas de tratamento, a continuação da terapia deve ser reconsiderada.

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

Pediátricos
Instituto Butantan – Adalimumabe está disponível somente como seringa com 40 mg. Portanto, não será possível administrar **Instituto Butantan – Adalimumabe** em pacientes pediátricos que necessitarem de uma dose de manutenção inferior a 40 mg. Nestes casos, deverão ser usados outros produtos com adalimumabe que ofereçam essa opção.

Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular Pacientes a partir de 02 anos
A dose recomendada de **Instituto Butantan – Adalimumabe** para pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular com idade a partir de 02 anos é baseada no peso corporal conforme apresentado na tabela a seguir. Caso necessário, o uso de metotrexato, glicocorticóides, drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDs), e/ou analgésicos podem ser continuados durante o tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe**. **Instituto Butantan – Adalimumabe** é administrado em semanas alternadas por injeção subcutânea.

Tabela 29: Dose de Instituto Butantan – Adalimumabe em pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular

Peso do Paciente	Dose
≥ 30 kg	40 mg a cada 14 dias

Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente alcançada com 12 semanas de tratamento. A continuação do tratamento deve ser cuidadosamente reconsiderada em pacientes que não responderam dentro deste período de tempo.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

O adalimumabe não foi estudado em crianças menores que 02 anos de idade ou em pacientes com peso menor que 10 kg para esta indicação.
Não há relevância no uso de adalimumabe em crianças menores de 02 anos de idade para esta indicação.

Instituto Butantan – Adalimumabe está somente disponível como seringa com 40 mg. Portanto, não será possível administrar **Instituto Butantan – Adalimumabe** em pacientes pediátricos que necessitarem de uma dose inferior a 40 mg. Nestes casos, deverão ser usados outros produtos com adalimumabe que ofereçam essa opção.

Artrite relacionada à Entesite
A dose recomendada de **Instituto Butantan – Adalimumabe** para pacientes pediátricos acima de 06 anos com artrite relacionada à entesite é baseada no peso corporal conforme apresentado na tabela a seguir. **Instituto Butantan – Adalimumabe** é administrado em semanas alternadas por injeção subcutânea.

Tabela 30: Dose de Instituto Butantan – Adalimumabe em pacientes com Artrite relacionada à Entesite

Peso do paciente	Dose
≥ 30 kg	40 mg a cada 14 dias

Instituto Butantan – Adalimumabe não foi estudado em crianças com artrite relacionada à entesite com idade menor que 6 anos.
Instituto Butantan – Adalimumabe está somente disponível como seringa com 40 mg. Portanto, não será possível administrar **Instituto Butantan – Adalimumabe** em pacientes pediátricos que necessitarem de uma dose de manutenção inferior a 40 mg. Nestes casos, deverão ser usados outros produtos com adalimumabe que ofereçam essa opção.

Doença de Crohn
A dose recomendada de **Instituto Butantan – Adalimumabe** para pacientes pediátricos com 06 anos ou mais com doença de Crohn é baseada no peso corporal conforme tabela a seguir. **Instituto Butantan – Adalimumabe** deve ser administrado por injeção subcutânea.

Tabela 31: Dose de Instituto Butantan – Adalimumabe em pacientes pediátricos com Doença de Crohn

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

Alguns pacientes podem beneficiar-se com um aumento na frequência da dose de manutenção de **Instituto Butantan – Adalimumabe** para uma dose por semana se houver um agravamento da doença ou para pacientes que obtiveram uma resposta inadequada durante a dose de manutenção:
- ≥ 40 kg: 40 mg por via subcutânea, a cada 7 dias ou 80 mg a cada 14 dias.

O adalimumabe não foi estudado em crianças com doença de Crohn com idade menor que 06

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

anos.
Instituto Butantan – Adalimumabe está somente disponível como seringa com 40 mg. Portanto, não será possível administrar **Instituto Butantan – Adalimumabe** em pacientes pediátricos que necessitarem de uma dose de manutenção inferior a 40 mg. Nestes casos, deverão ser usados outros produtos com adalimumabe que ofereçam essa opção.

Uveíte Pediátrica
A dose recomendada de adalimumabe para pacientes com uveíte não infecciosa anterior crônica, com 2 anos de idade ou mais, baseia-se no peso, como é mostrado na tabela a seguir. **Instituto Butantan – Adalimumabe** é administrado por injeção subcutânea.
Na uveíte pediátrica, não existe experiência de utilização de adalimumabe sem tratamento concomitante com metotrexato.

Tabela 32: Dose de Instituto Butantan – Adalimumabe para Pacientes Pediátricos com Uveíte

Peso do Paciente	Dose
≥ 30 Kg	40 mg, por via subcutânea, a cada 14 dias em combinação com metotrexato

Quando se inicia o tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe**, pode ser considerada a administração de uma dose de ataque de 80 mg para pacientes com > 30 Kg, uma semana antes do início do tratamento de manutenção. Não existem dados clínicos relevantes sobre a utilização de uma dose de ataque de adalimumabe em crianças < 6 anos de idade.
Não existem dados clínicos relevantes de adalimumabe em crianças com menos de 02 anos de idade nesta indicação.
Recomenda-se que o risco benefício do tratamento continuado a longo prazo seja avaliado anualmente pelo médico especialista.
Instituto Butantan – Adalimumabe está somente disponível como seringa com 40 mg. Portanto, não será possível administrar **Instituto Butantan – Adalimumabe** em pacientes pediátricos que necessitarem de uma dose de manutenção inferior a 40 mg. Nestes casos, deverão ser usados outros produtos com adalimumabe que ofereçam essa opção.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

1) Reações adversas nos estudos clínicos

O adalimumabe foi estudado em 9506 pacientes em estudos principais, abertos e controlados por até 60 meses ou mais.

Os estudos controlados envolveram 6089 pacientes recebendo adalimumabe e 3801 pacientes recebendo placebo ou comparador ativo durante o período de controle.

A proporção de pacientes que interrompeu o tratamento devido a reações adversas, durante a parte duplo-cega e controlada dos estudos clínicos de adalimumabe, foi de 5,9% para os pacientes

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

tratados com adalimumabe, e de 5,4% para os pacientes controle.

Aproximadamente 13% dos pacientes podem esperar algum tipo de reação no local da injeção, considerado um dos mais comuns eventos adversos com adalimumabe em estudos clínicos controlados.
As reações adversas possivelmente relacionadas ao tratamento com adalimumabe em estudos clínicos são apresentadas a seguir por órgão de sistema e por frequência (muito comum ≥ 1/10; comum ≥ 1/100 a < 1/10; incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100; raro ≥ 1/10.000 a < 1/1.000).

•Infestações e infecções*

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

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

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

- Alterações no sistema imune*
Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10): hipersensibilidade e alergia (incluindo alergia sazonal).
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): vasculite.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

- Alterações hepatobiliares*
Reação muito comum (≥ 1/10): elevação de enzimas hepáticas.
Reação incomum (≥1/1.000 e <1/100): colecistite e colelitíase, aumento da bilirrubina, esteatose hepática.
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): hepatite.

- Alterações na pele e tecido subcutâneo
Reação muito comum (≥ 1/10): rash (incluindo rash esfoliativo).
Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10): prurido, urticária, contusões (incluindo púrpura), dermatite (incluindo eczema), onicoclase, hiperidrose.
Reação incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100): sudorese noturna, manchas.

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

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

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

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

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

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

*Informações adicionais podem ser encontradas em outras seções desta bula como Contraindicações, Advertências e Precauções e Reações Adversas.
** Inclui estudos abertos de extensão.

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

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Hidradenite Supurativa: o perfil de segurança em pacientes com hidradenite supurativa tratados semanalmente com adalimumabe foi consistente com o perfil de segurança do produto.
Pacientes Pediátricos: no geral, as reações adversas em pacientes pediátricos foram similares em frequência e tipo às observadas em pacientes adultos.

Reação no local de injeção

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

Infecções

Em estudos controlados principais, realizados em adultos e crianças, o índice de infecções foi de 1,51 por paciente-ano no grupo tratado com adalimumabe e 1,46 por paciente-ano no grupo controle. A incidência de infecções graves foi de 0,04 por paciente-ano no grupo tratado com adalimumabe e 0,03 por paciente-ano no grupo controle. As infecções consistiram principalmente de nasofaringites, infecções respiratórias superiores, sinusites, bronquites e infecções do trato urinário. A maioria dos pacientes continuou o tratamento com adalimumabe depois do controle da infecção.
Em estudos controlados e abertos, realizados em adultos e crianças, com adalimumabe, infecções graves (incluindo raros casos fatais) foram reportadas, incluindo casos de tuberculose (inclusive miliar e extrapulmonar) e infecções oportunistas invasivas (por exemplo, histoplasmose disseminada, pneumonia por *Pneumocystis carinii*, aspergilose e listeriose).

Malignidades e desordens linfoproliferativas

Durante um estudo clínico com adalimumabe em pacientes com artrite idiopática juvenil (artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada à entesite) não foram observadas malignidades em 249 pacientes pediátricos com uma exposição de 655,6 pacientes-ano.
Durante um estudo clínico com adalimumabe em pacientes pediátricos com doença de Crohn não foram observadas malignidade em 192 pacientes pediátricos com uma exposição de 498,1 pacientes-ano.
Durante um estudo clínico com adalimumabe em pacientes pediátricos com uveíte não foram observadas malignidades em 60 pacientes pediátricos com uma exposição de 58,4 pacientes-ano.
Durante as fases controladas de estudos clínicos de adalimumabe de, no mínimo, 12 semanas de duração em pacientes adultos que utilizaram o produto adalimumabe, outras malignidades, que não linfoma e câncer de pele não-melanoma, foram observadas a uma taxa (intervalo de confiança de 95%) de 6,8 (4,4; 10,5) por 1000 pacientes-ano dentre 5291 pacientes tratados com adalimumabe contra uma taxa de 6,3 (3,4; 11,8) por 1000 pacientes-ano dentre 3444 pacientes controle (a duração média do tratamento com adalimumabe foi de 4,0 meses, e 3,8 meses para pacientes controle).
A taxa (95% de intervalo de confiança) de câncer de pele não-melanoma foi de 8,8 (6,0; 13,0) por 1000 pacientes-ano dentre os pacientes tratados com adalimumabe e 3,2 (1,3; 7,6) por 1000 pacientes-ano dentre os pacientes controle. Dentre este tipo de câncer de pele, carcinoma escamocelular ocorreu a uma taxa (95% de intervalo de confiança) de 2,7 (1,4; 5,4) por 1000 pacientes-ano dentre os pacientes tratados com adalimumabe e 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 pacientes-ano dentre os pacientes controle.
A taxa (95% de intervalo de confiança) de linfomas foi de 0,7 (0,2; 2,7) por 1000 pacientes-ano

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

dentre os pacientes tratados com adalimumabe e 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 pacientes-ano dentre os pacientes controle.
A taxa de malignidades observadas, de outros que não linfomas e câncer de pele não-melanoma, é aproximadamente 8,5 por 1000 pacientes por ano na porção controlada de estudos clínicos e estudos de extensão abertos em andamento e concluídos. A taxa observada de câncer de pele não-melanoma é de aproximadamente 9,6 por 1000 pacientes-ano, e a taxa de linfomas observada é de aproximadamente 1,3 por 1000 pacientes-ano.
A duração média desses estudos é de aproximadamente 1,3 anos e incluiu 6.427 pacientes que estavam recebendo adalimumabe por pelo menos 1 ano ou que desenvolveram a malignidade dentro de um ano após início do tratamento, representando um total de 26.439,6 pacientes em um ano.

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

Dois dos 3989 pacientes tratados com adalimumabe em todos os estudos clínicos para artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, desenvolveram sinais clínicos sugestivos de novo aparecimento de Síndrome lúpus-símile. Tais pacientes melhoraram após a descontinuação da terapia. Nenhum paciente desenvolveu sintomas do sistema nervoso central ou nefrite associada a lúpus.
No Estudo AIJ I, os pacientes pediátricos (04-17 anos de idade) tiveram amostras de soro de autoanticorpos coletadas em múltiplos pontos temporais. Pacientes que antes tinham testes basais negativos para anticorpos ds-DNA, no final da fase aberta lead-in (após 16 semanas de Humira® (adalimumabe)) apresentaram testes positivos em 31,8% dos pacientes tratados concomitantemente com metotrexato e 33,7% dos pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) em monoterapia.
No final da fase duplo-cega (após 48 semanas de tratamento), os pacientes em tratamento concomitante com metotrexato, que antes tinham testes basais negativos para anticorpos ds-DNA, apresentaram testes positivos em 54,1% dos pacientes tratados com placebo e 52,6% dos pacientes tratados com adalimumabe. Entre os pacientes não tratados concomitantemente com metotrexato, 32,1% dos pacientes tratados com placebo e 33,3% dos pacientes tratados com adalimumabe apresentaram testes positivos.
No Estudo AIJ II, os pacientes pediátricos (02 a < 04 anos de idade) tiveram amostras de soro de autoanticorpos coletadas no baseline e na Semana 24. Neste estudo aberto, 45,2% dos pacientes, que antes apresentaram anticorpos anti-nucleares negativos, reportaram resultados positivos na Semana 24. Nenhum destes pacientes tinha anticorpo contra ds-DNA.
Nenhum dos 202 pacientes pediátricos tratados com adalimumabe nos Estudos AIJ I e II, desenvolveram sinais clínicos sugestivos de novo aparecimento de Síndrome lúpus-símile. O impacto da terapia prolongada com adalimumabe no desenvolvimento de doenças autoimunes é desconhecido.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Psoríase: novo aparecimento e agravamento
Casos de novo aparecimento de psoríase, incluindo psoríase pustular e psoríase palmoplantar, e casos de piora de psoríase pré-existente foram relatados com o uso de bloqueadores de TNF, incluindo adalimumabe. Muitos desses pacientes estavam usando concomitantemente imunossupressores (isto é, metotrexato, corticoesteroides).
Alguns desses casos necessitaram hospitalização. A maioria dos pacientes teve uma melhora da psoríase após a descontinuação do bloqueador de TNF. Alguns pacientes passaram por recorrência da psoríase quando iniciados em um diferente bloqueador de TNF. A descontinuação de adalimumabe deve ser considerada em casos graves e naqueles em que não há melhora ou até piora em contrapartida ao tratamento tópico.

Elevação das enzimas do fígado
Em estudos controlados de Fase III com adalimumabe (40 mg de administração subcutânea a cada duas semanas), em pacientes com artrite reumatoide e artrite psoriásica e com a duração do período controle variando entre 04 e 104 semanas, as elevações da enzima aminotransferase (ALT) ≥ 3 vezes acima dos limites normais ocorreram em 3,7% dos pacientes tratados com adalimumabe e 1,6% dos pacientes tratados com o controle. Uma vez que muitos pacientes nestes estudos também estavam utilizando medicamentos que causam elevações de enzimas hepáticas (por exemplo, AINEs, metotrexato) a relação entre adalimumabe e a elevação das enzimas hepáticas não é clara.
Em estudos controlados de Fase III com adalimumabe (doses iniciais de 160 mg e 80 mg ou 80 mg e 40 mg nos dias 01 e 15, respectivamente, seguidos de 40 mg a cada duas semanas), em pacientes com doença de Crohn e com a duração do período controle variando entre 4 e 52 semanas, as elevações da ALT ≥ 3 vezes acima dos limites normais ocorreram em 0,9% dos pacientes tratados com adalimumabe e 0,9% dos pacientes tratados com o controle.

Em estudos controlados de Fase III com adalimumabe (doses iniciais de 160 mg e 80 mg nos dias 1 e 15, respectivamente, seguidos de 40 mg a cada duas semanas), em pacientes com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa e com duração do período controle variando entre 01 a 52 semanas, as elevações da ALT ≥ 3 vezes acima dos limites normais ocorreram em 1,5% dos pacientes tratados com adalimumabe e 1,0% dos pacientes tratados com o controle.
Em estudos controlados de Fase III com adalimumabe (dose inicial de 80 mg, seguidos de 40 mg a cada duas semanas) em pacientes com psoríase em placas e com a duração do período controle variando entre 12 e 24 semanas, as elevações da ALT ≥ 3 vezes acima dos limites normais ocorreram em 1,8% dos pacientes tratados com adalimumabe e 1,8% dos pacientes tratados com o controle.
Em estudos controlados com adalimumabe (dose inicial de 160 mg na Semana 0, 80 mg na Semana 2, seguidos de 40 mg a cada semana a partir da Semana 4) em pacientes com hidradenite supurativa e com a duração do período controle variando entre 12 e 16 semanas, as elevações da ALT ≥ 3 vezes acima dos limites normais ocorreram em 0,3% dos pacientes tratados com adalimumabe e 0,6% dos pacientes tratados com o controle.
Em estudos controlados de Fase III com adalimumabe (40 mg a cada duas semanas) em pacientes com espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica) e com a duração do período controle variando entre 12 e 24 semanas, as elevações da ALT ≥ 3 vezes acima dos limites normais ocorreram em 2,1% dos pacientes tratados com Humira® (adalimumabe) e 0,8% dos pacientes tratados com o controle.
Em estudo controlado de Fase III com adalimumabe em pacientes pediátricos com artrite idiopática juvenil poliarticular de 04 a 17 anos e pacientes com artrite relacionada à entesite acima de 6 anos, as

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

elevações da ALT ≥ 3 vezes acima dos limites normais ocorreram em 6,1% dos pacientes tratados com adalimumabe e 1,3% dos pacientes tratados com o controle. As maiores elevações de ALT ocorreram durante o uso concomitante de metotrexato. Não houve elevações da ALT ≥ 3 no estudo controlado Fase III com adalimumabe em pacientes pediátricos com artrite idiopática juvenil de 02 a 04 anos.
Em estudo controlado de Fase III com adalimumabe em pacientes pediátricos com doença de Crohn, avaliou a segurança e eficácia em dois regimes manutenção de dose para dois diferentes pesos corporais após uma terapia com dose de indução por peso corporal superior a 52 semanas de tratamento, as elevações da ALT ≥ 3 vezes acima dos limites normais ocorreram em 2,6% (5/192) dos pacientes tratados com adalimumabe dos quais 4 receberam imunosupressor concomitantemente no baseline do estudo.
Em estudos controlados com adalimumabe (doses iniciais de 80 mg na Semana 0 seguidos de 40 mg em semanas alternadas começando na Semana 01) em pacientes com uveíte com uma exposição de 165,4 PYs e 119,8 PYs em pacientes tratados com adalimumabe e com o controle, respectivamente, as elevações de ALT ≥ 3 X ULN ocorreram em 2,4% para os pacientes tratados com adalimumabe e 2,4% para os pacientes tratados com a terapia controle.
Nos estudos clínicos, para todas as indicações, as elevações da ALT foram assintomáticas para os pacientes e na maioria dos casos, estas elevações foram transitórias e resolvidas com a continuação do tratamento. No entanto, houve relatos muito raros na pós-comercialização, como reações hepáticas graves, incluindo insuficiência hepática, em pacientes que receberam bloqueadores de TNF, incluindo adalimumabe. A relação causal com o tratamento de adalimumabe permanece incerta.

Tratamento concomitante com azatioprina/6-mercaptopurina
Nos estudos em adultos com doença de Crohn, foi observada uma incidência maior de infecções graves e malignas relacionadas aos eventos adversos na combinação de Humira® (adalimumabe) e azatioprina/6-mercaptopurina quando comparadas com Humira® (adalimumabe) isoladamente.

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

Infecções e infestações: diverticulite.
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos)*: linfoma hepatoesplênico de células T, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendócrino cutâneo).
Alterações do sistema imune*: anafilaxia, sarcoidose.
Alterações do sistema nervoso*: doenças desmielinizantes (ex.: neurite óptica, Síndrome de Guillain-Barré), acidente vascular cerebral.
Alterações respiratórias, torácicas e mediastinais: embolismo pulmonar, derrame pleural, fibrose pulmonar.
Alterações gastrointestinais*: perfuração intestinal.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Alterações hepatobiliares*: reativação da hepatite B, insuficiência hepática, hepatite, hepatite autoimune.
Alterações da pele e do tecido subcutâneo: vasculite cutânea, Síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, novo aparecimento ou piora da psoríase (incluindo psoríase pustular palmoplantar); eritema multiforme, alopecia, reação cutânea liquenoide**, piora nos sintomas da dermatomiosite.
Alterações musculoesqueléticas ou do tecido conectivo: Síndrome lúpus-símile.
Alterações cardíacas: infarto do miocárdio.
Alterações gerais e condições do local da administração: pirexia

* Informações adicionais podem ser encontradas em outras seções desta bula como Contraindicações, Advertências e Precauções e Reações Adversas.
** Ocorre em pacientes administrando antagonista de TNF, incluindo Humira® (adalimumabe).

Comparabilidade de Instituto Butantan – Adalimumabe com o adalimumabe comparador Humira® em termos de segurança
Os perfis de segurança avaliados em diversos estudos em voluntários saudáveis e em pacientes com psoríase crônica em placas foram comparáveis entre **Instituto Butantan – Adalimumabe** e o comparador Humira® (adalimumabe). Discussões acerca de eventos adversos reportados nos estudos individuais se encontram abaixo.

Estudos de farmacocinética em voluntários saudáveis (GP17-101)
Nos estudos de farmacocinética de dose única em voluntários saudáveis (GP17-101), o padrão e natureza de eventos adversos (EAs) reportados após a administração de **Instituto Butantan – Adalimumabe** foram comparáveis ao comparador Humira® (adalimumabe). Os eventos adversos mais comumente observados foram infecções e infestações (principalmente nasofaringite e rinite), doenças no sistema nervoso (principalmente cefaleia), afecções respiratórias, torácicas e do mediastino (principalmente dor orofaríngea), e doenças gastrointestinais (principalmente dor e distensão abdominal, náuseas e diarreia). Os perfis de segurança foram similares entre **Instituto Butantan – Adalimumabe** e o comparador Humira® (adalimumabe).

Estudo GP17-301 (psoríase crônica em placas)
No geral, o estudo GP17-301 consistiu de quatro períodos: o Período de rastreamento (pelo menos 2 e no máximo 4 semanas antes da dose), período de tratamento 1 (TP1; da Randomização à Semana 17), período de tratamento 2 (TP2; da Semana 17 à Semana 35), e o período de extensão (EP, da Semana 35 à Semana 51). Os Eventos Adversos (EAs) suspeitos de terem relação com o medicamento do estudo foram reportados por 61 pacientes (13,1%) do total durante o Período de Tratamento 1. As proporções de pacientes com EAs suspeitos de terem relação com o medicamento do estudo foi geralmente pequena na classe de órgãos sistêmicos e níveis de termo preferido e similar entre os grupos de tratamento.

Tabela 33: Eventos Adversos com suspeita de relação com o medicamento do estudo por classe de órgãos sistêmicos e termo preferido (no mínimo 2% dos pacientes em qualquer grupo de tratamento) por grupo de tratamento - estudo GP17-301 – Randomização a Semana 17 (SAF)

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

	Instituto Butantan – Adalimumabe	Comparador Humira® (adalimumabe)
Classe de órgãos sistêmicos	N=231	N=234
Termo preferido	n (%)	n (%)
Número de pacientes com ao menos um EA considerado relacionado ao tratamento do estudo	33 (14,3)	28 (12,0)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	18 (7,8)	8 (3,4)
Eritema no local da injeção	9 (3,9)	3 (1,3)
Infecções e infestações	11 (4,8)	10 (4,3)
Infecção das vias respiratórias superiores	5 (2,2)	2 (0,9)
Doenças do Sistema nervoso central	1 (0,4)	5 (2,1)
Classe de órgãos sistêmicos e termo preferido estão ordenados pela frequência decrescente no grupo de tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe**. Porcentagens são baseadas no número de pacientes dentro do grupo de tratamento no SAF (N). Pacientes apresentando múltiplos eventos dentro de um mesmo termo preferido e/ou classe de órgãos sistêmicos são contabilizados somente uma vez dentro dessas categorias. EA=evento adverso; n=número de pacientes dentro da sub-categoria; N=número de pacientes randomizados por grupo; SAF=conjunto de análise de segurança		

As proporções de pacientes no grupo de tratamento contínuo (permaneceram em um tratamento em todo o estudo) que apresentaram EAs suspeitos de terem relação com o medicamento do estudo foi similar entre os grupos de tratamento durante toda a duração do estudo. Os perfis de segurança foram similares.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Tabela 34: Eventos Adversos com suspeita de relação com o medicamento do estudo por classe de órgãos sistêmicos e termo preferido (no mínimo 2% dos pacientes em qualquer grupo de tratamento) por grupo de tratamento - estudo GP17-301 – Randomização a Semana 51 (SAF)

Classe de órgãos sistêmicos **Termo preferido**	**Instituto Butantan – Adalimumabe contínuo** **N=168** **n (%)**	**Comparador Humira® contínuo** **N=171** **n (%)**
Número de pacientes com ao menos um EA considerado relacionado ao tratamento do estudo	30 (17,9)	32 (18,7)
Infecções e infestações	13 (7,7)	13 (7,6)
Sinusite	4 (2,4)	2 (1,2)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	10 (6,0)	12 (7,0)
Eritema no local da injeção	7 (4,2)	5 (2,9)
Exames	1 (0,6)	4 (2,3)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	0 (0,0)	5 (2,9)

Classe de órgãos sistêmicos e termo preferido estão ordenados pela frequência decrescente no grupo de tratamento com **Instituto Butantan – Adalimumabe.**
Grupos contínuos incluem pacientes que continuaram no mesmo grupo de tratamento em todo o estudo.
Porcentagens são baseadas no número de pacientes dentro do grupo de tratamento no SAF (N).
Pacientes apresentando múltiplos eventos dentro de um mesmo termo preferido e/ou classe de órgãos sistêmicos são contabilizados somente uma vez dentro dessas categorias.
EA=evento adverso;
n=número de pacientes dentro da sub-categoria;
N=número de pacientes randomizados por grupo;
SAF=conjunto de análise de segurança

As proporções de pacientes nos quatro grupos individuais (comparador Humira® (adalimumabe) ao **Instituto Butantan – Adalimumabe**), comparador Humira® (adalimumabe) contínuo, **Instituto Butantan – Adalimumabe** ao comparador Humira® (adalimumabe), e **Instituto Butantan – Adalimumabe** contínuo) que apresentaram EAs suspeitos de terem relação com o medicamento do estudo durante as Semana 17 a Semana 51 foram similares entre os grupos de tratamento.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Tabela 35: Eventos Adversos com suspeita de relação com o medicamento do estudo por classe de órgãos sistêmicos e termo preferido (no mínimo 2% dos pacientes em qualquer grupo de tratamento) por grupo de tratamento - estudo GP17-301 – Semana 17 a Semana 51 (TP2+EP SAF)

	Comparador Humira® → Instituto Butantan – Adalimumabe)	comparador Humira® contínuo	Instituto Butantan – Adalimumabe)→ Comparador Humira®	Instituto Butantan – Adalimumabe) contínuo
Classe de órgãos sistêmicos **Termo preferido**	**N=63** **n (%)**	**N=127** **n (%)**	**N=63** **n (%)**	**N=126** **n (%)**
Número de pacientes com ao menos um EA considerado relacionado ao	10 (15,9)	16 (12,6)	9 (14,3)	16 (12,7)
Infecções e infestações	4 (6,3)	5 (3,9)	3 (4,8)	8 (6,3)
Infecção das vias respiratórias	2 (3,2)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sinusite	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,4)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	3 (4,8)	6 (4,7)	3 (4,8)	4 (3,2)
Eritema no local da injeção	0 (0,0)	2 (1,6)	2 (3,2)	4 (3,2)
Exames	0 (0,0)	3 (2,4)	1 (1,6)	0 (0,0)

Classes de sistemas de órgãos e termos preferidos estão distribuídos por ordem de frequência decrescente no grupo comparador Humira® (adalimumabe)_em relação ao **Instituto Butantan – Adalimumabe)**. Grupos contínuos incluem pacientes que continuaram no mesmo grupo de tratamento em todo o estudo; os grupos de tratamento alternado incluem pacientes que alternaram os tratamentos entre **Instituto Butantan – Adalimumabe)** e o comparador Humira® (adalimumabe) durante o TP2.
Porcentagens são baseadas no número de pacientes dentro do grupo de tratamento no TP2+EP SAF (N). Pacientes apresentando múltiplos eventos dentro de um mesmo termo preferido e/ou classe de órgãos sistêmicos são contabilizados somente uma vez dentro dessas categorias.
EA=evento adverso;
n=número de pacientes dentro da sub-categoria; N=número de pacientes randomizados por grupo;
TP2+EP SAF= conjunto de análise de segurança do TP 2 e EP

Imunogenicidade

Os números e proporções de pacientes com respostas ADA positivas foram similares entre os grupos de **Instituto Butantan – Adalimumabe)** e comparador Humira® (adalimumabe)_durante o TP1 e durante todo o estudo nos grupos de tratamento contínuo; NAbs foram detectados em proporções similares entre os grupos.

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

Tabela 36: Resumo de pacientes com resposta ADA confirmada positiva por grupo de tratamento - estudo GP17-301 – Randomização a Semana 17 (SAF)

	Instituto Butantan – Adalimumabe)	**Comparador Humira®**
	N=231	**N=234**
Resposta geral de ADA a partir da Semana 1	**n/N' (%)**	**n/N' (%)**
Negativo	139/220 (63,2)	145/220 (65,9)
Positivo	81/220 (36,8)	75/220 (34,1)
Neutro	65/81 (80,2)	60/75 (80,0)

ADA=anticorpo anti-medicamento; n=número de pacientes por grupo de tratamento com resposta ADA; N'=número de pacientes com dados avaliáveis; N=número de pacientes randomizados; SAF=conjunto de análise de segurança

a 'Geral a partir da Semana 1' indica que os pacientes apresentaram ao menos um resultado positivo de ADA (registrado como positivo) ou apresentou resultados negativos consistentemente (registrados como negativos) pós-baseline.

Tabela 37: Resumo de pacientes com resposta ADA confirmada positiva durante todo o estudo por grupo contínuo - estudo GP17-301 - Randomização a Semana 51 (SAF)

	Instituto Butantan – Adalimumabe) contínuo	**Comparador Humira® contínuo**
	N=168	**N=171**
Resposta geral de ADA a partir da Semana 1	**n/N' (%)**	**n/N' (%)**
Negativo	98/160 (61,3)	87/159 (54,7)
Positivo	62/160 (38,8)	72/159 (45,3)
Neutro	55/62 (88,7)	61/72 (84,7)

Grupos contínuos incluem pacientes que continuaram no mesmo grupo de tratamento em todo o estudo.

ADA=anticorpo anti-medicamento; n=número de pacientes por grupo de tratamento com resposta ADA; N'=número de pacientes com dados avaliáveis; N=número de pacientes randomizados; SAF=conjunto de análise de segurança a 'Geral a partir da Semana 1' indica que os pacientes apresentaram ao menos um resultado positivo de ADA (registrado como positivo) ou apresentou resultados negativos consistentemente (regitrados como negativos) pós-baseline.

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

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50

10. SUPERDOSE

A dose máxima tolerada de **Instituto Butantan – Adalimumabe)** não foi determinada em humanos. Nos estudos clínicos não foi observada toxicidade limitada por doses. Doses múltiplas de até 10 mg/kg foram administradas a pacientes nos estudos clínicos, sem evidência de toxicidade limitada pelas doses.

Em caso de superdosagem, recomenda-se que o paciente seja monitorado quanto à presença de sinais ou sintomas de reações adversas e o tratamento sintomático e de suporte apropriado deve ser instituído imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.2234.0050

Farm. Resp.: Dr. Gustavo Mendes Lima Santos
CRF-SP nº 117.503

Fabricado por: Sandoz GmbH
Langkampfen, Áustria

Registrado e Importado por: Instituto Butantan
Av. Vital Brasil, 1500, Butantã - São Paulo/SP
CNPJ: 61.821.344/0001-56
Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 2850
e-mail: sac@butantan.gov.br

Uso sob prescrição médica.

Proibida venda ao comércio.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 16/02/2024.

MATERIAL RECICLÁVEL

Serviço de Atendimento ao Consumidor-28/05/2025-08:18:50