ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg/0,8 ml solução injetável para uso pediátrico.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução injetável límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite idiopática juvenil

Artrite idiopática juvenil poliarticular

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

Artrite relacionada com entesite

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

Psoríase pediátrica em placas

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

Doença de Crohn pediátrica

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

Hidradenite supurativa no adolescente

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

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Humira deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas experientes no diagnóstico e tratamento das patologias para as quais o Humira está indicado. Os doentes tratados com Humira devem receber o cartão de segurança especial.

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

Posologia

População pediátrica

Artrite idiopática juvenil

Artrite idiopática juvenil poliarticular entre os 2 e os 12 anos de idade

A dose recomendada de Humira para doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idades entre os 2 e os 12 anos, é de 24 mg/ m^2 de área de superfície corporal até uma dose máxima única de 20 mg de adalimumab (em doentes com idades entre os 2 e menos de 4 anos) e até uma dose máxima única de 40 mg de adalimumab (em doentes com idades entre os 4 e os 12 anos) administrada em semanas alternadas, por injeção subcutânea. O volume de injeção é selecionado com base na altura e peso dos doentes (Tabela 1).

Tabela 1. Dose de Humira em Mililitros (ml) por Altura e Peso dos Doentes com Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular e Artrite Relacionada com Entesite

Altura	**Peso Corporal Total (kg)**												
(cm)	**10**	**15**	**20**	**25**	**30**	**35**	**40**	**45**	**50**	**55**	**60**	**65**	**70**
80	0,2	0,3	0,3	0,3									
90	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4							
100	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5					
110	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6		
120	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
130		0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7
140		0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*
150			0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*
160			0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
170				0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
180					0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*

*A dose máxima única é de 40 mg (0,8 ml)

Artrite idiopática juvenil poliarticular a partir dos 13 anos de idade

Para doentes a partir dos 13 anos de idade, a dose de 40 mg é administrada em semanas alternadas independentemente da área de superfície corporal.

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

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

Artrite relacionada com entesite

A dose de Humira recomendada para doentes com artrite relacionada com entesite, a partir dos 6 anos de idade, é de 24 mg/ m^2 de área de superfície corporal até uma dose máxima única de 40 mg de adalimumab administrada em semanas alternadas, por injeção subcutânea. O volume de injeção é selecionado com base na altura e peso dos doentes (Tabela 1).

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

Psoríase pediátrica em placas

A dose recomendada de Humira é de 0,8 mg/Kg de peso corporal (até um máximo de 40 mg por dose), administrada por injeção subcutânea, uma vez por semana nas duas doses iniciais, e a partir daí em semanas alternadas. Uma terapêutica continuada para além das 16 semanas deve ser cuidadosamente reconsiderada nos doentes que não apresentarem resposta terapêutica dentro deste período de tempo.

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

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

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

O volume de injeção é selecionado com base no peso dos doentes (Tabela 2).

Tabela 2: Dose de Humira em Mililitros (ml) por Peso, em Doentes com Psoríase Pediátrica

Peso Corporal (kg)	Dose na Psoríase Pediátrica
13 – 16	0,2 ml (10 mg)
17 – 22	0,3 ml (15 mg)
23 – 28	0,4 ml (20 mg)
29 – 34	0,5 ml (25 mg)
35 – 40	0,6 ml (30 mg)
41 – 46	0,7 ml (35 mg)
+ 47	0,8 ml (40 mg)

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

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

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

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

Durante o tratamento com Humira, pode manter-se o tratamento com os antibióticos, se necessário. Recomenda-se que o doente use um anti-séptico tópico de lavagem nas lesões de HS, numa base diária, durante o tratamento com Humira.

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

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

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

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

Doença de Crohn Pediátrica

Doentes com doença de Crohn pediátrica < 40 kg:

A dose de indução recomendada de Humira em doentes pediátricos com doença de Crohn ativa moderada a grave é de 40 mg na Semana 0, seguida de 20 mg na Semana 2. No caso de haver necessidade de uma resposta mais rápida à terapêutica, pode ser usada a dose de 80 mg na Semana 0 (esta dose pode ser administrada em duas injeções num dia), 40 mg na Semana 2, sendo que o risco de acontecimentos adversos pode ser superior com o uso de uma dose de indução maior.

Após o tratamento de indução, a dose recomendada é de 20 mg em semanas alternadas por injeção subcutânea. Alguns doentes que apresentarem resposta terapêutica insuficiente, podem beneficiar de um aumento da frequência da dose para 20 mg de Humira todas as semanas.

Doentes com doença de Crohn pediátrica ≥ 40 kg:

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

Após o tratamento de indução, a dose recomendada é de 40 mg em semanas alternadas por injeção subcutânea. Alguns doentes que apresentarem resposta terapêutica insuficiente, podem beneficiar de um aumento da frequência da dose para 40 mg de Humira todas as semanas.

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

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

Compromisso renal e/ou hepático

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

Modo de administração

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

Estão disponíveis canetas e seringas pré-cheias de 40 mg para uso em doentes, que necessitam de administrar uma dose completa de 40 mg.

4.3 Contraindicações

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

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Infeções

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

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

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

Infeções graves

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

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

Tuberculose

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

Antes de iniciar a terapêutica com Humira, todos os doentes devem ser avaliados para despiste da presença de infeção por tuberculose tanto ativa como inativa (“latente”). Esta avaliação deve incluir uma avaliação clínica detalhada dos doentes com antecedentes da tuberculose ou de uma possível exposição prévia a indivíduos com tuberculose ativa e uma terapêutica imunossupressora prévia e/ou presente. Devem realizar-se exames de despiste apropriados, (isto é, teste de tuberculina e radiografia do tórax) em todos os doentes (devem aplicar-se as recomendações locais). A realização e o resultado

destes exames são registados no cartão de segurança do doente. O médico prescritor deve ser avisado sobre o risco de resultados falsos negativos nos testes de tuberculina, especialmente nos doentes em estado grave ou imunocomprometidos.

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

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

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

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

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

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

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

Outras infeções oportunistas

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

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

Reativação da hepatite B

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

Portadores de HBV que requerem tratamento com Humira devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de uma infeção HBV ativa durante o tratamento e alguns meses depois de terminada a terapêutica. Não estão disponíveis dados adequados relativos ao tratamento de doentes portadores de HBV, com terapêutica antiviral em associação com antagonistas-TNF, na

prevenção de reativação de HBV. Em doentes que desenvolvem reativação de HBV, Humira deve ser suspenso e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral eficaz com tratamento de suporte adequado.

Efeitos neurológicos

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

Reações alérgicas

No decurso dos ensaios clínicos foram raras as reações alérgicas graves associadas a Humira. No decurso dos ensaios clínicos foram pouco frequentes os casos de reações alérgicas não graves associadas a Humira. Foram notificados casos de reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, associadas à administração de Humira. Caso se verifique uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave, deve suspender-se imediatamente a administração de Humira e instituir-se uma terapêutica apropriada.

Imunossupressão

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

Doenças linfoproliferativas e neoplasias

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

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

Após a comercialização, foram notificados casos raros de linfoma hepatoesplénico de linfócitos T em doentes tratados com adalimumab. Este tipo raro de linfoma de linfócitos T tem uma progressão muito agressiva e geralmente fatal. Alguns destes linfomas hepatoesplénicos de linfócitos T com Humira ocorreram em doentes adultos jovens com terapêutica concomitante com azatioprina ou 6-mercaptopurina, utilizados para a doença inflamatória intestinal. O risco potencial com a associação de azatioprina ou 6-mercaptopurina e Humira deve ser cuidadosamente considerado. O risco de

desenvolvimento de linfoma hepatoesplénico de células T em doentes que recebam tratamento com Humira não pode ser excluído (ver secção 4.8).

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

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

Num ensaio clínico exploratório realizado para avaliar o uso de um outro antagonista-TNF, infliximab, em doentes com doença pulmonar crónica obstrutiva (DPCO) moderada a grave, foram notificadas mais doenças malignas, principalmente nos pulmões ou, cabeça e pescoço, no grupo de doentes tratados com infliximab do que no grupo controlo de doentes. Todos os doentes tinham antecedentes de tabagismo intenso. Assim, devem ser tomadas precauções quando for usado um anti-TNF em doentes com DPCO, bem como em doentes com risco aumentado de doenças malignas devido a tabagismo intenso.

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

Reações hematológicas

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

Vacinação

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

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

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

Insuficiência cardíaca congestiva

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

Processos autoimunes

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

Administração concomitante de biológicos-DMARDS ou antagonistas-TNF

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

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

Cirurgia

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

Obstrução do intestino delgado

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

Idosos

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

População pediátrica

Ver Vacinação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil/ métodos contracetivos masculinos e femininos

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

Gravidez

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

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

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

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

Amamentação

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

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

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

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

População pediátrica

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos

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

Tabela de reações adversas

As reações adversas, baseadas na experiência em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, são indicadas por sistemas de órgãos e frequência na Tabela 3 abaixo: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000 a ≤ 1/100), raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. Foi incluída a frequência mais elevada observada nas várias indicações. Caso estejam disponíveis informações adicionais nas secções 4.3, 4.4 e 4.8 aparece um asterisco (*) na coluna das CSO.

Tabela 3
Efeitos indesejáveis

Classes de sistema de órgãos	**Frequência**	**Reações adversas**
Infeções e infestações *	Muito frequentes	infeções do trato respiratório (incluindo infeção do trato respiratório superior e inferior, pneumonia, sinusite, faringite, nasofaringite e pneumonia a herpes viral)

Classes de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
	Frequentes	infeções sistémicas (incluindo sepsia, candidíase e influenza), infeções intestinais (incluindo gastroenterite viral), infeções da pele e tecidos moles (incluindo paroníquia, celulite, impetigo, fasciite necrosante e herpes zoster), infeções auriculares, infeções orais (incluindo herpes simplex, herpes oral e infeções odontológicas), infeções no sistema reprodutor (incluindo infeção micótica vulvovaginal), infeções do trato urinário (incluindo pielonefrite), infeções fúngicas, infeções articulares
	Pouco frequentes	infeções neurológicas (incluindo meningite viral), infeções oportunistas e tuberculose (incluindo coccidioidomicose, histoplasmose e infeção a complexo mycobacterium avium), infeções bacterianas, infeções oculares, diverticulite[1)]
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)*	Frequentes	cancro de pele excluindo melanoma (incluindo carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas), neoplasias benignas
	Pouco frequentes	linfoma**, neoplasias dos órgãos sólidos (incluindo cancro da mama, neoplasias do pulmão e tiroide), melanoma**
	Raros	leucemia[1)]
	Desconhecido	linfoma hepatoesplénico de células T[1)] carcinoma das células de Merkel (carcinoma neuroendócrino da pele) [1)]
Doenças do sangue e do sistema linfático *	Muito frequentes	leucopenia (incluindo neutropenia e agranulocitose), anemia
	Frequentes	leucocitose, trombocitopenia
	Pouco frequentes	púrpura trombocitopenica idiopática

Classes de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
	Raros	pancitopenia
Doenças do sistema imunitário *	Frequentes	hipersensibilidade, alergias (incluindo alergia sazonal)
	Pouco frequentes	sarcoidose[1)] vasculite
	Raros	anafilaxia[1)]
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	aumento dos lípidos
	Frequentes	hipocaliemia, aumento do ácido úrico, nível de sódio anormal, hipocalcemia, hiperglicemia, hipofosfatemia, desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	alterações de humor (incluindo depressão), ansiedade, insónia
Doenças do sistema nervoso *	Muito frequentes	cefaleias
	Frequentes	parestesias (incluindo hipoastesia), enxaqueca, compressão da raiz nervosa
	Pouco frequentes	acidente cerebrovascular[1)], tremor, neuropatia
	Raros	esclerose múltipla, perturbações desmielinizantes (p. ex. neurite ótica, síndrome de Guillain-Barré)[1)]
Afeções oculares	Frequentes	alterações da visão, conjuntivite, blefarite, inchaço dos olhos
	Pouco frequentes	diplopia
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	vertigem
	Pouco frequentes	surdez, zumbido

Classes de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Cardiopatias *	Frequentes	taquicardia
	Pouco frequentes	enfarte do miocárdio[1)], arritmia, insuficiência cardíaca congestiva
	Raros	paragem cardíaca
Vasculopatias	Frequentes	hipertensão, vasodilatação, hematoma
	Pouco frequentes	aneurisma da aorta, oclusão vascular arterial, tromboflebite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino *	Frequentes	asma, dispneia, tosse
	Pouco frequentes	embolismo pulmonar[1)] , doença pulmonar intersticial, doença pulmonar crónica obstrutiva, pneumonite, derrame pleural[1)]
	Raros	fibrose pulmonar[1)]
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	dor abdominal, náuseas e vómitos
	Frequentes	hemorragia gastrointestinal, dispepsia, doença de refluxo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Pouco frequentes	pancreatite, disfagia, edema da face
	Raros	perfuração intestinal[1)]
Afeções hepatobiliares *	Muito frequentes	aumento de enzimas hepáticas
	Pouco frequentes	colecistite e colelitíase, esteatose hepática, aumento de bilirrubina

Classes de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
	Raros	hepatite, reativação da hepatite B[1)], hepatite autoimune[1)]
	Desconhecido	insuficiência hepática[1)]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	erupção cutânea (incluindo erupção esfoliativa)
	Frequentes	início e ou agravamento da psoríase (incluindo psoríase pustular palmoplantar) [1)], urticária, equimoses (incluindo púrpura), dermatite (incluindo eczema), onicoclase, hiperidrose, alopecia[1)], prurido
	Pouco frequentes	suores noturnos, escara
	Raros	eritema multiforme[1)], síndrome de Stevens-Johnson[1)], angioedema[1)], vasculite cutânea[1)]
	Desconhecido	agravamento dos sintomas de dermatomiosite[1)]
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	dor musculoesquelética
	Frequentes	espasmo muscular (incluindo nível sérico de creatinafosfoquinase aumentado)
	Pouco frequentes	rabdomiólise, lúpus eritematoso sistémico
	Raros	síndrome tipo lúpus[1)]
Doenças renais e urinárias	Frequentes	compromisso renal, hematúria
	Pouco frequentes	noctúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	disfunção erétil
Perturbações gerais e alterações no local de administração *	Muito frequentes	reação no local da injeção (incluindo eritema no local de injeção)
	Frequentes	dor torácica,

Classes de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
		edema, febre[1)]
	Pouco frequentes	inflamação
Exames complementares de diagnóstico*	Frequentes	alterações da coagulação e hemorragia (incluindo tempo de tromboplastina parcial ativada aumentada), teste positivo de autoanticorpos (incluindo anticorpos contra a dupla cadeia de DNA), nível de dehidrogenase láctica aumentado
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	alteração de cicatrização

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local da injeção

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

Infeções

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

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

Em estudos com adultos e pediátricos controlados e de fase aberta com Humira, foram notificadas infeções graves (incluindo infeções fatais, as quais ocorreram raramente), que incluíram casos de tuberculose (incluindo localizações miliares e extrapulmonares) e infeções oportunistas invasivas (p.e. histoplasmose disseminada ou extrapulmonar, blastomicose, coccidioidomicose, pneumocistose, candidíase, aspergilose, e listeriose). A maioria dos casos de tuberculose ocorreu nos primeiros oito meses após o início do tratamento e pode refletir um agravamento de doença latente.

Neoplasias e doenças linfoproliferativas

Não se observaram neoplasias em 249 doentes pediátricos com uma exposição de 655,6 doentes/ano durante ensaios clínicos de Humira em doentes com artrite idiopática juvenil (artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite). Adicionalmente, não se observaram neoplasias em 192 doentes pediátricos com uma exposição de 498,1 doentes/ano durante ensaios clínicos de Humira em

doentes pediátricos com doença de Crohn. Não se observaram neoplasias em 77 doentes pediátricos com uma exposição de 80 doentes/ano durante um ensaio clínico de Humira em doentes pediátricos com psoríase crónica em placas.

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

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

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

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

Autoanticorpos

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

Efeitos hepatobiliares

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

Nos ensaios clínicos de Fase 3 de Humira, em doentes com artrite idiopática juvenil, dos 4 aos 17 anos de idade e com artrite relacionada com entesite, dos 6 aos 17 anos de idade, os aumentos de ALT ≥ 3 LNS ocorreram em 6,1 % dos doentes tratados com Humira e em 1,3 % dos doentes tratados

com controlo. Os aumentos de ALT ocorreram na sua maioria em associação com metotrexato. Nos ensaios clínicos de Fase 3 de Humira, não se registaram casos de aumentos de ALT ≥ 3 LNS em doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idades compreendidas entre os 2 e os 4 anos,

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

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

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

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

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

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

Administração concomitante com azatioprina/6-mercaptopurina

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

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

Eficácia e segurança clínicas

Artrite idiopática juvenil (AIJ)

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

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

AIJp I

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

Tabela 4
Distribuição dos doentes por idade e dose de adalimumab recebida durante a fase OL LI

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

Os doentes com uma resposta pediátrica ACR 30 à Semana 16 foram elegíveis para aleatorização na fase duplamente cego (DB) e receberam 24 mg/m^2 de Humira até um máximo de 40 mg, ou placebo, em semanas alternadas, por mais 32 semanas ou até agravamento da doença. Os critérios de agravamento da doença foram definidos como um agravamento ≥ 30 % na avaliação basal em ≥ 3 dos 6 critérios principais do ACR pediátrico, ≥ 2 articulações ativas e melhoria > 30 % em não mais de 1 dos 6 critérios. Após 32 semanas ou em caso de agravamento da doença, os doentes eram elegíveis para participação na extensão da fase aberta.

Tabela 5
Respostas pediátricas ACR 30 no estudo AIJ

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

[a] Respostas ped ACR 30/50/70 à Semana 48 significativamente superiores às observadas nos doentes tratados com placebo
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

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

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

AIJp II

A segurança e eficácia de Humira foram avaliadas num estudo multicêntrico aberto em 32 crianças (com 2 e menos de 4 anos ou com 4 ou mais 4 anos de idade e com peso < 15 kg) com AIJ poliarticular ativa moderada a grave. Os doentes receberam 24 mg/ m^2 de área de superfície corporal até uma dose máxima única de 20 mg de Humira administrada em semanas alternadas, por injeção

subcutânea durante cerca de 24 semanas. Durante o estudo, a maior parte dos doentes foi tratada concomitantemente com MTX e poucos reportaram o uso de corticoides ou AINEs.

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

Artrite relacionada com entesite

A segurança e eficácia de Humira foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, em 46 doentes pediátricos (entre os 6 e os 17 anos de idade) com artrite relacionada com entesite moderada. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receberem 24 mg/m^2 de área de superfície corporal (BSA) de Humira até uma dose máxima de 40 mg, ou placebo, em semanas alternadas, durante 12 semanas. O período em dupla-ocultação é seguido de um período aberto (OL), durante o qual os doentes receberam 24 mg/m^2 de área de superfície corporal BSA de Humira até uma dose máxima de 40 mg, em semanas alternadas, por via subcutânea, adicionalmente até um máximo de 192 semanas. O objetivo primário foi a variação percentual, da avaliação inicial à Semana 12, do número de articulações ativas com artrite (tumefação não devido a deformidade ou articulações com limitação de movimento além de dor e / ou dor à palpação, a qual foi conseguida com uma diminuição percentual média de -62,6 % (variação percentual média -88,9 %) no grupo de doentes que receberam Humira, comparativamente com -11,6 % (variação percentual média -50 %) no grupo de doentes tratados com placebo. A melhoria no número de articulações ativas com artrite foi mantida durante o período aberto (OL) até à Semana 52 do estudo. Embora sem significância estatística, a maioria dos doentes demonstraram melhoria clínica nos objetivos secundários, tais como número de locais com entesite, contagem de articulações dolorosas (TJC), contagem de articulações tumefactas (SJC), respostas Pediátricas ACR 50, e respostas Pediátricas ACR 70.

Adultos com artrite reumatoide

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

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

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

O estudo AR III avaliou 619 doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave, com idade ≥ 18 anos, e que tiveram uma resposta não eficaz ao metotrexato nas doses de 12,5 a 25 mg, ou que tinham sido intolerantes a 10 mg de metotrexato administrado semanalmente. Participaram neste estudo três grupos. O primeiro grupo recebeu injeções semanais de placebo durante 52 semanas. O segundo grupo recebeu semanalmente 20 mg de Humira durante 52 semanas. O terceiro grupo recebeu 40 mg de Humira em semanas alternadas com injeções de placebo em semanas alternadas. Após completarem as

primeiras 52 semanas, 457 doentes foram incluídos numa extensão de fase aberta aos quais foram administrados 40 mg de Humira/MTX em semanas alternadas até 10 anos.

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

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

O parâmetro de avaliação final primário dos estudos AR I, II e III e o parâmetro de avaliação final secundário do estudo AR IV consistiam na percentagem de doentes que atingia uma resposta ACR 20 na Semana 24 ou 26. O parâmetro de avaliação final primário no Estudo AR V consistiu na percentagem de doentes que atingia uma resposta ACR 50 na Semana 52. Os estudos AR III e V tinham parâmetros de avaliação final primária adicionais na semana 52, nomeadamente atraso na progressão da doença (avaliado por radiografia). O estudo AR III tinha também um parâmetro de avaliação de alterações na qualidade de vida.

Resposta ACR

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

Tabela 6
Respostas ACR nos Ensaios Controlados com Placebo
(Percentagem de Doentes)

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 7
Respostas ACR no Estudo AR V
(percentagem de doentes)

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

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

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

Na Semana 52, 42,9 % dos doentes tratados com a associação terapêutica Humira/metotrexato atingiram remissão clínica (DAS 28 (PCR) < 2,6) comparativamente com 20,6 % dos doentes tratados com metotrexato em monoterapia e 23,4 % dos doentes tratados com Humira em monoterapia. Em doentes recentemente diagnosticados com artrite reumatoide moderada a grave, a associação terapêutica Humira/metotrexato foi clinicamente e estatisticamente superior para o metotrexato ($p < 0,001$) e Humira em monoterapia ($p < 0,001$) originando uma redução da atividade da doença. A resposta foi similar nos dois braços de monoterapia ($p = 0,447$). Dos 342 doentes incluídos na extensão de fase aberta do estudo, originalmente aleatorizados com Humira em monoterapia ou associação terapêutica Humira/metotrexato, 171 doentes completaram 10 anos de tratamento com Humira. Entre estes, 109 doentes (63,7 %) apresentaram remissão aos 10 anos.

Resposta radiológica

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

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

Tabela 8
Alteração Média Radiológica durante 12 meses no Estudo AR III

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

[a] Metotrexato

[b] Intervalo de confiança de 95 % para as diferenças nas alterações das escalas entre metotrexato e Humira.

[c] Com base em análise estatística

[d] Estreitamento do Espaço Articular

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

Tabela 9
Alteração Média Radiológica durante a Semana 52 no Estudo AR V

	MTX n = 257 (95% intervalo de confiança)	Humira n = 274 (95% intervalo de	Humira / MTX n = 268 (95% intervalo de confiança)	p-valor[a]	p-valor[b]	p-valor[c]

		confiança)				
Escala Total de Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Escala de Erosão	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Escala de JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

[c] valores-p comparativos emparelhados de Humira e metotrexato em monoterapia usando o teste de Mann-Whitney U.

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

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

Qualidade de vida e função física

A qualidade de vida relacionada com a saúde e a função física foram avaliadas utilizando o índice de incapacidade do Questionário de Avaliação da Saúde (HAQ - *Health Assessment Questionnaire*) nos quatro ensaios originais bem controlados e adequados; no Estudo AR III, este índice correspondeu a um parâmetro de avaliação final primário pré-especificado na Semana 52. Todas as doses/regimes posológicos de Humira utilizados nos quatro estudos associaram-se a melhorias do índice de incapacidade do HAQ desde o início do estudo até ao Mês 6, superiores às registadas com placebo, sendo a diferença estatisticamente significativa; no estudo AR III, foram comprovadas as mesmas melhorias na Semana 52. Os resultados do *Short Form Health Survey* (SF 36) relativos a todas as doses/regimes posológicos de Humira nos quatro estudos confirmam esta informação, sendo as diferenças nas pontuações do resumo dos componentes físicos (PCS) bem como nas pontuações atribuídas à dor e domínio da vitalidade estatisticamente significativas com a dose de 40 mg administrada em semanas alternadas. Observou-se uma redução estatisticamente significativa da fadiga, determinada com base numa avaliação funcional das pontuações atribuídas à terapêutica da doença crónica (FACIT) nos três estudos em que este parâmetro foi avaliado (estudos AR I, III, IV).

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

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

Psoríase pediátrica em placas

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

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

Tabela 10: Resultados de Eficácia às 16 Semanas na Psoríase Pediátrica em Placas

	MTX[a] N=37	Humira 0,8 mg/kg em semanas alternadas N=38
PASI 75[b]	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: Limpo/mínimo[c]	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
[a] MTX = metotrexato [b] P=0,027, Humira 0,8 mg/kg versus MTX [c] P=0,083, Humira 0,8 mg/kg versus MTX		

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

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

Psoríase em placas no adulto

A segurança e eficácia de Humira foram avaliadas em estudos randomizados, com dupla ocultação, em doentes adultos com psoríase crónica em placas (BSA ≥ 10% e PASI ≥ 12 ou ≥ 10), que foram candidatos a uma terapêutica sistémica ou fototerapia. 73 % dos doentes envolvidos nos estudos I e II da Psoríase receberam previamente terapêutica sistémica ou fototerapia.

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

O estudo II na Psoríase (CHAMPION) comparou a eficácia e segurança de Humira versus metotrexato e placebo em 271 doentes. Os doentes receberam placebo, numa dose inicial de 7,5 mg de MTX com

um aumento de dose à Semana 12, com uma dose máxima de 25 mg ou uma dose inicial de 80 mg de Humira seguida de 40 mg em semanas alternadas (uma semana após a dose inicial), durante 16 semanas. Não existem dados disponíveis sobre a comparação de Humira e MTX para além de 16 semanas de terapêutica. Os doentes tratados com MTX que atingiram uma resposta ≥ PASI 50 na Semana 8 e/ou 12, não receberam mais aumentos de dose. Em todos os grupos de tratamento, a pontuação basal média PASI foi 19,7 e o PGA foi classificado entre "ligeiro" (< 1 %) a "moderado" (48 %) a "grave" (46 %) a "muito grave" (6 %).

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

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

Tabela 11
Estudo I na Psoríase (REVEAL)
Resultados de Eficácia às 16 Semanas

	Placebo N=398 n (%)	**Humira 40 mg em semanas alternadas N=814 n (%)**
≥PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: Limpo/mínimo	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] Percentagem de doentes que atingiram uma resposta PASI75 calculada como uma taxa ajustada [b] p<0,001, Humira vs. Placebo		

Tabela 12
Estudo II na Psoríase (CHAMPION)
Resultados de Eficácia às 16 Semanas

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

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

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

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

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

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

O Estudo III na Psoríase (REACH) comparou a eficácia e a segurança de Humira *versus* placebo em 72 doentes com psoríase crónica em placas moderada a grave e psoríase palmar e/ou plantar. Os doentes receberam Humira numa dose inicial de 80 mg, seguida de 40 mg em semanas alternadas (uma semana após a dose inicial) ou placebo, durante 16 semanas. Na semana 16, os doentes que receberam Humira apresentaram uma resposta de PGA “limpo” ou “quase limpo” nas mãos e/ou pés numa proporção superior, estatisticamente significativa, quando comparado com os doentes que receberam placebo (30,6 % versus 4,3 %, respetivamente [P=0,014].

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

Tabela 13

Tabela 13: Estudo IV na Psoríase Resultados de Eficácia às 16, 26 e 52 Semanas

Objetivo	Semana 16 Controlado por Placebo		Semana 26 Controlado por Placebo		Semana 52 Fase aberta
	Placebo N=108	Humira 40 mg em semanas alternadas N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg em semanas alternadas N=109	Humira 40 mg em semanas alternadas N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F limpo/mínimo e ≥2-índice de melhoria (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Alteração percentual na Avaliação Ungueal Total NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p< 0.001, Humira *vs.* placebo					

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

Hidradenite supurativa no adolescente

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

Hidradenite supurativa no adulto

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

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

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

Os doentes que participaram nos estudos HS-I e HS-II foram elegíveis para participação num estudo de extensão de fase aberta, no qual Humira 40 mg foi administrado todas as semanas. Nos três estudos, os doentes usaram anti-séptico tópico de lavagem diária.

Resposta clínica

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

Na Semana 12, uma percentagem significativamente superior de doentes tratados com Humira versus placebo alcançaram o HiSCR. Na semana 12, no Estudo HS-II, uma percentagem significativamente superior de doentes apresentaram uma diminuição clinicamente relevante da dor na pele, relacionada com HS (ver Tabela 14). Os doentes tratados com Humira, apresentaram uma redução significativa do risco de agravamento da doença, durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

Tabela 14: Resultados de eficácia às 12 Semanas, Estudos HS I e II

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

* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, Humira versus placebo

[a] Em todos os doentes randomizados.

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

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

Observaram-se melhorias significativas no grupo Humira, comparativamente ao placebo, desde o início até à Semana12, na qualidade de vida relacionada com a saúde da pele, avaliada pelo *Dermatology Life Quality Index* (DLQI; Estudos HS-I e HS-II), na satisfação global do doente com o tratamento, avaliado pelo *Treatment Satisfaction Questionnaire (*QSTM; Estudos HS-I e HS-II), e na saúde física, avaliada pela pontuação do SF-36 (Estudo HS-I).

Nos doentes que apresentaram pelo menos uma resposta parcial à Semana 12, a Humira 40 mg todas as semanas, a taxa de HiSCR à semana 36 foi superior nos doentes que continuaram com Humira semanal, comparativamente com os doentes nos quais a frequência de administração foi reduzida para semanas alternadas, ou nos quais o tratamento foi suspenso (ver Tabela 15).

Tabela 15: Re-alocação de tratamento de Humira semanal à Semana 12 - Percentagem de doentes[a] que alcançaram HiSCR[b] às Semanas 24 e 36

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

[a] Doentes com pelo menos uma resposta parcial a Humira 40 mg todas as semanas, após 12 semanas de tratamento

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

Entre os doentes que foram pelo menos respondedores parciais na Semana 12, e que receberam o tratamento com Humira todas as semanas, em contínuo, a taxa HiSCR na semana 48 foi de 64,3 %.

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

Doença de Crohn pediátrica

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

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

Na Semana 4, os doentes foram randomizados 1:1 com base no seu peso corporal aquando da definição do regime de manutenção da Baixa Dose ou da Dose Padrão, conforme Tabela 16.

Tabela 16
Regime de manutenção

Peso Doente	Baixa dose	Dose Padrão
< 40 kg	10 mg em semanas alternadas	20 mg em semanas alternadas
≥ 40 kg	20 mg em semanas alternadas	40 mg em semanas alternadas

Resultados de eficácia

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

Taxas de remissão clínica e de resposta clínica (definida como uma redução na escala PCDAI de pelo menos 15 pontos desde a avaliação basal) são apresentadas na Tabela 17. Taxas de descontinuação de corticosteroides ou imunomoduladores são apresentados na Tabela 18.

Tabela 17
Estudo de DC Pediátrica
Resposta e Remissão Clínica PCDAI

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

Tabela 18
Estudo de DC Pediátrica
Descontinuação de Corticosteroides ou Imunomoduladores e Remissão das Fístulas

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

[1] p valor para comparação Dose Padrão *versus* Baixa Dose.
[2] Terapêutica imunossupressora só pode ser descontinuada durante ou após a Semana 26, a critério do investigador, se o doente alcançar o critério de resposta clínica.
[3] definida como encerramento de todas as fistulas, que estavam a drenar no início de estudo, em pelo menos 2 visitas consecutivas após o início do estudo.

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

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

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

Doença de Crohn no adulto

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

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

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

As taxas de indução de remissão e de resposta dos estudos CD I e CD II são apresentadas na Tabela 19.

Tabela 19
Indução da remissão e resposta clínica
(Percentagem de Doentes)

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

Todos os valores-p são comparativos emparelhados entre Humira *versus* placebo
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

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

No Estudo DC III, na Semana 4, 58 % (499/854) dos doentes apresentaram resposta clínica e foram avaliados na análise primária. Dos doentes com resposta clínica na Semana 4, 48 % foram previamente expostos a outros antagonistas-TNF. As taxas de manutenção da remissão e de resposta são apresentadas na Tabela 20. Os resultados de remissão clínica permaneceram relativamente constantes independentemente de uma exposição prévia a antagonistas de TNF.

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

Tabela 20
Manutenção da Remissão e Resposta Clínica
(Percentagem de Doentes)

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

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

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

[a] Dos que receberam corticosteroides no início do estudo

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

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

Qualidade de vida

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

Imunogenicidade

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

Nos doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos, foram identificados anticorpos antiadalimumab em 15,8 % (27/171) dos doentes (tratados com adalimumab. Nos doentes que não receberam metotrexato concomitante, a incidência foi de

25,6 % (22/86) comparativamente a 5,9 % (5/85)quando adalimumab foi utilizado como terapêutica adjuvante ao metotrexato.

Em doentes com artrite relacionada com entesite, foram identificados anticorpos antiadalimumab em 10.9% (5/46) dos doentes tratados com adalimumab. Nos doentes que não receberam metotrexato concomitante, a incidência foi de 13.6% (3/22) quando adalimumab foi utilizado como terapêutica concomitante ao metotrexato.

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

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

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

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

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

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Humira em um ou mais subgrupos da população pediátrica, na colite ulcerosa e uveíte não infecciosa, ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

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

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

Após a administração de 24 mg/m^2 (até um máximo de 40 mg) por via subcutânea, em semanas alternadas, em doentes com artrite relacionada com entesite com idade entre os 6 e os 17 anos, as concentrações séricas médias de adalimumab na região de vale da curva no estado estacionário (valores medidos na Semana 24) foram de 8,8 ± 6,6 μg / ml com adalimumab sem metotrexato concomitante e 11.8 ± 4,3 μg / ml com metotrexato concomitante.

Em doentes pediátricos com DC moderada a grave, a dose de indução de adalimumab em fase aberta foi 160/80 mg ou 80/40 mg nas Semanas 0 e 2, respetivamente, dependendo do limiar de peso corporal

de 40 kg. Na Semana 4, os doentes foram randomizados 1:1 para Dose Padrão (40/20 mg em semanas alternadas) ou Baixa Dose (20/10 mg em semanas alternadas) em grupos de tratamento de manutenção com base no peso corporal. A média (±DP) da concentração sérica de adalimumab atingida na Semana 4 foi 15.7±6.6 μg/ml para doentes ≥ 40 kg (160/80 mg) e 10.6±6.1 μg/ml para doentes < 40 kg (80/40 mg).

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

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

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

Adultos

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

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

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

Eliminação

As análises de farmacocinética da população que incluíram dados relativos a mais de 1300 doentes com AR revelaram uma tendência para uma maior depuração aparente de adalimumab em função do aumento do peso corporal. Após um ajustamento em relação às diferenças de peso, o sexo e a idade pareceram exercer um efeito mínimo sobre a depuração de adalimumab. Verificou-se que os níveis séricos de adalimumab livre (não ligado aos anticorpos antiadalimumab, AAA) eram mais baixos nos doentes com AAA mensurável.

Compromisso renal e/ou hepático

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Ácido cítrico mono-hidratado
Citrato de sódio
Fosfato monossódico di-hidratado
Fosfato dissódico di-hidratado
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Hidróxido de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

1 embalagem com duas caixas contendo cada uma:
1 frasco para injetáveis (0,8 ml de solução estéril), 1 seringa esterilizada vazia, 1 agulha, 1 adaptador de frasco para injetáveis e 2 compressas embebidas em álcool.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Humira não contém conservantes. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/256/001

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

Data da primeira autorização: 08 setembro 2003
Data da última renovação: 08 setembro 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia / Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia com sistema de proteção da agulha
Cada seringa pré-cheia de 0,8 ml para dose única contém 40 mg de adalimumab.

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

Solução injetável límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide

Humira em associação com metotrexato está indicado:

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

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

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

Artrite idiopática juvenil

Artrite idiopática juvenil poliarticular

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

continuado com metotrexato não é apropriado (para a eficácia em monoterapia ver secção 5.1). Humira não foi estudado em doentes com menos de 2 anos.

Artrite relacionada com entesite

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

Espondilartrite axial

Espondilite anquilosante (EA)

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

Espondilartrite axial sem evidência radiográfica de EA

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

Artrite psoriática

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

Psoríase

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

Psoríase pediátrica em placas

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

Hidradenite supurativa (HS)

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

Doença de Crohn

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

Doença de Crohn pediátrica

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

Colite ulcerosa

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

Uveíte

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

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

Posologia

Artrite reumatoide

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

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

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

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

Interrupção de dose

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

Dados disponíveis sugerem que a reintrodução de Humira após suspensão por 70 dias ou mais resultou numa resposta clínica com a mesma magnitude e perfil de segurança similar, tal como antes da interrupção.

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

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

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

Psoríase

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

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

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

Hidradenite supurativa

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

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

Caso haja necessidade de interromper o tratamento, Humira 40 mg pode ser reintroduzido semanalmente (ver secção 5.1).

O benefício e risco de continuação do tratamento, a longo prazo, devem ser avaliados periodicamente

Doença de Crohn

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

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

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

Alguns doentes que apresentaram diminuição na sua resposta terapêutica, podem beneficiar com um aumento da frequência da dose para 40 mg de Humira todas as semanas.

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

Colite ulcerosa

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

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

Alguns doentes que apresentaram diminuição na sua resposta terapêutica, podem beneficiar com um aumento da frequência da dose para 40 mg de Humira todas as semanas.

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

Uveíte

A dose inicial recomendada de Humira em doentes adultos com uveíte é de 80 mg, seguida de 40 mg administrados em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. A experiência existente, em termos de iniciação do tratamento com Humira em monoterapia, é limitada. O tratamento com Humira pode ser iniciado em associação com corticosteroides e/ou com outros agentes imunomoduladores não biológicos. Os corticosteroides concomitantes podem ser reduzidos de acordo com a prática clínica, duas semanas após o início do tratamento com Humira.

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

<u>Idosos</u>

Não é necessário efetuar ajustes posológicos.

<u>Compromisso renal e/ou hepático</u>

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

<u>População pediátrica</u>

Artrite idiopática juvenil

Artrite idiopática juvenil poliarticular dos 2 aos 12 anos de idade

A dose recomendada de Humira para doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idade entre os 2 e os 12 anos, é de 24 mg/ m^2 de área de superfície corporal até uma dose máxima única de 20 mg de adalimumab (em doentes entre os 2 e menos de 4 anos de idade) e até uma dose máxima única de 40 mg de adalimumab (em doentes entre os 4 e os 12 anos de idade) administrada em semanas alternadas, por injeção subcutânea. O volume de injeção é selecionado com base na altura e peso dos doentes (Tabela 1). Está disponível frasco para injetáveis de 40 mg/0.8 ml para uso pediátrico, para doentes que necessitem de uma administração completa inferior à dose de 40 mg.

Tabela 1. Dose de Humira em Mililitros (ml) por Altura e Peso dos Doentes com Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular e Artrite Relacionada com Entesite

Altura	**Peso Corporal Total (kg)**												
(cm)	**10**	**15**	**20**	**25**	**30**	**35**	**40**	**45**	**50**	**55**	**60**	**65**	**70**
80	0,2	0,3	0,3	0,3									
90	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4							
100	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5					
110	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6		
120	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
130		0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7
140		0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*
150			0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*
160			0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
170				0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
180					0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*

*A dose máxima única é de 40 mg (0,8 ml)

Artrite idiopática juvenil poliarticular a partir dos 13 anos de idade

Para doentes a partir dos 13 anos de idade, a dose de 40 mg é administrada em semanas alternadas independentemente da área de superfície corporal.

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

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

Artrite relacionada com entesite

A dose de Humira recomendada para doentes com artrite relacionada com entesite, a partir dos 6 anos de idade, é de 24 mg/ m^2 de área de superfície corporal até uma dose máxima única de 40 mg de adalimumab administrada em semanas alternadas, por injeção subcutânea. O volume de injeção é selecionado com base na altura e peso dos doentes (Tabela 1).

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

Psoríase pediátrica em placas

A dose recomendada de Humira é de 0,8 mg/Kg de peso corporal (até um máximo de 40 mg por dose), administrada por injeção subcutânea, uma vez por semana nas duas doses iniciais, e a partir daí em semanas alternadas. Uma terapêutica continuada para além das 16 semanas deve ser cuidadosamente reconsiderada nos doentes que não apresentarem resposta terapêutica dentro deste período de tempo.

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

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

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

O volume de injeção é selecionado com base no peso dos doentes (Tabela 2).

Tabela 2: Dose de Humira em Mililitros (ml) por Peso, em Doentes com Psoríase Pediátrica

Peso Corporal (kg)	Dose na Psoríase Pediátrica
13 – 16	0,2 ml (10 mg)
17 – 22	0,3 ml (15 mg)
23 – 28	0,4 ml (20 mg)
29 – 34	0,5 ml (25 mg)
35 – 40	0,6 ml (30 mg)
41 – 46	0,7 ml (35 mg)
+ 47	0,8 ml (40 mg)

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

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

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

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

Durante o tratamento com Humira, pode manter-se o tratamento com os antibióticos, se necessário. Recomenda-se que o doente use um anti-séptico tópico de lavagem nas lesões de HS, numa base diária, durante o tratamento com Humira.

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

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

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

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

Doença de Crohn pediátrica

<u>Doentes com doença de Crohn pediátrica < 40 kg:</u>

A dose de indução recomendada de Humira em doentes pediátricos com doença de Crohn ativa moderada a grave é de 40 mg na Semana 0, seguida de 20 mg na Semana 2. No caso de haver necessidade de uma resposta mais rápida à terapêutica, pode ser usada a dose de 80 mg na Semana 0 (esta dose pode ser administrada em duas injeções num dia), 40 mg na Semana 2, sendo que o risco de acontecimentos adversos pode ser superior com o uso de uma dose de indução maior.

Após o tratamento de indução, a dose recomendada é de 20 mg em semanas alternadas por injeção subcutânea. Alguns doentes que apresentarem resposta terapêutica insuficiente, podem beneficiar de um aumento da frequência da dose para 20 mg de Humira todas as semanas.

Doentes com doença de Crohn pediátrica ≥ 40 kg:

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

Após o tratamento de indução, a dose recomendada é de 40 mg em semanas alternadas por injeção subcutânea. Alguns doentes que apresentaram resposta terapêutica insuficiente, podem beneficiar de um aumento da frequência da dose para 40 mg de Humira todas as semanas.

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

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

Colite ulcerosa pediátrica

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

Artrite psoriática e espondilartrite axial incluindo espondilite anquilosante

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

Uveíte pediátrica

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

Modo de administração

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

Está disponível frasco para uso pediátrico de 40 mg, para doentes, que necessitam de administrar uma dose inferior a uma dose completa de 40 mg.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Infeções

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

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

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

Infeções graves

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

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

Tuberculose

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Outras infeções oportunistas

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

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

Reativação da hepatite B

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

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

Efeitos neurológicos

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

considerada em doentes que desenvolvam algumas destas patologias. Existe uma associação conhecida entre a uveíte intermédia e as doenças desmielinizantes do sistema nervoso central. A avaliação neurológica deve ser efetuada em doentes que apresentem uveíte intermédia não infecciosa antes do início do tratamento com Humira e regularmente durante o tratamento, para avaliação de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central pré-existentes ou em desenvolvimento.

Reações alérgicas

No decurso dos ensaios clínicos foram raras as reações alérgicas graves associadas ao Humira. No decurso dos ensaios clínicos foram pouco frequentes os casos de reações alérgicas não graves associadas a Humira. Foram notificados casos de reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, associadas à administração de Humira. Caso se verifique uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave, deve suspender-se imediatamente a administração de Humira e instituir uma terapêutica apropriada.

Imunossupressão

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

Doenças linfoproliferativas e neoplasias

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

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

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

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

Todos os doentes, e em particular os doentes com história clínica de terapêutica imunossupressora prolongada ou nos doentes com psoríase com uma história de tratamento por PUVA, devem ser avaliados relativamente a neoplasias cutâneas não melanomas, antes e durante o tratamento com

Humira. Melanoma e carcinoma das células de Merkel foram também notificadas em doentes tratados com antagonistas-TNF incluindo adalimumab (ver secção 4.8).

Num ensaio clínico exploratório realizado para avaliar o uso de um outro antagonista-TNF, infliximab, em doentes com doença pulmonar crónica obstrutiva (DPCO) moderada a grave, foram notificadas mais doenças malignas, principalmente nos pulmões ou, cabeça e pescoço, no grupo de doentes tratados com infliximab do que no grupo controlo de doentes. Todos os doentes tinham antecedentes de tabagismo intenso. Assim, devem ser tomadas precauções quando for usado um anti-TNF em doentes com DPCO, bem como em doentes com risco aumentado de doenças malignas devido a tabagismo intenso.

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

Reações hematológicas

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

Vacinação

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

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

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

Insuficiência cardíaca congestiva

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

Processos autoimunes

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

Administração concomitante de biológicos DMARDS ou antagonistas-TNF

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

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

Cirurgia

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

Obstrução do intestino delgado

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

Idosos

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

População pediátrica

Ver Vacinação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil/ Métodos contracetivos masculinos e femininos

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

Gravidez

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

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

Devido à sua inibição de TNFα, a administração de adalimumab durante a gravidez pode afetar as respostas imunitárias normais no recém-nascido. Não se recomenda a utilização de adalimumab durante a gravidez.
O adalimumab pode atravessar a placenta para o soro das crianças nascidas de mulheres tratadas com adalimumab, durante a gravidez. Por conseguinte, estas crianças podem ter um risco aumentado de infeção. Não se recomenda a administração de vacinas vivas às crianças com exposição intrauterina ao adalimumab durante 5 meses após a última injeção de adalimumab da mãe durante a gravidez.

Amamentação

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

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

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

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

População pediátrica

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos

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

Tabela de reações adversas

As reações adversas, baseadas na experiência em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização são indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência na Tabela 3 abaixo: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000 a ≤ 1/100); raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) e desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. Foi incluída a frequência mais elevada observada nas várias indicações. Caso estejam disponíveis informações adicionais nas secções 4.3, 4.4 e 4.8 aparece um asterisco (*) na coluna das CSO.

Tabela 3
Efeitos indesejáveis

Classes de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações *	Muito frequentes	infeções do trato respiratório (incluindo infeção do trato respiratório superior e inferior, pneumonia, sinusite, faringite, nasofaringite e pneumonia a herpes viral)
	Frequentes	infeções sistémicas (incluindo sepsia, candidíase e influenza), infeções intestinais (incluindo gastroenterite viral), infeções da pele e tecidos moles (incluindo paroníquia, celulite, impetigo, fasciite necrosante e herpes zoster), infeções auriculares, infeções orais (incluindo herpes simplex, herpes oral e infeções odontológicas),

Classes de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
		infeções no sistema reprodutor (incluindo infeção micótica vulvovaginal), infeções do trato urinário (incluindo pielonefrite), infeções fúngicas, infeções articulares
	Pouco frequentes	infeções neurológicas (incluindo meningite viral), infeções oportunistas e tuberculose (incluindo coccidioidomicose, histoplasmose e infeção a complexo mycobacterium avium), infeções bacterianas, infeções oculares, diverticulite[1)]
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)*	Frequentes Pouco frequentes Raros Desconhecido	cancro de pele excluindo melanoma (incluindo carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas), neoplasias benignas linfoma**, neoplasias dos órgãos sólidos (incluindo cancro da mama, neoplasias do pulmão e tiroide), melanoma** leucemia[1)] linfoma hepatoespléncio de células T[1)], carcinoma das células de Merkel (carcinoma neuroendócrino da pele)[1)]
Doenças do sangue e do sistema linfático *	Muito frequentes Frequentes Pouco frequentes Raros	leucopenia (incluindo neutropenia e agranulocitose), anemia leucocitose, trombocitopenia púrpura trombocitopenica idiopática Pancitopenia
Doenças do sistema imunitário *	Frequentes Pouco frequentes Raros	hipersensibilidade, alergias (incluindo alergia sazonal) sarcoidose[1)] vasculite anafilaxia[1)]
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes Frequentes	aumento dos lípidos hipocaliemia, aumento do ácido úrico, nível de sódio anormal, hipocalcemia,

Classes de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
		hiperglicemia, hipofosfatemia, desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	alterações de humor (incluindo depressão), ansiedade, insónia
Doenças do sistema nervoso *	Muito frequentes Frequentes Pouco frequentes Raros	cefaleias parestesias (incluindo hipoastesia), enxaqueca, compressão da raiz nervosa acidente cerebrovascular[1)] tremor neuropatia esclerose múltipla, perturbações desmielinizantes (p. ex. neurite ótica, síndrome de Guillain-Barré)[1)]
Afeções oculares	Frequentes Pouco frequentes	alterações da visão, conjuntivite, blefarite, inchaço dos olhos diplopia
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes Pouco frequentes	vertigem surdez, zumbido
Cardiopatias *	Frequentes Pouco frequentes Raros	taquicardia enfarte do miocárdio[1)], arritmia, insuficiência cardíaca congestiva paragem cardíaca
Vasculopatias	Frequentes Pouco frequentes	hipertensão, vasodilatação, hematoma aneurisma da aorta, oclusão vascular arterial, tromboflebite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino *	Frequentes Pouco frequentes	asma, dispneia, tosse embolismo pulmonar[1)], doença pulmonar intersticial,

Classes de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
		doença pulmonar crónica obstrutiva, pneumonite, derrame pleural[1)]
	Raros	fibrose pulmonar[1)]
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	dor abdominal, náuseas e vómitos
	Frequentes	hemorragia gastrointestinal, dispepsia, doença de refluxo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Pouco frequentes	pancreatite, disfagia, edema da face
	Raros	perfuração intestinal[1)]
Afeções hepatobiliares *	Muito frequentes	aumento de enzimas hepáticas
	Pouco frequentes	colecistite e colelitíase, esteatose hepática, aumento de bilirrubina
	Raros	hepatite, reativação da hepatite B[1)], hepatite autoimune[1)]
	Desconhecido	insuficiência hepática[1)]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	erupção cutânea (incluindo erupção esfoliativa)
	Frequentes	início e ou agravamento da psoríase (incluindo psoríase pustular palmoplantar)[1)], urticária, equimoses (incluindo púrpura), dermatite (incluindo eczema), onicoclase, hiperidrose, alopécia[1)], prurido
	Pouco frequentes	suores noturnos, escara
	Raros	eritema multiforme[1)], síndrome de Stevens-Johnson[1)], angioedema[1)], vasculite cutânea[1)]
	Desconhecido	agravamento dos sintomas de

Classes de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
		dermatomiosite[1)]
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes Frequentes Pouco frequentes Raros	dor musculoesquelética espasmo muscular (incluindo nível sérico de creatinafosfoquinase aumentado) rabdomiólise, lúpus eritematoso sistémico síndrome tipo lúpus[1)]
Doenças renais e urinárias	Frequentes Pouco frequentes	compromisso renal, hematúria noctúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	disfunção erétil
Perturbações gerais e alterações no local de administração *	Muito frequentes Frequentes Pouco frequentes	reação no local da injeção (incluindo eritema no local de injeção) dor torácica, edema, febre [1)] inflamação
Exames complementares de diagnóstico*	Frequentes	alterações da coagulação e hemorragia (incluindo tempo de tromboplastina parcial ativada aumentada), teste positivo de autoanticorpos (incluindo anticorpos contra a dupla cadeia de DNA), nível de dehidrogenase láctica aumentado
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	alteração de cicatrização

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

Hidradenite supurativa

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

Uveíte

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local da injeção

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

Infeções

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

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

Em estudos com adultos e pediátricos controlados e de fase aberta com Humira, foram notificadas infeções graves (incluindo infeções fatais, as quais ocorreram raramente), que incluíram casos de tuberculose (incluindo localizações miliares e extrapulmonares) e infeções oportunistas invasivas (p.e. histoplasmose disseminada ou extrapulmonar, blastomicose, coccidiodomicose, pneumocistose, candidíase, aspergilose e listeriose). A maioria dos casos de tuberculose ocorreu nos primeiros oito meses após o início do tratamento e pode refletir um agravamento de doença latente.

Neoplasias e doenças linfoproliferativas

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

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

Quando associados estes ensaios controlados com os estudos de extensão de fase aberta a decorrerem e completados, com uma média de duração de aproximadamente 3,3 anos incluindo 6.427 doentes e mais de 26.439 doentes/ano de terapêutica, a taxa observada de neoplasias, para além de linfomas e neoplasias cutâneas não melanomas é de aproximadamente 8,5 por 1.000 doentes/ano. Esta taxa total de neoplasias em doentes tratados com Humira foi semelhante à esperada para a idade, sexo, raça da população geral. A taxa observada de neoplasias cutâneas não melanomas é de aproximadamente 9,6 por 1.000 doentes/ano, e a taxa observada de linfomas é de aproximadamente 1,3 por 1.000 doentes/ano.

Na experiência pós comercialização desde janeiro de 2003 a dezembro de 2010, predominantemente em doentes com artrite reumatoide, a taxa notificada de neoplasias é de aproximadamente de 2,7 por 1.000 doentes/ano de tratamento. As taxas notificadas de neoplasias cutâneas não melanomas e linfomas são de aproximadamente 0,2 e 0,3 por 1000 doentes/ano de tratamento, respetivamente (ver secção 4.4).

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

Autoanticorpos

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

Efeitos hepatobiliares

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

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

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

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

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

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

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

Nos ensaios clínicos controlados de Humira (doses iniciais de 80 mg na Semana 0, seguida de 40 mg em semanas alternadas a partir da Semana 1), em doentes com uveíte, durante 80 semanas, com uma exposição média de 166,5 dias e 105,0 dias em doentes tratados com Humira e doentes tratados com controlo, respetivamente, os aumentos de ALT ≥ 3 LNS ocorreram em 2,4 % dos doentes tratados com Humira e em 2,4 % dos doentes tratados com controlo.

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

Administração concomitante com azatioprina/6-mercaptopurina

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

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

Eficácia e segurança clínicas

Artrite reumatoide

Humira foi avaliado em mais de 3.000 doentes com artrite reumatoide que participaram em todos os ensaios clínicos. A eficácia e segurança de Humira no tratamento da artrite reumatoide foram avaliadas em cinco estudos com distribuição aleatória, com dupla ocultação, bem controlados. Alguns doentes foram tratados durante um período até 120 meses.

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

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

O estudo AR III avaliou 619 doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave, com idade ≥ 18 anos, e que tiveram uma resposta não eficaz ao metotrexato nas doses de 12,5 a 25 mg, ou que tinham sido intolerantes a 10 mg de metotrexato administrado semanalmente. Participaram neste estudo três grupos. O primeiro grupo recebeu injeções semanais de placebo durante 52 semanas. O segundo grupo recebeu semanalmente 20 mg de Humira durante 52 semanas. O terceiro grupo recebeu 40 mg de Humira em semanas alternadas com injeções de placebo em semanas alternadas.,Após completarem as primeiras 52 semanas de tratamento, 457 doentes foram incluídos numa extensão de fase aberta aos quais foram administrados 40 mg de Humira/MTX em semanas alternadas até 10 anos.
O estudo AR IV avaliou principalmente a segurança em 636 doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave com idade ≥ 18 anos. Este estudo permitia a inclusão de doentes sem terapêutica prévia com medicamentos antirreumatismais modificadores da doença ou que continuaram o tratamento reumatológico preexistente desde que o mesmo se tivesse mantido estável durante um período mínimo de 28 dias. Estes tratamentos incluíram metotrexato, leflunomide, hidroxicloroquina,

sulfassalazina e/ou sais de ouro. Os doentes foram aleatorizados para tratamento com 40 mg de Humira ou placebo em semanas alternadas durante 24 semanas.

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

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

Resposta ACR

A percentagem de doentes tratados com Humira que atingiram respostas ACR 20, 50 e 70 foi consistente em todos os estudos AR I, II e III. Na Tabela 4, apresenta-se um resumo dos resultados obtidos com a dose de 40 mg administrada em semanas alternadas.

Tabela 4
Respostas ACR nos Ensaios Controlados com Placebo
(Percentagem de Doentes)

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

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

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

Na extensão de fase aberta do estudo AR III, a maioria dos doentes que foram respondedores ACR mantiveram a resposta quando acompanhados até 10 anos. Dos 207 doentes que foram randomizados com Humira 40 mg em semanas alternadas, 114 doentes continuaram com Humira 40 mg, em semanas

alternadas, durante 5 anos. Entre estes, 86 doentes (75,4 %) obtiveram uma resposta ACR 20; 72 doentes (63,2 %) obtiveram uma resposta ACR 50; e 41 doentes (36 %) obtiveram uma resposta ACR 70. Dos 207 doentes, 81 doentes continuaram com Humira 40 mg, em semanas alternadas, durante 10 anos. Entre estes, 64 doentes (79 %) obtiveram uma resposta ACR 20; 56 doentes (69,1 %) obtiveram uma resposta ACR 50; e 43 doentes (53,1 %) obtiveram uma resposta ACR 70.

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

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

No estudo AR V em doentes com artrite reumatoide precoce não tratados previamente com metotrexato, a associação terapêutica Humira e metotrexato originou respostas ACR mais rápidas e significativamente superiores do que metotrexato e Humira em monoterapia na Semana 52, sendo as respostas mantidas até à Semana 104 (ver Tabela 5).

Tabela 5
Respostas ACR no Estudo AR V
(percentagem de doentes)

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

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

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

Na Semana 52, 42,9 % dos doentes tratados com a associação terapêutica Humira/metotrexato atingiram remissão clínica (DAS 28 (PCR) < 2,6) comparativamente com 20,6 % dos doentes tratados com metotrexato em monoterapia e 23,4 % dos doentes tratados com Humira em monoterapia. Em doentes recentemente diagnosticados com artrite reumatoide moderada a grave, a associação terapêutica Humira/metotrexato foi clinicamente e estatisticamente superior para o metotrexato ($p < 0,001$) e Humira em monoterapia ($p < 0,001$) originando uma redução na atividade da doença. A resposta foi similar nos dois braços de monoterapia ($p = 0,447$). Dos 342 doentes incluídos na extensão de fase aberta do estudo, originalmente aleatorizados com Humira em monoterapia ou

associação terapêutica Humira/metotrexato, 171 doentes completaram 10 anos de tratamento com Humira. Entre estes, 109 doentes (63,7%) apresentaram remissão aos 10 anos.

Resposta radiológica

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

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

Tabela 6
Alteração Média Radiológica durante 12 meses no Estudo AR III

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

[a] Metotrexato

[b] Intervalo de confiança de 95 % para as diferenças nas alterações das escalas entre metotrexato e Humira.

[c] Com base em análise estatística

[d] Estreitamento do Espaço Articular

No estudo AR V, a lesão estrutural articular foi avaliada radiologicamente e expressa como alteração na Escala Total de Sharp modificada (ver Tabela 7).

Tabela 7
Alteração Média Radiológica durante a Semana 52 no Estudo AR V

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

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

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

[c] valores-p comparativos emparelhados de Humira e metotrexato em monoterapia usando o teste de Mann-Whitney U.

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

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

Qualidade de vida e função física

A qualidade de vida relacionada com a saúde e a função física foram avaliadas utilizando o índice de incapacidade do Questionário de Avaliação da Saúde (HAQ - *Health Assessment Questionnaire*) nos quatro ensaios originais bem controlados e adequados; no Estudo AR III, este índice correspondeu a um parâmetro de avaliação final primário pré-especificado na Semana 52. Todas as doses/regimes posológicos de Humira utilizados nos quatro estudos associaram-se a melhorias do índice de incapacidade do HAQ desde o início do estudo até ao Mês 6, superiores às registadas com placebo, sendo a diferença estatisticamente significativa; no Estudo AR III, foram comprovadas as mesmas melhorias na Semana 52. Os resultados do *Short Form Health Survey* (SF 36) relativos a todas as doses/regimes posológicos de Humira nos quatro estudos confirmam esta informação, sendo as diferenças nas pontuações do resumo dos componentes físicos (PCS) bem como nas pontuações atribuídas à dor e domínio da vitalidade estatisticamente significativas com a dose de 40 mg administrada em semanas alternadas. Observou-se uma redução estatisticamente significativa da fadiga, determinada com base numa avaliação funcional das pontuações atribuídas à terapêutica da doença crónica (FACIT) nos três estudos em que este parâmetro foi avaliado (estudos AR I, III, IV).

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

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

Artrite idiopática juvenil (AIJ)

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

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

AIJp -I

A segurança e eficácia de Humira foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, paralelo, em 171 crianças (4-17 anos de idade) com AIJ poliarticular. Na fase aberta de introdução (OL LI) os doentes foram distribuídos por dois grupos, tratados com MTX (metotrexato) e não tratados com MTX. Os doentes que se encontravam no grupo dos não tratados com MTX eram doentes sem terapêutica com MTX ou que haviam abandonado o MTX pelo menos duas semanas antes da administração do medicamento em estudo. Os doentes permaneceram com doses estáveis de AINEs e ou prednisona (≤ 0,2 mg/kg/dia ou 10 mg/dia no máximo). Na fase OL LI todos os doentes receberam 24 mg/m^2 até um máximo de 40 mg de Humira, em semanas alternadas, durante 16 semanas. A distribuição dos doentes por idade e a dose mínima, média e máxima recebida durante a fase OL LI são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8
Distribuição dos doentes por idade e dose de adalimumab recebida durante a fase OL LI

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

Os doentes com uma resposta Pediátrica ACR 30 à Semana 16 foram elegíveis para aleatorização na fase duplamente cego (DB) e receberam 24 mg/m^2 de Humira até um máximo de 40 mg, ou placebo, em semanas alternadas, por mais 32 semanas ou até agravamento da doença. Os critérios de agravamento da doença foram definidos como um agravamento ≥ 30 % na avaliação basal em ≥ 3 de 6 critérios principais do ACR Pediátrico, ≥ 2 articulações ativas e melhoria > 30 % em não mais de 1 em 6 critérios. Após 32 semanas ou em caso de agravamento da doença, os doentes eram elegíveis para participação na extensão da fase aberta.

Tabela 9
Respostas Pediátricas ACR 30 no estudo AIJ

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

[a] Respostas Ped ACR 30/50/70 à Semana 48 significativamente superiores às observadas nos doentes tratados com placebo
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Entre os doentes que responderam à Semana 16 (n=144), as respostas Pediátricas ACR 30/50/70/90 foram mantidas até seis anos na fase OLE nos doentes que receberam Humira durante o estudo.

Um total de 19 doentes, dos quais 11 do grupo etário de base 4-12 e 8 do grupo etário de referência de 13 a 17 anos foram tratados durante 6 anos ou mais.

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

AIJp – II

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

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

Artrite relacionada com entesite

A segurança e eficácia de Humira foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, em 46 doentes pediátricos (entre os 6 e os 17 anos de idade) com artrite relacionada com entesite moderada. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receberem 24 mg/m^2 de área de superfície corporal (BSA) de Humira até uma dose máxima de 40 mg, ou placebo, em semanas alternadas, durante 12 semanas. O período em dupla-ocultação é seguido de um período aberto (OL), durante o qual os doentes receberam 24 mg/m^2 de área de superfície corporal BSA de Humira até uma dose máxima de 40 mg, em semanas alternadas, por via subcutânea, adicionalmente até um máximo de 192 semanas. O objetivo primário foi a variação percentual, da avaliação inicial à Semana 12, do número de articulações ativas com artrite (tumefação não devida a deformidade ou articulações com limitação de movimento além de dor e / ou dor à palpação, a qual foi conseguida com uma diminuição percentual média de -62,6% (variação percentual média -88,9%) no grupo de doentes que receberam Humira, comparativamente com -11,6% (variação percentual média -50%) no grupo de doentes tratados com placebo. A melhoria no número de articulações ativas com artrite foi mantida durante o período aberto (OL) até à Semana 52 do estudo. Embora sem significância estatística, a maioria dos doentes demonstraram melhoria clínica nos objetivos secundários, tais como número com locais de entesite, contagem de articulações dolorosas (TJC), contagem de articulações tumefactas (SJC), respostas Pediátricas ACR 50 e respostas Pediátricas ACR 70.

Espondilartrite axial

Espondilite anquilosante (EA)

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

54,7 %) que não atingiram ASAS 20 nas Semanas 12, ou 16 ou 20 receberam 40 mg de adalimumab por via subcutânea em semanas alternadas em resgate precoce de fase aberta e foram considerados subsequentemente como não respondedores na análise estatística de dupla ocultação.

No estudo mais amplo EA I, envolvendo 315 doentes, os resultados mostraram uma melhoria estatisticamente significativa dos sinais e sintomas da espondilite anquilosante em doentes tratados com Humira comparativamente com os doentes tratados com placebo. Observou-se uma primeira resposta significativa na Semana 2 que se manteve durante as 24 semanas (Tabela 10).

Tabela 10
Resultados de Eficácia num Estudo Controlado com Placebo na Espondilite Anquilosante - Estudo I
Redução de Sinais e Sintomas

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

***,** Estatisticamente significativa p < 0,001, < 0,01 para todas as comparações entre Humira e placebo nas Semanas 2, 12 e 24
[a] Avaliação da Espondilite Anquilosante
[b] *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

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

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

Espondilartrite axial sem evidência radiográfica de EA

Humira 40 mg em semanas alternadas foi avaliado num estudo randomizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, durante 12 semanas em doentes com espondilartrite axial ativa não-radiográfica (os valores médios basais da atividade da doença [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] foram 6,4 nos doentes tratados com Humira e 6,5 nos doentes que receberam placebo), que tiveram uma resposta inadequada, ou uma intolerância a ≥ 1 AINEs, ou uma contraindicação aos AINEs.

Trinta e três doentes (18 %) foram tratados concomitantemente com medicamentos antireumatismais modificadores da doença e 146 (79 %) com AINEs aquando da avaliação basal. Após o período de

dupla-ocultação, seguiu-se um período de fase aberta durante o qual os doentes receberam Humira 40 mg por via subcutânea, em semanas alternadas, por mais 144 semanas. Os resultados na semana 12, mostraram uma melhoria estatisticamente significativa dos sinais e sintomas da espondilartrite axial ativa não radiográfica em doentes tratados com Humira, comparativamente com doentes tratados com placebo (Tabela 11).

Tabela 11
Resultados de Eficácia num Estudo Controlado com Placebo na Espondilartrite Axial

Dupla-Ocultação **Resposta na Semana 12**	**Placebo** **N=94**	**Humira** **N=91**
ASAS[a] 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS Remissão Parcial	5%	16%*
BASDAI[b] 50	15%	35%**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
ASDAS Doença Inativa	4%	24%***
PCR-as[d,f,g]	-0,3	-4,7***
SPARCC[h] MRN Articulações sacroíliacas[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC MRN Coluna Vertebral[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] ASAS = *Assessment of Spondyloarthritis International Society*
[b] *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*
[c] A*nkylosing Spondylitis Disease Activity Scor*e
[d] valores médios da avaliação inicial
[e] n=91 placebo e n=87 Humira
[f] Proteína C Reativa de alta sensibilidade (mg/L)
[g] n=73 placebo e n=70 Humira
[h] *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*
[i] n=84 placebo e Humira
[j] n=82 placebo e n=85 Humira
***, **, * Estatisticamente significativa p < 0,001, < 0,01, e < 0,05, respetivamente, para todas as comparações entre Humira e placebo

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

Inibição da inflamação

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

Qualidade de vida e função física

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

Artrite psoriática

Humira, 40 mg em semanas alternadas, foi estudado em doentes com artrite psoriática ativa moderada a grave em dois estudos controlados com placebo e Estudos APs I e II. No estudo APs I com 24 semanas de duração, foram tratados 313 doentes adultos que apresentaram uma resposta inadequada a uma terapêutica anti-inflamatória não esteroide e destes, aproximadamente 50 % tinham sido tratados

com metotrexato. No estudo APs II com 12 semanas de duração, foram tratados 100 doentes que apresentaram uma resposta inadequada a uma terapêutica com DMARD. Após conclusão dos dois estudos, Humira 40 mg foi administrado em semanas alternadas em 383 doentes envolvidos num estudo de extensão de fase aberta.

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

Tabela 12
Respostas ACR nos Ensaios controlados com Placebo em doentes com Artrite Psoriática (Percentagem de doentes)

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

*** $p < 0,001$ para todas as comparações entre Humira e placebo
* $p < 0,05$ para todas as comparações entre Humira e placebo
N/A não aplicável

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

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

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

Nos doentes tratados com Humira sem progressão radiográfica desde a avaliação basal à Semana 48 (n = 102), 84 % continuaram a mostrar não progressão radiográfica durante 144 semanas de tratamento.

Os doentes tratados com Humira demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa na função física avaliada por HAQ e por *Short Form Health Survey* (SF 36) comparativamente ao placebo à Semana 24. A melhoria da função física continuou durante a extensão de fase aberta até à Semana 136.

Psoríase

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

fototerapia. A segurança e a eficácia de Humira foram também avaliadas num estudo randomizado em dupla ocultação (Estudo III na Psoríase) em doentes adultos com psoríase crónica em placas moderada a grave com psoríase palmar e/ou plantar concomitante, que foram candidatos a uma terapêutica sistémica.

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

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

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

Nos estudos I e II na Psoríase, o objetivo primário foi a percentagem de doentes que atingiram uma resposta PASI 75, desde a avaliação basal, à Semana 16 (ver Tabelas 13 e 14).

Tabela 13
Estudo I na Psoríase (REVEAL)
Resultados de Eficácia às 16 Semanas

	Placebo N=398 n (%)	**Humira 40 mg em semanas alternadas N=814 n (%)**
≥PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: Limpo/mínimo	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] Percentagem de doentes que atingiram uma resposta PASI75 calculada como uma taxa ajustada [b] p<0,001, Humira vs. Placebo		

Tabela 14
Estudo II na Psoríase (CHAMPION)
Resultados de Eficácia em 16 Semanas

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

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

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

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

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

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

O Estudo III na Psoríase (REACH) comparou a eficácia e a segurança de Humira *versus* placebo em 72 doentes com psoríase crónica em placas moderada a grave e psoríase palmar e/ou plantar. Os doentes receberam Humira numa dose inicial de 80 mg, seguida de 40 mg em semanas alternadas (uma semana após a dose inicial) ou placebo, durante 16 semanas. Na semana 16, os doentes que receberam Humira apresentaram uma resposta de PGA "limpo" ou "quase limpo" nas mãos e/ou pés numa proporção superior, estatisticamente significativa, quando comparado com os doentes que receberam placebo (30,6 % versus 4,3 %, respetivamente [P=0,014]).

O Estudo IV na Psoriase comparou a eficácia e a segurança de Humira *versus* placebo em 217 doentes adultos com psoríase ungueal moderada a grave. Os doentes receberam Humira numa dose inicial de 80 mg, seguida de 40 mg em semanas alternadas (uma semana após a dose inicial) ou placebo, durante 26 semanas, seguido de um tratamento em fase aberta com Humira durante mais 26 semanas. As avaliações da psoríase ungueal incluiram o Índice de Gravidade Modificada da Psoríase Ungueal (mNAPSI), a Avaliação Global dos Médicos da Psoríase Ungueal (PGA-F) e o Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal (NAPSI) (ver Tabela 15). Humira demonstrou um benefício de tratamento em doentes com psoríase ungueal com diferentes graus de envolvimento cutâneo (BSA ≥ 10 % (60 % dos doentes) e BSA < 10 % e ≥ 5% (40 % dos doentes)).

Tabela 15

Tabela 15: Estudo IV na Psoríase Resultados de Eficácia às 16, 26 e 52 Semanas

Objetivo	Semana 16 Controlado por Placebo		Semana 26 Controlado por Placebo		Semana 52 Fase aberta
	Placebo N=108	Humira 40 mg em semanas alternadas N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg em semanas alternadas N=109	Humira 40 mg em semanas alternadas N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F limpo/mínimo e ≥2-índice de melhoria (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Alteração percentual na Avaliação Ungueal Total NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p<0.001, Humira *vs.* placebo					

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

Psoríase pediátrica em placas

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

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

Tabela 16: Resultados de Eficácia às 16 Semanas na Psoríase Pediátrica em Placas

	MTX[a] N=37	Humira 0,8 mg/kg em semanas alternadas N=38
PASI 75[b]	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: Limpo/mínimo[c]	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
[a] MTX = metotrexato [b] P=0,027, Humira 0,8 mg/kg versus MTX [c] P=0,083, Humira 0,8 mg/kg versus MTX		

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

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

Hidradenite supurativa

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

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

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

Os doentes que participaram nos estudos HS-I e HS-II foram elegíveis para participação num estudo de extensão de fase aberta, no qual Humira 40 mg foi administrado todas as semanas. Nos três estudos, os doentes usaram anti-séptico tópico de lavagem diária.

Resposta clínica

A redução de lesões inflamatórias e prevenção do agravamento de abcessos e fístulas drenantes foram avaliadas utilizando o índice *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR; pelo menos 50% de redução na contagem do número total dos abcessos e nódulos inflamatórios, sem aumento na

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

Na Semana 12, uma percentagem significativamente superior de doentes tratados com Humira versus placebo alcançaram o HiSCR. Na semana 12, no Estudo HS-II, uma percentagem significativamente superior de doentes apresentaram uma diminuição clinicamente relevante da dor na pele, relacionada com HS (ver Tabela 17). Os doentes tratados com Humira, apresentaram uma redução significativa do risco de agravamento da doença, durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

Tabela 17: Resultados de eficácia às 12 Semanas, Estudos HS I e II

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

* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, Humira versus placebo

[a] Em todos os doentes randomizados.

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

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

Observaram-se melhorias significativas no grupo Humira, comparativamente ao placebo, desde o início até à Semana 12, na qualidade de vida relacionada com a saúde da pele, avaliada pelo *Dermatology Life Quality Index* (DLQI; Estudos HS-I e HS-II), na satisfação global do doente com o tratamento, avaliado pelo *Treatment Satisfaction Questionnaire* (QSTM; Estudos HS-I e HS-II), e na saúde física, avaliada pela pontuação do SF-36 (Estudo HS-I).

Os doentes que apresentaram pelo menos uma resposta parcial à Semana 12, com Humira 40 mg todas as semanas, a taxa de HiSCR à semana 36 foi superior nos doentes que continuaram com Humira semanal, comparativamente com os doentes nos quais a frequência de administração foi reduzida para semanas alternadas, ou nos quais o tratamento foi suspenso (ver Tabela 18).

Tabela 18: Re-alocação de tratamento de Humira Semanal à Semana 12 - Percentagem de doentes que alcançaram HiSCR[b] às Semanas 24 e 36

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

[a] Doentes com pelo menos uma resposta parcial a Humira 40 mg todas as semanas, após 12 semanas de tratamento

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

Entre os doentes que foram pelo menos respondedores parciais na Semana 12, e que receberam o tratamento com Humira todas as semanas, em contínuo, a taxa HiSCR na semana 48 foi de 64,3 %.

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

Hidradenite supurativa no adolescente

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

Doença de Crohn

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

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

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

As taxas de indução de remissão e de resposta são apresentadas na Tabela 19 – Estudo DC I e Estudo DC II.

Tabela 19
Indução da remissão e resposta clínica
(Percentagem de Doentes)

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

Todos os valores-p são comparativos emparelhados entre Humira *versus* placebo
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

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

No Estudo DC III, na Semana 4, 58 % (499/854) dos doentes apresentaram resposta clínica e foram avaliados na análise primária. Dos doentes com resposta clínica na Semana 4, 48 % foram previamente expostos a outros antagonistas-TNF. As taxas de manutenção da remissão e de resposta são apresentadas na Tabela 20. Os resultados de remissão clínica permaneceram relativamente constantes independentemente de uma exposição prévia a antagonistas de TNF.

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

Tabela 20
Manutenção da Remissão e Resposta Clínica
(Percentagem de Doentes)

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

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

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

[a] Dos que receberam corticosteroides no início do estudo

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

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

Qualidade de vida

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

Doença de Crohn pediátrica

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

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

Na Semana 4, os doentes foram randomizados 1:1 com base no seu peso corporal aquando da definição do regime de manutenção da Baixa Dose ou da Dose Padrão, conforme Tabela 21.

Tabela 21
Regime de manutenção

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

Resultados de eficácia

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

Taxas de remissão clínica e de resposta clínica (definida como uma redução na escala PCDAI de pelo menos 15 pontos desde a avaliação basal) são apresentadas na Tabela 22. Taxas de descontinuação de corticosteroides ou imunomoduladores são apresentados na Tabela 23 .

Tabela 22
Estudo de DC Pediátrica
Resposta e Remissão Clínica PCDAI

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

Tabela 23 Estudo de DC Pediátrica Descontinuação de Corticosteroides ou Imunomoduladores e Remissão das Fístulas			
	Dose Padrão 40/20 mg em semanas alternadas	**Baixa Dose 20/10 mg em semanas alternadas**	**p valor [1]**
Descontinuação de corticosteroides	**N= 33**	**N=38**	
Semana 26	84,8%	65,8%	0,066
Semana 52	69,7%	60,5%	0,420
Descontinuação de Imunomoduladores[2]	**N=60**	**N=57**	
Semana 52	30,%	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] p valor para comparação Dose Padrão *versus* Baixa Dose.

[2] Terapêutica imunossupressora só pode ser descontinuada durante ou após a Semana 26, a critério do investigador, se o doente alcançar o critério de resposta clínica.

[3] definida como encerramento de todas as fístulas, que estavam a drenar no início do estudo, em pelo menos 2 visitas consecutivas após o início do estudo.

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

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

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

Colite ulcerosa

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

No estudo UC-I, 390 doentes sem exposição prévia a antagonistas-TNF foram randomizados para receberem ou tratamento com placebo nas Semanas 0 e 2, 160 mg de Humira na Semana 0, seguida de 80 mg na Semana 2, ou 80 mg de Humira na Semana 0 seguida de 40 mg na Semana 2. Ao fim de 2 Semanas, os doentes em ambos os braços de adalimumab receberam 40 mg em semanas alternadas. A remissão clínica (definida na pontuação Mayo ≤ 2 sem subpontuação > 1) foi avaliada na Semana 8.

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

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

Os resultados da população global do estudo UC-II estão apresentados na Tabela 24

Tabela 24
Resposta Clínica, Remissão e Cicatrização da Mucosa no Estudo UC-II
(Percentagem de Doentes)

	Placebo	**Humira 40 mg em semanas alternadas**
Semana 52	**N=246**	**N=248**
Resposta Clínica	18 %	30 %*
Remissão Clínica	9 %	17 %*
Cicatrização da Mucosa	15 %	25 %*
Remissão sem esteroides em ≥ 90 dias [a]	6 % (N=140)	13 % * (N=150)
Semana 8 e 52		
Resposta Sustentada	12 %	24 %**
Remissão Sustentada	4 %	8 %*
Cicatrização da Mucosa Sustentada	11 %	19 %*

Remissão Clínica na pontuação Mayo ≤ 2 sem subpontuação > 1;

Diminuição da resposta clínica desde a linha de base da pontuação de Mayo ≥3 pontos e ≥30 %, acompanhado de uma redução na subpontuação de hemorragia retal de ≥ 1 ou um resultado absoluto de hemorragia retal de 0 ou 1. *p<0,05 para Humira *versus* placebo em proporções comparativas emparelhadas

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

[a] Dos que receberam corticosteroides no início do estudo

Dos doentes que demonstraram uma resposta à Semana 8, 47 % mantiveram a resposta, 29 % estavam em remissão, 41 % demonstraram cicatrização da mucosa e 20 % demonstraram remissão livre de costicosteroides durante ≥ 90 dias na Semana 52.

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

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

Taxas de hospitalização

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

Qualidade de vida

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

Uveíte

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

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

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

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

Resposta Clínica

Os resultados de ambos os estudos demonstraram uma redução estatisticamente significativa do risco de falha do tratamento em doentes tratados com Humira versus doentes que receberam placebo (Ver Tabela 25). Ambos os estudos demonstraram um efeito precoce e sustentado do Humira, na taxa de falha do tratamento versus placebo (ver Figura 1).

Tabela 25
Tempo até Falha do Tratamento nos Estudos UV I e UV II

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

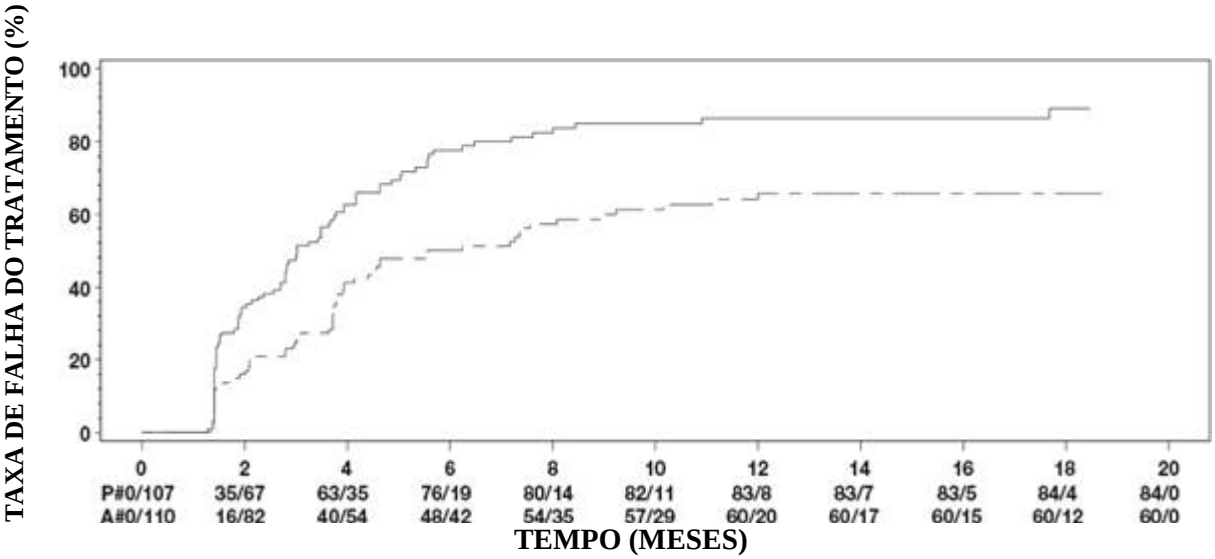
Nota: O tempo até falha do tratamento à ou após a Semana 6 (Estudo UV I), ou à ou após a Semana 2 (Estudo UV II), foi registado como evento. Os doentes que abandonaram o estudo por outras razões, que não a falha de tratamento, foram criticados no momento dos abandonos.

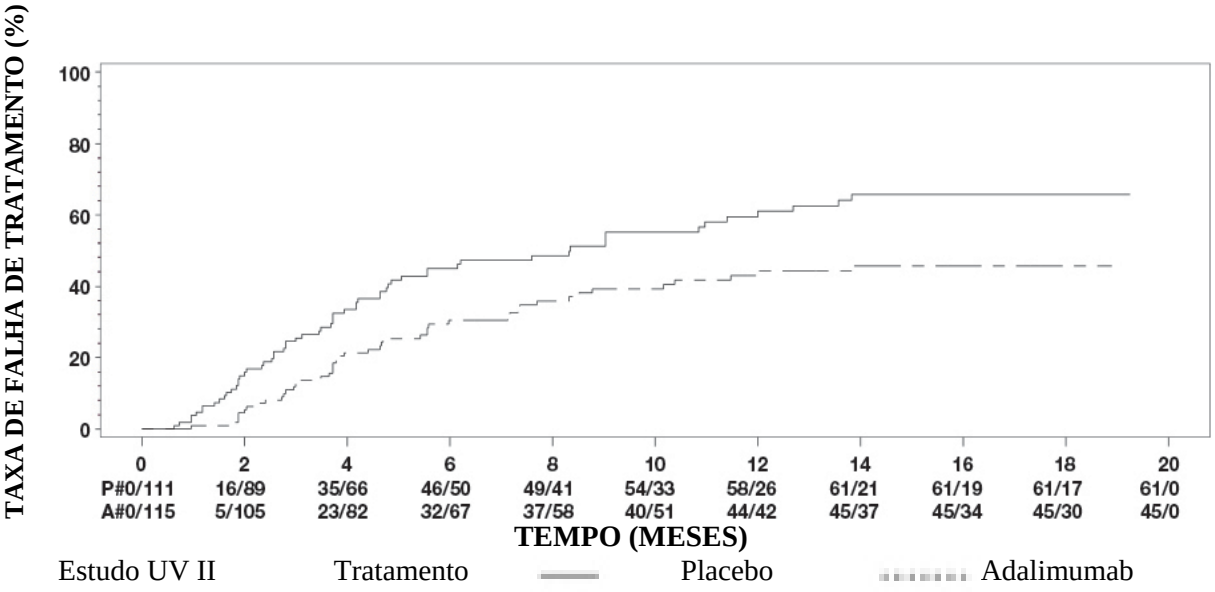
[a] TR (Taxa de Risco) de adalimumab vs placebo através da regressão de risco proporcional com o fator de tratamento.

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

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

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier resumindo o Tempo para Falha do Tratamento na ou após a Semana 6 (Estudo UV I) ou à Semana 2 (Estudo UV II)





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

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

Qualidade de Vida

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

Imunogenicidade

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

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

Nos doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos, foram identificados anticorpos ao adalimumab em 15,8 % (27/171) dos doentes tratados com adalimumab. Nos doentes que não receberam metotrexato concomitante, a incidência foi de 25,6 % (22/86) comparativamente a 5,9 % (5/85) (quando adalimumab foi utilizado como terapêutica adjuvante ao metotrexato.

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

Em doentes com artrite psoriática, foram identificados anticorpos antiadalimumab em 38/376 (10 %) dos doentes tratados com adalimumab. Nos doentes não submetidos a um tratamento concomitante com metotrexato, a incidência foi de 13,5 % (24/178 doentes), comparativamente a 7 % (14 de 198 doentes) quando adalimumab foi utilizado como terapêutica adjuvante ao metotrexato.

Em doentes com espondilite anquilosante, foram identificados anticorpos antiadalimumab em 17/204 (8,3 %) dos doentes tratados com adalimumab. Nos doentes não submetidos a um tratamento concomitante com metotrexato, a incidência foi de 16/185 (8,6 %), comparativamente a 1/19 (5,3 %), quando adalimumab foi utilizado como terapêutica adjuvante ao metotrexato.

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

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

Em doentes adultos com psoríase em placas, tratados em monoterapia com adalimumab a longo prazo, que participaram no estudo de suspensão do tratamento e novo tratamento, a taxa de anticorpos ao adalimumab após o novo tratamento (11 de 482 doentes, 2,3 %) foi semelhante à taxa observada antes da suspensão (11 de 590 doentes, 1,9 %).

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

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

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

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

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

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Humira em um ou mais subgrupos da população pediátrica, na colite ulcerosa e uveíte não infecciosa, ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Em doentes pediátricos com DC moderada a grave, a dose de indução de adalimumab em fase aberta foi 160/80 mg ou 80/40 mg nas Semanas 0 e 2, respetivamente, dependendo do limiar de peso corporal de 40 kg. Na Semana 4, os doentes foram randomizados 1:1 para Dose Padrão (40/20 mg em semanas alternadas) ou Baixa Dose (20/10 mg em semanas alternadas) em grupos de tratamento de manutenção com base no peso corporal. A média (±DP) da concentração sérica de adalimumab atingida na Semana 4 foi 15,7±6.6 μg/ml para doentes ≥ 40 kg (160/80 mg) e 10,6±6,1 μg/ml para doentes < 40 kg (80/40 mg).

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

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

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

Eliminação

As análises de farmacocinética da população que incluíram dados relativos a mais de 1300 doentes com AR revelaram uma tendência para uma maior depuração aparente de adalimumab em função do aumento do peso corporal. Após um ajustamento em relação às diferenças de peso, o sexo e a idade pareceram exercer um efeito mínimo sobre a depuração de adalimumab. Verificou-se que os níveis séricos de adalimumab livre (não ligado aos anticorpos antiadalimumab, AAA) eram mais baixos nos doentes com AAA mensurável.

Compromisso renal e/ou hepático

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Ácido cítrico mono-hidratado
Citrato de sódio
Fosfato monossódico di-hidratado
Fosfato dissódico di-hidratado
Cloreto de sódio
Polissorbato 80
Hidróxido de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia para dose única (vidro tipo I) com um êmbolo (borracha de bromobutilo) e uma agulha com proteção (elastómero termoplástico).

Embalagens com:
- 1 seringa pré-cheia (0,8 ml de solução estéril) com uma compressa embebida em álcool, em *blister*.

- 2 seringas pré-cheias (0,8 ml de solução estéril), cada uma com 1 compressa embebida em álcool, em *blister*.
- 4 seringas pré-cheias (0,8 ml de solução estéril), cada uma com 1 compressa embebida em álcool, em *blister*.
- 6 seringas pré-cheias (0,8 ml de solução estéril), cada uma com 1 compressa embebida em álcool, em *blister*.

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia com sistema de proteção da agulha
Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia para dose única (vidro tipo I) com sistema de proteção da agulha para uso hospitalar e de cuidadores. A seringa é feita de vidro tipo I com um êmbolo rolha (borracha de bromobutilo) e uma agulha com proteção (elastómero termoplástico).

Embalagens com:
- 1 seringa pré-cheia com proteção de agulha (0,8 ml de solução estéril) com uma compressa embebida em álcool, em *blister*.

Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia
Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia para dose única para utilização do doente, contendo uma serinha pré-cheia. A seringa no interior da caneta é feita de vidro tipo I com um êmbolo rolha (borracha de bromobutilo) e uma agulha com proteção (elastómero termoplástico).

Embalagens com:
- 1 caneta pré-cheia (0,8 ml de solução estéril), com 2 compressas embebidas em álcool, em *blister*.
- 2 canetas pré-cheias (0,8 ml de solução estéril), cada uma com 1 compressa embebida em álcool, em *blister*.
- 4 canetas pré-cheias (0,8 ml de solução estéril), cada uma com 1 compressa embebida em álcool, em *blister*.
- 6 canetas pré-cheias (0,8 ml de solução estéril), cada uma com 1 compressa embebida em álcool, em *blister*.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Humira não contém conservantes. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/03/256/002
EU/1/03/256/003
EU/1/03/256/004
EU/1/03/256/005

Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia com sistema de proteção da agulha

EU/1/03/256/006

Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia
EU/1/03/256/007
EU/1/03/256/008
EU/1/03/256/009
EU/1/03/256/010

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

Data da primeira autorização: 08 setembro 2003
Data da última renovação: 08 setembro 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide

Humira em associação com metotrexato, está indicado:

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

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

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

Artrite idiopática juvenil

Artrite idiopática juvenil poliarticular

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

Artrite relacionada com entesite

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

Espondilartrite axial

Espondilite anquilosante (EA)

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

Espondilartrite axial sem evidência radiográfica de EA

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

Artrite psoriática

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

Psoríase

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

Psoríase pediátrica em placas

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

Hidradenite supurativa (HS)

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

Doença de Crohn

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

Doença de Crohn pediátrica

Humira está indicado no tratamento da doença de Crohn ativa moderada a grave em doentes pediátricos (a partir dos 6 anos de idade), que tiveram uma resposta inadequada à terapêutica

convencional, incluindo terapêutica de nutrição primária e um corticoesteroide e/ou um imunomodulador, ou que apresentam intolerância ou contraindicações a tais terapêuticas.

Colite ulcerosa

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

Uveíte

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

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

Posologia

Artrite reumatoide

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

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

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

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

Interrupção de dose

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

Dados disponíveis sugerem que a reintrodução de Humira após suspensão por 70 dias ou mais resultou numa resposta clínica com a mesma magnitude e perfil de segurança similar, tal como antes da interrupção.

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

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

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

Psoríase

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

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

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

Hidradenite supurativa

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

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

Caso haja necessidade de interromper o tratamento, Humira 40 mg pode ser reintroduzido semanalmente.

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

Doença de Crohn

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

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

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

Alguns doentes que apresentaram diminuição da sua resposta terapêutica, podem beneficiar com um aumento da frequência da dose para 40 mg de Humira todas as semanas.

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

Colite ulcerosa

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

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

Alguns doentes que apresentaram diminuição na sua resposta terapêutica, podem beneficiar com um aumento da frequência da dose para 40 mg de Humira todas as semanas.

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

Uveíte

A dose inicial recomendada de Humira em doentes adultos com uveíte é de 80 mg, seguida de 40 mg administrados em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. A experiência existente, em termos de iniciação do tratamento com Humira em monoterapia, é limitada. O tratamento com Humira pode ser iniciado em associação com corticosteroides e/ou com outros agentes imunomoduladores não biológicos. Os corticosteroides concomitantes podem ser reduzidos de acordo com a prática clínica, duas semanas após o início do tratamento com Humira.

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

Idosos

Não é necessário efetuar ajustes posológicos.

Compromisso renal e/ou hepático

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

População pediátrica

Artrite idiopática juvenil

Artrite idiopática juvenil poliarticular dos 2 aos 12 anos de idade

A dose recomendada de Humira para doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idade entre os 2 e os 12 anos, é de 24 mg/ m2 de área de superfície corporal até uma dose máxima única de

20 mg de adalimumab (em doentes entre os 2 e menos de 4 anos de idade) e até uma dose máxima única de 40 mg de adalimumab (em doentes entre os 4 e os 12 anos de idade) administrada em semanas alternadas, por injeção subcutânea. O volume de injeção é selecionado com base na altura e peso dos doentes. Está disponível frasco para injetáveis de 40 mg/0,8 ml para uso pediátrico, para doentes que necessitem de uma administração completa inferior à dose de 40 mg. Para informação específica sobre a posologia em doentes entre os 2 e os 12 anos de idade, consultar o Resumo das Características do Medicamento do Humira 40 mg/0,8 ml solução injetável para uso pediátrico.

Artrite idiopática juvenil poliarticular a partir dos 13 anos de idade

Para doentes a partir dos 13 anos de idade, a dose de 40 mg é administrada em semanas alternadas independentemente da área de superfície corporal.

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

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

Artrite relacionada com entesite

A dose de Humira recomendada para doentes com artrite relacionada com entesite, a partir dos 6 anos de idade, é de 24 mg/ m^2 de área de superfície corporal até uma dose máxima única de 40 mg de adalimumab administrada em semanas alternadas, por injeção subcutânea. O volume de injeção é selecionado com base na altura e peso dos doentes. Está disponível frasco para injetáveis de 40 mg/0,8 ml para uso pediátrico, para doentes que necessitem de uma administração completa inferior à dose de 40 mg. Para informação específica sobre a posologia em doentes pediátricos, consultar o Resumo das Características do Medicamento do Humira 40 mg/0,8 ml solução injetável para uso pediátrico.

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

Psoríase pediátrica em placas

A dose recomendada de Humira é de 0,8 mg/Kg de peso corporal (até um máximo de 40 mg por dose), administrada por injeção subcutânea, uma vez por semana nas duas doses iniciais, e a partir daí em semanas alternadas. Uma terapêutica continuada para além das 16 semanas deve ser cuidadosamente reconsiderada nos doentes que não apresentarem resposta terapêutica dentro deste período de tempo.

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

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

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

O volume de injeção é selecionado com base no peso dos doentes. Está disponível frasco para injetáveis de 40 mg/0,8 ml para uso pediátrico, para doentes que necessitem de uma administração completa inferior à dose de 40 mg. Para informação específica sobre a posologia em doentes pediátricos, consultar o Resumo das Características do Medicamento do Humira 40 mg/0,8 ml solução injetável para uso pediátrico.

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

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

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

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

Durante o tratamento com Humira, pode manter-se o tratamento com os antibióticos, se necessário. Recomenda-se que o doente use um anti-séptico tópico de lavagem nas lesões de HS, numa base diária, durante o tratamento com Humira.

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

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

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

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

Doença de Crohn pediátrica

Doentes com doença de Crohn pediátrica < 40 kg:

A dose de indução recomendada de Humira em doentes pediátricos com doença de Crohn ativa moderada a grave é de 40 mg na Semana 0, seguida de 20 mg na Semana 2. No caso de haver necessidade de uma resposta mais rápida à terapêutica, pode ser usada a dose de 80 mg na Semana 0 (esta dose pode ser administrada em duas injeções num dia), 40 mg na Semana 2, sendo que o risco de acontecimentos adversos pode ser superior com o uso de uma dose de indução maior.

Após o tratamento de indução, a dose recomendada é de 20 mg em semanas alternadas por injeção subcutânea. Alguns doentes que apresentarem resposta terapêutica insuficiente, podem beneficiar de um aumento da frequência da dose para 20 mg de Humira todas as semanas.

Doentes com doença de Crohn pediátrica ≥ 40 kg:

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

Após o tratamento de indução, a dose recomendada é de 40 mg em semanas alternadas por injeção subcutânea. Alguns doentes que apresentarem resposta terapêutica insuficiente, podem beneficiar de um aumento da frequência da dose para 40 mg de Humira todas as semanas.

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

Não existe utilização relevante de Humira em crianças com menos de 6 anos, para estaindicação.

Colite ulcerosa pediátrica

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

Artrite psoriática e espondilartrite axial incluindo espondilite anquilosante

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

Uveíte pediátrica

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

Modo de administração

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

Está disponível frasco para uso pediátrico de 40 mg, para doentes que necessitam de administrar uma dose inferior a uma dose completa de 40 mg.

4.3 Contraindicações

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

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Infeções

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

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

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

infeção. Os médicos devem ter precaução quando consideram o uso de Humira em doentes com história de infeção recorrente ou com condições subjacentes suscetíveis de os predispor a infeções, incluindo o uso concomitante de medicação imunossupressora.

Infeções graves

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

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

Tuberculose

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Outras infeções oportunistas

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

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

Reativação da hepatite B

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

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

Efeitos neurológicos

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

Reações alérgicas

No decurso dos ensaios clínicos foram raras as reações alérgicas graves associadas a Humira. No decurso dos ensaios clínicos foram pouco frequentes os casos de reações alérgicas não graves associadas a Humira. Foram notificados casos de reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, associadas à administração de Humira. Caso se verifique uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave, deve suspender-se imediatamente a administração de Humira e instituir-se uma terapêutica apropriada.

Imunossupressão

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

Doenças linfoproliferativas e neoplasias

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

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

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

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

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

Num ensaio clínico exploratório realizado para avaliar o uso de um outro antagonista-TNF, infliximab, em doentes com doença pulmonar crónica obstrutiva (DPCO) moderada a grave, foram notificadas mais doenças malignas, principalmente nos pulmões ou, cabeça e pescoço, no grupo de doentes tratados com infliximab do que no grupo controlo de doentes. Todos os doentes tinham antecedentes de tabagismo intenso. Assim, devem ser tomadas precauções quando for usado um anti-TNF em doentes com DPCO, bem como em doentes com risco aumentado de doenças malignas devido a tabagismo intenso.

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

Reações hematológicas

Foram notificados casos raros de pancitopenia incluindo anemia aplástica com antagonistas TNF. Acontecimentos adversos do sistema hematológico incluindo citopenia clinicamente significativa (p.e.

trombocitopenia, leucopenia) foram notificados com Humira. Todos os doentes devem ser aconselhados a consultar de imediato o médico caso desenvolvam sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas (p.e. febre persistente, equimose, hemorragia, palidez) durante a terapêutica com Humira. A descontinuação da terapêutica com Humira deverá ser considerada em doentes com anomalias hematológicas significativas confirmadas.

Vacinação

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

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

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

Insuficiência cardíaca congestiva

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

Processos autoimunes

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

Administração concomitante de biológicos–DMARDS ou antagonistas-TNF

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

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

Cirurgia

A experiência existente, em termos de segurança de intervenções cirúrgicas em doentes tratados com Humira, é limitada. A semivida longa de adalimumab deve ser tida em consideração se for planeada uma intervenção cirúrgica. O doente que requeira cirurgia durante o tratamento com Humira deve ser

cuidadosamente monitorizado para infeções, e devem ser tomadas ações apropriadas. A experiência que existe, em termos de segurança em doentes submetidos a artroplastia durante o tratamento com Humira, é limitada.

Obstrução do intestino delgado

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

Idosos

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

População pediátrica

Ver Vacinação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil/Métodos contracetivos masculinos e femininos

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

Gravidez

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

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

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

O adalimumab pode atravessar a placenta para o soro das crianças nascidas de mulheres tratadas com adalimumab durante a gravidez. Por conseguinte, estas crianças podem ter um risco aumentado de

infeção. Não se recomenda a administração de vacinas vivas a crianças com exposição intrauterina ao adalimumab durante, 5 meses após a última injeção de adalimumab da mãe durante a gravidez.

Amamentação

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

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

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

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

População pediátrica

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos

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

Tabela de reações adversas

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

Tabela 1
Efeitos indesejáveis

Classes de sistema de órgãos	**Frequência**	**Reações adversas**
Infeções e infestações *	Muito frequentes	infeções do trato respiratório (incluindo infeção do trato respiratório superior e inferior, pneumonia, sinusite, faringite, nasofaringite e pneumonia a herpes viral)
	Frequentes	infeções sistémicas (incluindo sepsia, candidíase e influenza), infeções intestinais (incluindo gastroenterite viral), infeções da pele e tecidos moles (incluindo paroníquia, celulite, impetigo, fasciite necrosante e herpes zoster), infeções auriculares, infeções orais (incluindo herpes simplex, herpes oral e infeções odontológicas), infeções no sistema reprodutor (incluindo infeção micótica vulvovaginal), infeções do trato urinário (incluindo pielonefrite), infeções fúngicas, infeções articulares
	Pouco frequentes	infeções neurológicas (incluindo meningite viral), infeções oportunistas e tuberculose (incluindo coccidioidomicose, histoplasmose e infeção a complexo mycobacterium avium), infeções bacterianas, infeções oculares, diverticulite[1)]

Classes de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)*	Frequentes	cancro de pele excluindo melanoma (incluindo carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas), neoplasias benignas
	Pouco frequentes	linfoma**, neoplasias dos órgãos sólidos (incluindo cancro da mama, neoplasias do pulmão e tiroide), melanoma**
	Raros	leucemia[1)]
	Desconhecido	linfoma hepatoesplénico de células T[1)], carcinoma das células de Merkel (carcinoma neuroendócrino da pele)[1)]
Doenças do sangue e do sistema linfático *	Muito frequentes	leucopenia (incluindo neutropenia e agranulocitose), anemia
	Frequentes	leucocitose, trombocitopenia
	Pouco frequentes	púrpura trombocitopenica idiopática
	Raros	pancitopenia
Doenças do sistema imunitário *	Frequentes	hipersensibilidade, alergias (incluindo alergia sazonal)
	Pouco frequentes	sarcoidose[1)] vasculite
	Raros	anafilaxia[1)]
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	aumento dos lípidos
	Frequentes	hipocaliemia, aumento do ácido úrico, nível de sódio anormal, hipocalcemia, hiperglicemia, hipofosfatemia, nível de potássio aumentado, desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	alterações de humor (incluindo depressão), ansiedade, insónia

Classes de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sistema nervoso *	Muito frequentes	cefaleias
	Frequentes	parestesias (incluindo hipoastesia), enxaqueca, compressão da raiz nervosa
	Pouco frequentes	acidente cerebrovascular[1)], tremor, neuropatia
	Raros	esclerose múltipla, perturbações desmielilizantes (ex. neurite ótica, síndrome de Guillain-Barré)[1)]
Afeções oculares	Frequentes	alterações da visão, conjuntivite, blefarite, inchaço dos olhos
	Pouco frequentes	diplopia
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	vertigem
	Pouco frequentes	surdez, zumbido
Cardiopatias *	Frequentes	taquicardia
	Pouco frequentes	enfarte do miocárdio[1)], arritmia, insuficiência cardíaca congestiva
	Raros	paragem cardíaca
Vasculopatias	Frequentes	hipertensão, vasodilatação, hematoma
	Pouco frequentes	aneurisma da aorta, oclusão vascular arterial, tromboflebite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino *	Frequentes	asma, dispneia, tosse
	Pouco frequentes	embolismo pulmonar[1)], doença pulmonar intersticial, doença pulmonar crónica obstrutiva, pneumonite, derrame pleural[1)]
	Raros	fibrose pulmonar[1)]

Classes de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	dor abdominal, náuseas e vómitos
	Frequentes	hemorragia gastrointestinal, dispepsia, doença de refluxo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Pouco frequentes	pancreatite, disfagia, edema da face
	Raros	perfuração intestinal[1)]
Afeções hepatobiliares *	Muito frequentes	aumento de enzimas hepáticas
	Pouco frequentes	colecistite e colelitíase, esteatose hepática, aumento de bilirrubina
	Raros	hepatite, reativação da hepatite B[1)], hepatite autoimune[1)]
	Desconhecido	insuficiência hepática[1)]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	erupção cutânea (incluindo erupção esfoliativa)
	Frequentes	início ou agravamento da psoríase (incluindo psoríase pustular palmoplantar)[1)], urticária, equimoses (incluindo púrpura), dermatite (incluindo eczema), onicoclase, hiperidrose, alópecia[1)], prurido
	Pouco frequentes	suores noturnos, escara
	Raros	eritema multiforme[1)], síndrome de Stevens-Johnson[1)], angioedema[1)], vasculite cutânea[1)]
	Desconhecido	agravamento dos sintomas de dermatomiosite[1)]

Classes de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	dor musculoesquelética
	Frequentes	espasmo muscular (incluindo nível sérico de creatinafosfoquinase aumentado)
	Pouco frequentes	rabdomiólise, lúpus eritematoso sistémico
	Raros	síndrome tipo lúpus[1)]
Doenças renais e urinárias	Frequentes	compromisso renal, hematúria
	Pouco frequentes	noctúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	disfunção eréctil
Perturbações gerais e alterações no local de administração *	Muito frequentes	reação no local da injeção (incluindo eritema no local de injeção)
	Frequentes	dor torácica, edema, febre[1)]
	Pouco frequentes	inflamação
Exames complementares de diagnóstico*	Frequentes	alterações da coagulação e hemorragia (incluindo tempo de tromboplastina parcial ativada aumentada), teste positivo de autoanticorpos (incluindo anticorpos contra a dupla cadeia de DNA), nível de dehidrogenase láctica aumentado
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	alteração de cicatrização

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

Hidradenite supurativa

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

Uveíte

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local da injeção

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

Infeções

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

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

Em estudos controlados e de fase aberta em adultos e crianças com Humira, foram notificadas infeções graves (incluindo infeções fatais, as quais ocorreram raramente), que incluíram casos de tuberculose (incluindo localizações miliares e extrapulmonares) e infeções oportunistas invasivas (p.e. histoplasmose disseminada ou extrapulmonar, blastomicose, coccidioidomicose, pneumocistose, candidíase, aspergilose e listeriose). A maioria dos casos de tuberculose ocorreu nos primeiros oito meses após o início do tratamento e pode refletir em agravamento de doença latente.

Neoplasias e doenças linfoproliferativas

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

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

Quando associados estes ensaios controlados com os estudos de extensão de fase aberta a decorrerem e completados, com uma média de duração de aproximadamente 3,3 anos incluindo 6.427 doentes e mais de 26.439 doentes/ano de terapêutica, a taxa observada de neoplasias, para além de linfomas e neoplasias cutâneas não melanomas é de aproximadamente 8,5 por 1.000 doentes/ano. Esta taxa total de neoplasias em doentes tratados com Humira foi semelhante à esperada para a idade, sexo, raça da população geral. A taxa observada de neoplasias cutâneas não melanomas é de aproximadamente 9,6

por 1.000 doentes/ano, e a taxa observada de linfomas é de aproximadamente 1,3 por 1.000 doentes/ano.

Na experiência pós comercialização desde janeiro de 2003 a dezembro 2010, predominantemente em doentes com artrite reumatoide, a taxa notificada de neoplasias é de aproximadamente de 2,7 por 1.000 doentes/ano. As taxas notificadas de neoplasias cutâneas não melanomas e linfomas são de aproximadamente 0,2 e 0,3 por 1000 doentes/ano em tratamento, respetivamente (ver secção 4.4).

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

Autoanticorpos

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

Efeitos hepatobiliares

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

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

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

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

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

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

Nos ensaios clínicos controlados de Humira (doses iniciais de 80 mg na Semana 0, seguida de 40 mg em semanas alternadas a partir da Semana 1), em doentes com uveíte, durante 80 semanas, com uma exposição média de 166,5 dias e 105,0 dias em doentes tratados com Humira e doentes tratados com

controlo, respetivamente, os aumentos de ALT ≥ 3 LNS ocorreram em 2,4 % dos doentes tratados com Humira e 2,4 % dos doentes tratados com controlo.

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

Administração concomitante com azatioprina/6-mercaptopurina

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

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

Eficácia e segurança clínicas

Artrite reumatoide

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

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

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

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

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

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

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

O parâmetro de avaliação final primário dos estudos AR I, II e III e o parâmetro de avaliação final secundário do Estudo AR IV consistiam na percentagem de doentes que atingia uma resposta ACR 20 na Semana 24 ou 26. O parâmetro de avaliação final primário do estudo AR V consistiu na percentagem de doentes que atingia uma resposta ACR 50 na Semana 52. Os estudos AR III e V tinham um parâmetro de avaliação final primária adicional na semana 52, nomeadamente atraso na progressão da doença (avaliado por radiografia). O estudo AR III tinha também um parâmetro de avaliação de alterações na qualidade de vida. O parâmetro de avaliação final primário dos estudos AR VI e VII consistiu na dor no local de injeção imediatamente após a injeção conforme avaliação da Escala VAS de 0-10 cm.

Resposta ACR

A percentagem de doentes tratados com Humira que atingiram respostas ACR 20, 50 e 70 foi consistente em todos os estudos AR I, II e III. Na Tabela 2, apresenta-se um resumo dos resultados obtidos com a dose de 40 mg administrada em semanas alternadas.

Tabela 2
Respostas ACR nos Ensaios Controlados com Placebo
(Percentagem de Doentes)

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

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

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

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

70. Dos 207 doentes, 81 doentes continuaram com Humira 40 mg, em semanas alternadas, durante 10 anos. Entre estes, 64 doentes (79,0%) obtiveram uma resposta ACR 20; 56 doentes (69,1 %) obtiveram uma resposta ACR 50; e 43 doentes (53,1 %) obtiveram uma resposta ACR 70.

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

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

No estudo AR V em doentes com artrite reumatoide precoce não tratados previamente com metotrexato, a associação terapêutica Humira e metotrexato originou respostas ACR mais rápidas e significativamente superiores do que metotrexato e Humira em monoterapia na Semana 52, sendo as respostas mantidas até à Semana 104 (ver Tabela 3).

Tabela 3
Respostas ACR no Estudo AR V
(percentagem de doentes)

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

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

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

Na Semana 52, 42,9 % dos doentes tratados com a associação terapêutica Humira/metotrexato atingiram remissão clínica (DAS 28 (PCR) < 2,6) comparativamente com 20,6 % dos doentes tratados com metotrexato em monoterapia e 23,4 % dos doentes tratados com Humira em monoterapia. Em doentes recentemente diagnosticados com artrite reumatoide moderada a grave, a associação terapêutica Humira/metotrexato foi clinicamente e estatisticamente superior para o metotrexato ($p < 0,001$) e Humira em monoterapia ($p < 0,001$) originando uma redução da atividade da doença. A resposta foi similar nos dois braços de monoterapia ($p = 0,447$). Dos 342 doentes incluídos na extensão de fase aberta do estudo, originalmente aleatorizados com Humira em monoterapia ou associação terapêutica Humira/metotrexato, 171 doentes completaram 10 anos de tratamento com Humira. Entre estes, 109 doentes (63,7%) apresentaram remissão aos 10 anos.

Resposta radiológica

No estudo AR III, em que os doentes tratados com Humira tinham uma duração média de artrite reumatoide de aproximadamente 11 anos, a lesão estrutural articular foi avaliada radiologicamente e expressa como alteração na Escala Total de Sharp (TSS) modificada e respetivos componentes, escala de erosão e escala do estreitamento do espaço articular. Doentes tratados com Humira/metotrexato demonstraram uma progressão radiológica significativamente menor do que os doentes tratados apenas com metotrexato aos 6 e 12 meses (ver Tabela 4).

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

Tabela 4
Alteração Média Radiológica durante 12 meses no Estudo AR III

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

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

No Estudo AR V, a lesão estrutural articular foi avaliada radiologicamente e expressa como alteração na Escala Total de Sharp modificada (ver Tabela 5).

Tabela 5
Alteração Média Radiológica durante a Semana 52 no Estudo AR V

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

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

[c] valores-p comparativos emparelhados de Humira e metotrexato em monoterapias usando o teste de Mann-Whitney U.

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

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

Qualidade de vida e função física

A qualidade de vida relacionada com a saúde e a função física foram avaliadas utilizando o índice de incapacidade do Questionário de Avaliação da Saúde (HAQ - *Health Assessment Questionnaire*) nos quatro ensaios originais bem controlados e adequados; no Estudo AR III, este índice correspondeu a um parâmetro de avaliação final primário pré-especificado na Semana 52. Todas as doses/regimes posológicos de Humira utilizados nos quatro estudos associaram-se a melhorias do índice de incapacidade do HAQ desde o início do estudo até ao Mês 6, superiores às registadas com placebo, sendo a diferença estatisticamente significativa; no Estudo AR III, foram comprovadas as mesmas melhorias na Semana 52. Os resultados do *Short Form Health Survey* (SF 36) relativos a todas as doses/regimes posológicos de Humira nos quatro estudos confirmam esta informação, sendo as diferenças nas pontuações do resumo dos componentes físicos (PCS) bem como nas pontuações atribuídas à dor e domínio da vitalidade estatisticamente significativas com a dose de 40 mg administrada em semanas alternadas. Observou-se uma redução estatisticamente significativa da fadiga, determinada com base numa avaliação funcional das pontuações atribuídas à terapêutica da doença crónica (FACIT) nos três estudos em que este parâmetro foi avaliado (estudos AR I, III, IV).

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

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

Dor no local da injeção

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

Artrite idiopática juvenil (AIJ)

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

A segurança e eficácia do Humira foi avaliada em dois estudos (AIJp I e II) em crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular ativa ou curso poliarticular, que apresentavam vários tipos de início de

AIJ (mais frequentemente poliartrite com fator reumatoide negativo ou positivo e oligoartrite estendida.

AIJp I

A segurança e eficácia de Humira foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, paralelo, em 171 crianças (4-17 anos de idade) com AIJ poliarticular. Na fase aberta de introdução (OL LI) os doentes foram distribuídos por dois grupos, tratados com MTX (metotrexato) e não tratados com MTX. Os doentes que se encontravam no grupo dos não tratados com MTX eram doentes sem terapêutica com MTX ou que haviam abandonado o MTX pelo menos duas semanas antes da administração do medicamento em estudo. Os doentes permaneceram com doses estáveis de AINEs e ou prednisona (≤ 0,2 mg/kg/dia ou 10 mg/dia no máximo). Na fase OL LI todos os doentes receberam 24 mg/m^2 até um máximo de 40 mg de Humira, em semanas alternadas, durante 16 semanas. A distribuição dos doentes por idade e a dose mínima, média e máxima recebida durante a fase OL LI são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6
Distribuição dos doentes por idade e dose de adalimumab recebida durante a fase OL LI

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

Os doentes com uma resposta Pediátrica ACR 30 à Semana 16 foram elegíveis para aleatorização na fase duplamente cego (DB) e receberam 24 mg/m^2 de Humira até um máximo de 40 mg, ou placebo, em semanas alternadas, por mais 32 semanas ou até agravamento da doença. Os critérios de agravamento da doença foram definidos como um agravamento ≥ 30 % na avaliação basal em ≥ 3 de 6 critérios principais do ACR pediátrico, ≥ 2 articulações ativas e melhoria > 30 % em não mais de 1 em 6 critérios. Após 32 semanas ou em caso de agravamento da doença, os doentes eram elegíveis para participação na extensão da fase aberta.

Tabela 7
Respostas pediátricas ACR 30 no estudo AIJ

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

[a] Respostas Ped ACR 30/50/70 à Semana 48 significativamente superiores às observadas nos doentes tratados com placebo
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

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

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

AIJp II

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

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

Artrite relacionada com entesite

A segurança e eficácia de Humira foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, em 46 doentes pediátricos (entre os 6 e os 17 anos de idade) com artrite relacionada com entesite moderada. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receberem 24 mg/m^2 de área de superfície corporal (BSA) de Humira até uma dose máxima de 40 mg, ou placebo, em semanas alternadas, durante 12 semanas. O período em dupla-ocultação é seguido de um período aberto (OL), durante o qual os doentes receberam 24 mg/m^2 de área de superfície corporal BSA de Humira até uma dose máxima de 40 mg, em semanas alternadas, por via subcutânea, adicionalmente até um máximo de 192 semanas. O objetivo primário foi a variação percentual, da avaliação inicial à Semana 12, do número de articulações ativas com artrite (tumefação não devido a deformidade ou articulações com limitação de movimento além de dor e / ou dor à palpação, a qual foi conseguida com uma diminuição percentual média de -62,6% (variação percentual média -88,9%) no grupo de doentes que receberam Humira, comparativamente com -11,6% (variação percentual média -50%) no grupo de doentes tratados com placebo. A melhoria no número de articulações ativas com artrite foi mantida durante o período aberto (OL) até à Semana 52 do estudo. Embora sem significância estatística, a maioria dos doentes demonstraram melhoria clínica nos objetivos secundários, tais como número com locais de entesite, contagem de articulações dolorosas (TJC), contagem de articulações tumefactas (SJC), respostas Pediátricas ACR 50, e respostas Pediátricas ACR 70.

Espondilartrite axial

Espondilite anquilosante (EA)

Humira 40 mg em semanas alternadas foi avaliado em dois estudos aleatórios, em dupla ocultação, controlados com placebo durante 24 semanas em 393 doentes com espondilite anquilosante (EA) ativa (valores médios basais da atividade da doença [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] foi 6.3 em todos os grupos) que apresentaram uma resposta inadequada à terapêutica convencional. Setenta e nove doentes (20,1 %) foram tratados concomitantemente com medicamentos

antirreumatismais modificadores da doença e 37 doentes (9,4 %) com glucocorticoides. Após o período de dupla ocultação, seguiu-se um período de fase aberta durante o qual os doentes receberam Humira 40 mg por via subcutânea, em semanas alternadas, por mais 28 semanas. Os doentes (n = 215, 54,7 %) que não atingiram ASAS 20 nas Semanas 12, ou 16 ou 20 receberam 40 mg de adalimumab por via subcutânea em semanas alternadas em resgate precoce de fase aberta e foram considerados subsequentemente como não respondedores na análise estatística de dupla ocultação.

No estudo mais amplo EA I, envolvendo 315 doentes, os resultados mostraram uma melhoria estatisticamente significativa dos sinais e sintomas da espondilite anquilosante em doentes tratados com Humira comparativamente com os doentes tratados com placebo. Observou-se uma primeira resposta significativa na Semana 2 que se manteve durante as 24 semanas (Tabela 8).

Tabela 8
Resultados de Eficácia num Estudo Controlado com Placebo na Espondilite Anquilosante - Estudo I
Redução de Sinais e Sintomas

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

***,** Estatisticamente significativa p < 0.001, < 0.01 para todas as comparações entre Humira e placebo nas Semanas 2, 12 e 24
[a] Avaliação da Espondilite Anquilosante
[b] *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

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

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

Espondilartrite axial sem evidência radiográfica de EA

Humira 40 mg em semanas alternadas foi avaliado num estudo randomizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, durante 12 semanas em doentes com espondilartrite axial ativa não-radiográfica (os valores médios basais da atividade da doença [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] foram 6,4 nos doentes tratados com Humira e 6,5 nos doentes que receberam placebo), que tiveram uma resposta inadequada, ou uma intolerância a ≥ 1 AINEs, ou uma contraindicação aos AINEs.

Trinta e três doentes (18 %) foram tratados concomitantemente com medicamentos antireumatismais modificadores da doença e 146 (79 %) com AINEs aquando da avaliação basal. Após o período de dupla-ocultação, seguiu-se um período de fase aberta durante o qual os doentes receberam Humira 40 mg por via subcutânea, em semanas alternadas, por mais 144 semanas. Os resultados na semana 12, mostraram uma melhoria estatisticamente significativa dos sinais e sintomas da espondilartrite axial ativa não radiográfica em doentes tratados com Humira, comparativamente com doentes tratados com placebo (Tabela 9).

Tabela 9
Resultados de Eficácia num Estudo Controlado com Placebo na Espondilartrite Axial

Dupla-Ocultação **Resposta na Semana 12**	**Placebo** **N=94**	**Humira** **N=91**
ASAS[a] 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS Remissão Parcial	5%	16%*
BASDAI[b] 50	15%	35%**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
ASDAS Doença Inativa	4%	24%***
PCR-as[d,f,g]	-0,3	-4,7***
SPARCC[h] MRN Articulações sacroíliacas[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC MRN Coluna Vertebral[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] ASAS = *Assessment of Spondyloarthritis International Society*
[b] *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*
[c] *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*
[d] valores médios da avaliação inicial
[e] n=91 placebo e n=87 Humira
[f] Proteína C Reativa de alta sensibilidade (mg/L)
[g] n=73 placebo e n=70 Humira
[h] *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*
[i] n=84 placebo e Humira
[j] n=82 placebo e n=85 Humira
***, **, * Estatisticamente significativa p < 0,001, < 0,01, e < 0,05, respetivamente, para todas as comparações entre Humira e placebo

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

Inibição da inflamação

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

Qualidade de vida e função física

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

Artrite psoriática

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

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

Tabela 10
Respostas ACR nos Ensaios controlados com Placebo em doentes com Artrite Psoriática (Percentagem de doentes)

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

*** p < 0,001 para todas as comparações entre Humira e placebo
* p < 0,05 para todas as comparações entre Humira e placebo
N/A não aplicável

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

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

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

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

Psoríase

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

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

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

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

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

Tabela 11
Estudo I na Psoríase (REVEAL)
Resultados de Eficácia às 16 Semanas

	Placebo N=398 n (%)	**Humira 40 mg em semanas alternadas N=814 N (%)**
≥PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: Limpo/mínimo	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] Percentagem de doentes que atingiram uma resposta PASI75 calculada como uma taxa ajustada [b] p<0,001, Humira vs. Placebo		

Tabela 12
Estudo II na Psoríase (CHAMPION)
Resultados de Eficácia às 16 Semanas

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

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

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

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

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

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

O Estudo III na Psoríase (REACH) comparou a eficácia e a segurança de Humira *versus* placebo em 72 doentes com psoríase crónica em placas moderada a grave e psoríase palmar e/ou plantar. Os doentes receberam Humira numa dose inicial de 80 mg, seguida de 40 mg em semanas alternadas (uma semana após a dose inicial) ou placebo, durante 16 semanas. Na semana 16, os doentes que receberam Humira apresentaram uma resposta de PGA "limpo" ou "quase limpo" nas mãos e/ou pés numa proporção superior, estatisticamente significativa, quando comparado com os doentes que receberam placebo (30,6 % versus 4,3 %, respetivamente [P=0,014]).

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

Tabela 13

Tabela 13: Estudo IV na Psoríase Resultados de Eficácia às 16, 26 e 52 Semanas

Objetivo	Semana 16 Controlado por Placebo		Semana 26 Controlado por Placebo		Semana 52 Fase aberta
	Placebo N=108	Humira 40 mg em semanas alternadas N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg em semanas alternadas N=109	Humira 40 mg em semanas alternadas N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F limpo/mínimo e ≥2-índice de melhoria (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Alteração percentual na Avaliação Ungueal Total NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p<0.001, Humira *vs.* placebo					

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

Psoríase pediátrica em placas

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

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

Tabela 14: Resultados de Eficácia às 16 Semanas na Psoríase Pediátrica em Placas

	MTX[a] N=37	Humira 0,8 mg/kg em semanas alternadas N=38
PASI 75[b]	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: Limpo/mínimo[c]	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
[a] MTX = metotrexato [b] P=0,027, Humira 0,8 mg/kg versus MTX [c] P=0,083, Humira 0,8 mg/kg versus MTX		

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

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

Hidradenite supurativa

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

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

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

Os doentes que participaram nos estudos HS-I e HS-II foram elegíveis para participação num estudo de extensão de fase aberta, no qual Humira 40 mg foi administrado todas as semanas. Nos três estudos, os doentes usaram anti-séptico tópico de lavagem diária.

Resposta clínica

A redução de lesões inflamatórias e prevenção do agravamento de abcessos e fístulas drenantes foram avaliadas utilizando o índice *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR; pelo menos 50 % de redução na contagem do número total de abcessos e nódulos inflamatórios, sem aumento na

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

Na Semana 12, uma percentagem significativamente superior de doentes tratados com Humira versus placebo alcançaram o HiSCR. Na semana 12, no Estudo HS-II, uma percentagem significativamente superior de doentes apresentaram uma diminuição clinicamente relevante da dor na pele, relacionada com HS (ver Tabela 15). Os doentes tratados com Humira, apresentaram uma redução significativa do risco de agravamento da doença, durante as primeiras 12 semanas de tratamento.

Tabela 15: Resultados de eficácia às 12 Semanas, Estudos HS I e II

	HS Estudo I		**HS Estudo II**	
	Placebo	**Humira 40 mg Semanalmente**	**Placebo**	**Humira 40 mg Semanalmente**
Hidradenite Supurativa Resposta Clinica (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%) ***
≥30% Redução da dor na pele[b]	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (279%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%) ***

* $P < 0.05$, ***$P < 0.001$, Humira versus placebo

[a] Em todos os doentes randomizados.

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

O tratamento com Humira 40 mg todas as semanas, reduziu significativamente o risco de agravamento de abcessos e fístulas drenantes.

Nos Estudos HS-I e HS-II, nas primeiras 12 semanas, aproximadamente o dobro da percentagem de doentes do grupo do placebo, em comparação com os do grupo Humira, apresentaram agravamento de abcessos (23,0 % vs 11,4 %, respetivamente) e de fístulas drenantes (30,0 % vs 13,9 %, respetivamente).

Observaram-se melhorias significativas no grupo Humira, comparativamente ao placebo, desde o início até à Semana12, na qualidade de vida relacionada com a saúde da pele, avaliada pelo *Dermatology Life Quality Index* (DLQI; Estudos HS-I e HS-II), na satisfação global do doente com o tratamento, avaliado pelo *Treatment Satisfaction Questionnaire (*QSTM; Estudos HS-I e HS-II), e na saúde física, avaliada pela pontuação do SF-36 (Estudo HS-I).

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

Tabela 16: Re-alocação de tratamento de Humira semanal à Semana 12 - Percentagem de doentes[a] que alcançaram HiSCR[b] às Semanas 24 e 36

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

[a] Doentes com pelo menos uma resposta parcial a Humira 40 mg todas as semanas, após 12 semanas de tratamento

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

Entre os doentes que foram pelo menos respondedores parciais na Semana 12, e que receberam o tratamento com Humira todas as semanas, em contínuo, a taxa HiSCR na semana 48 foi de 64,3 %.

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

Hidradenite supurativa no adolescente

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

Doença de Crohn

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

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

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

As taxas de indução de remissão e de resposta são apresentadas na Tabela 17 – Estudo DC I e Estudo DC II.

Tabela 17
Indução da remissão e resposta clínica
(Percentagem de Doentes)

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

Todos os valores-p são comparativos emparelhados entre Humira *versus* placebo
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

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

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

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

Tabela 18
Manutenção da Remissão e Resposta Clínica
(Percentagem de Doentes)

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

* $p < 0,001$ para Humira *versus* placebo em proporções comparativas emparelhadas

** $p < 0,02$ para Humira *versus* placebo em proporções comparativas emparelhadas

[a] Dos que receberam corticosteroides no início do estudo

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

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

Qualidade de vida

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

Doença de Crohn pediátrica

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

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

Na Semana 4, os doentes foram randomizados 1:1 com base no seu peso corporal aquando da definição do regime de manutenção da Baixa Dose ou da Dose Padrão, conforme Tabela 19.

Tabela 19
Regime de manutenção

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

Resultados de eficácia

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

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

Tabela 20
Estudo de DC Pediátrica
Resposta e Remissão Clínica PCDAI

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

Tabela 21 Estudo de DC Pediátrica Descontinuação de Corticosteroides ou Imunomoduladores e Remissão das Fístulas			
	Dose Padrão 40/20 mg em semanas alternadas	**Baixa Dose 20/10 mg em semanas alternadas**	**p valor [1]**
Descontinuação de corticosteroides	**N= 33**	**N=38**	
Semana 26	84,8%	65,8%	0,066
Semana 52	69,7%	60,5%	0,420
Descontinuação de Imunomoduladores[2]	**N=60**	**N=57**	
Semana 52	30,0%	29,8%	0,983
Remissão das fístulas[3]	**N=15**	**N=21**	
Semana 26	46,7%	38,1%	0,608
Semana 52,	40,0%	23,8%	0,303

[1] p valor para comparação Dose Padrão *versus* Baixa Dose.

[2] Terapêutica imunosupressora só pode ser descontinuada durante ou após a Semana 26, a critério do investigador, se o doente alcançar o critério de resposta clínica.

[3] definida como encerramento de todas as fistulas, que estavam a drenar no inicio do estudo, em pelo menos 2 visitas consecutivas após o início do estudo.

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

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

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

Colite ulcerosa

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

No estudo UC-I, 390 doentes sem exposição prévia a antagonistas-TNF foram randomizados para receberem ou tratamento com placebo nas Semanas 0 e 2, 160 mg de Humira na Semana 0, seguida de 80 mg na Semana 2, ou 80 mg de Humira na Semana 0 seguida de 40 mg na Semana 2. Ao fim de 2 Semanas, os doentes em ambos os braços de adalimumab receberam 40 mg em semanas alternadas. A remissão clínica (definida na pontuação Mayo ≤ 2 sem subpontuação > 1) foi avaliada na Semana 8.

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

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

Os resultados da população global do estudo UC-II estão apresentados na Tabela 22.

Tabela 22
Resposta Clínica, Remissão e Cicatrização da Mucosa no Estudo UC-II
(Percentagem de Doentes)

	Placebo	**Humira 40 mg em semanas alternadas**
Semana 52	**N=246**	**N=248**
Resposta Clínica	18 %	30 %*
Remissão Clínica	9 %	17 %*
Cicatrização da Mucosa	15 %	25 %*
Remissão sem esteroides em ≥ 90 dias [a]	6 % (N=140)	13 % * (N=150)
Semana 8 e 52		
Resposta Sustentada	12 %	24 %**
Remissão Sustentada	4 %	8 %*
Cicatrização da Mucosa Sustentada	11 %	19 %*

Remissão Clínica na pontuação Mayo ≤ 2 sem subpontuação > 1;
Diminuição da resposta clínica desde a linha de base da pontuação de Mayo ≥ 3 pontos e ≥ 30 %, acompanhado de uma redução na subpontuação de hemorragia retal de ≥ 1 ou um resultado absoluto de hemorragia retal de 0 ou 1. *p< 0,05 para Humira *versus* placebo em proporções comparativas emparelhadas
**p< 0,001 para Humira *versus* placebo em proporções comparativas emparelhadas
[a] Dos que receberam corticosteroides no início do estudo

Dos doentes que demonstraram uma resposta à Semana 8, 47 % mantiveram a resposta, 29 % estavam em remissão, 41 % demonstraram cicatrização da mucosa e 20 % demonstraram remissão livre de costicosteroides durante ≥ 90 dias na Semana 52.

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

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

Taxas de hospitalização

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

Qualidade de vida

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

Uveíte

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

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

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

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

Resposta Clínica

Os resultados de ambos os estudos demonstraram uma redução estatisticamente significativa do risco de falha do tratamento em doentes tratados com Humira versus doentes que receberam placebo (Ver Tabela 23). Ambos os estudos demonstraram um efeito precoce e sustentado do Humira, na taxa de falha do tratamento versus placebo (ver Figura 1).

Tabela 23
Tempo até Falha do Tratamento nos Estudos UV I e UV II

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

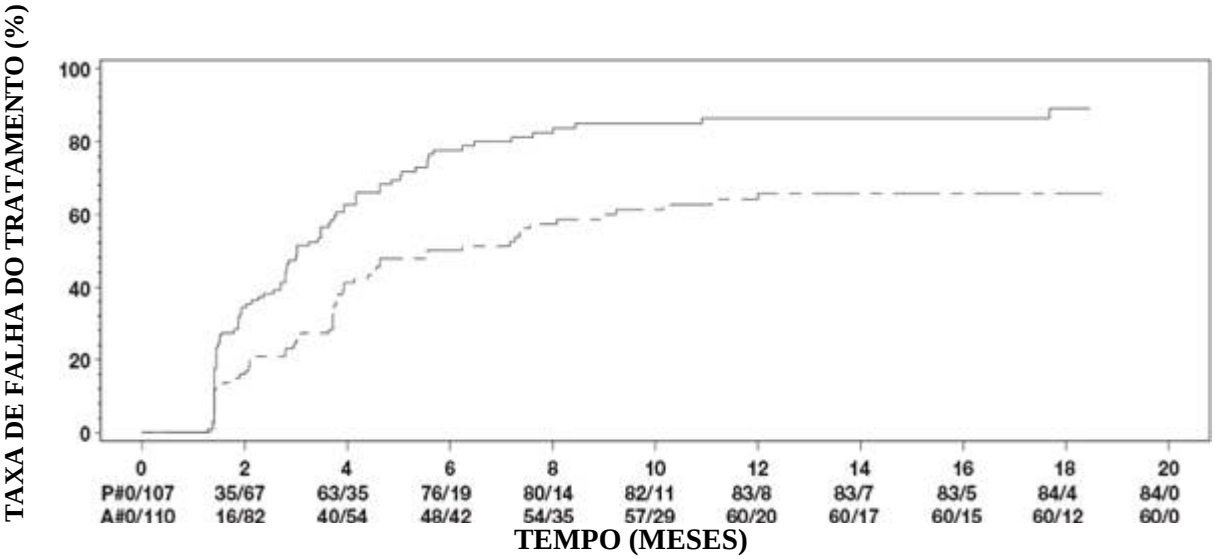
Nota: O tempo até falha do tratamento à ou após a Semana 6 (Estudo UV I), ou à ou após a Semana 2 (Estudo UV II), foi registado como evento. Os doentes que abandonaram o estudo por outras razões que não a falha de tratamento foram criticados no momento dos abandonos.

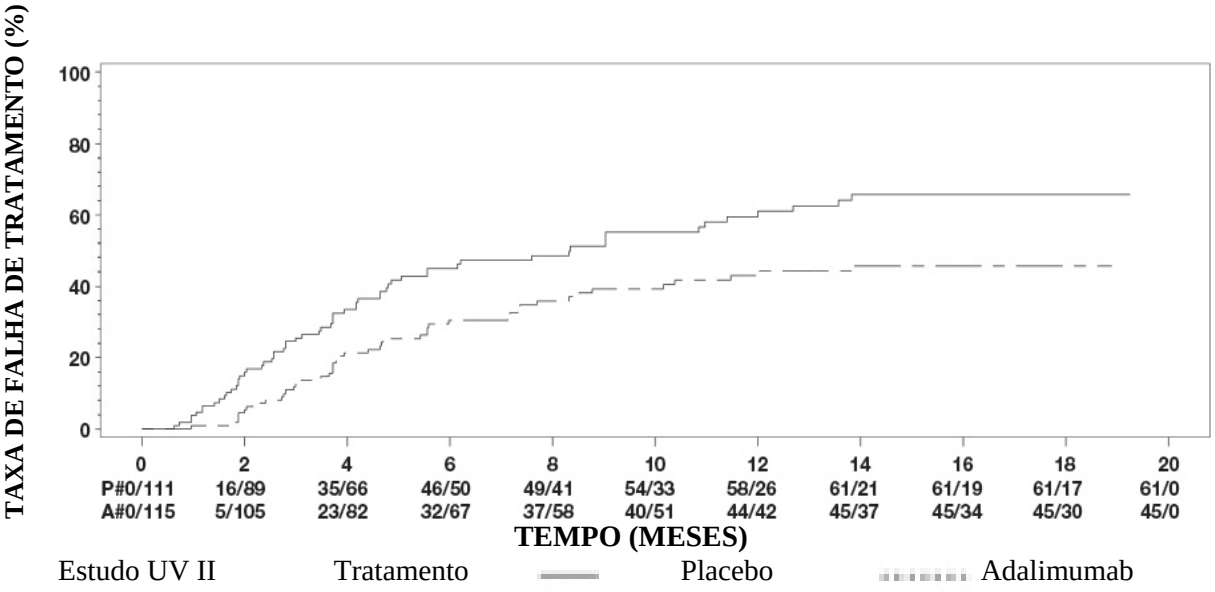
[d] TR(Taxa de Risco) de adalimumab vs placebo através da regressão de risco proporcionl com fator tratamento.

[e] 2-lados valor *P* do teste logarítmico.

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

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier resumindo o Tempo para Falha do Tratamento na ou após a Semana 6 (Estudo UV I) ou Semana 2 (Estudo UV II)





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

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

Qualidade de Vida

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

Imunogenicidade

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

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

Nos doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos, foram identificados anticorpos ao adalimumab em 15,8 % (27/171) dos doentes tratados com adalimumab. Nos doentes que não receberam metotrexato concomitante, a incidência foi de 25,6 % (22/86) (comparativamente a 5,9 % (5/85) quando adalimumab foi utilizado como terapêutica adjuvante ao metotrexato.

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

Em doentes com artrite psoriática, foram identificados anticorpos antiadalimumab em 38/376 (10 %) dos doentes tratados com adalimumab. Nos doentes não submetidos a um tratamento concomitante com metotrexato, a incidência foi de 13,5 % (24/178 doentes), comparativamente a 7 % (14 de 198 doentes) quando adalimumab foi utilizado como terapêutica adjuvante ao metotrexato.

Em doentes com espondilite anquilosante, foram identificados anticorpos antiadalimumab em 17/204 (8,3 %) dos doentes tratados com adalimumab. Nos doentes não submetidos a um tratamento concomitante com metotrexato, a incidência foi de 16/185 (8,6 %), comparativamente a 1/19 (5,3 %), quando adalimumab foi utilizado como terapêutica adjuvante ao metotrexato.

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

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

Em doentes adultos com psoríase em placas, tratados em monoterapia com adalimumab a longo prazo, que participaram no estudo de suspensão do tratamento e novo tratamento, a taxa de anticorpos ao adalimumab após o novo tratamento (11 de 482 doentes, 2,3 %) foi semelhante à taxa observada antes da suspensão (11 de 590 doentes, 1,9 %).

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

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

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

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

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

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Humira em um ou mais sub-grupos da população pediátrica na colite ulcerosa e uveíte não infecciosa, ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Em doentes pediátricos com DC moderada a grave, a dose de indução de adalimumab em fase aberta foi 160/80 mg ou 80/40 mg nas Semanas 0 e 2, respetivamente, dependendo do limiar de peso corporal de 40 kg. Na Semana 4, os doentes foram randomizados 1:1 para Dose Padrão (40/20 mg em semanas alternadas) ou Baixa Dose (20/10 mg em semanas alternadas) em grupos de tratamento de manutenção com base no peso corporal. A média (±DP) da concentração sérica de adalimumab atingida na Semana 4 foi 15,7±6,6 μg/ml para doentes ≥ 40 kg (160/80 mg) e 10,6±6.1 μg/ml para doentes < 40 kg (80/40 mg).

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

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

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

Eliminação

As análises de farmacocinética da população que incluíram dados relativos a mais de 1300 doentes com AR, revelaram uma tendência para uma maior depuração aparente de adalimumab em função do aumento do peso corporal. Após um ajustamento em relação às diferenças de peso, o sexo e a idade pareceram exercer um efeito mínimo sobre a depuração de adalimumab. Verificou-se que os níveis séricos de adalimumab (não ligado aos anticorpos antiadalimumab, AAA) eram mais baixos nos doentes com AAA mensurável.

Compromisso renal e/ou hepático

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Humira 40 mg solução injetável numa seringa pré-cheia (de vidro tipo I) com um êmbolo (borracha de bromobutilo) com sistema de proteção e uma agulha com proteção (elastómero termoplástico).

Embalagens com:

- 1 seringa pré-cheia (0,4 ml de solução estéril) com 1 compressa embebida em álcool, em blister.
- 2 seringas pré-cheias (0,4 ml de solução estéril) com 1 compressa embebida em álcool, em blister, cada.

- 4 seringas pré-cheias (0,4 ml de solução estéril) com 1 compressa embebida em álcool, em blister, cada.
- 6 seringas pré-cheias (0,4 ml de solução estéril) com 1 compressa embebida em álcool, em blister, cada

Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia
Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia para dose única para utilização do doente, contendo uma serinha pré-cheia. A seringa no interior da caneta é feita de vidro tipo I com um êmbolo rolha (borracha de bromobutilo) e uma agulha com proteção (elastómero termoplástico).

Embalagens com:
- 1 caneta pré-cheia (0,8 ml de solução estéril), com 2 compressas embebidas em álcool, em *blister*.
- 2 canetas pré-cheias (0,8 ml de solução estéril), cada uma com 1 compressa embebida em álcool, em *blister*.
- 4 canetas pré-cheias (0,8 ml de solução estéril), cada uma com 1 compressa embebida em álcool, em *blister*.
- 6 canetas pré-cheias (0,8 ml de solução estéril), cada uma com 1 compressa embebida em álcool, em *blister*.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Humira não contém conservantes. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/03/256/012
EU/1/03/256/013
EU/1/03/256/014
EU/1/03/256/015

Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia
EU/1/03/256/016
EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018
EU/1/03/256/019

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

Data da primeira autorização: 08 setembro 2003
Data da última renovação: 08 setembro 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS Á UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICÁCIA DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

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

AbbVie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
EUA

e

AbbVie Biotechnology Ltd.
Road No. 2, Km. 59.2
Barceloneta
Porto Rico 00617

e

Lonza Biologics Porriño, S.L.
A Relva s/n
36400 O Porriño
Pontevedra
Espanha

e

Lonza Biologics Tuas PTE Ltd
35 Tuas South Ave 6
Singapura 637377

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

AbbVie Biotechnology GmBH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Alemanha

e

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

Na impressão do folheto informativo do medicamento deve constar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do respetivo lote.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

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

- **Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados**

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

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS Á UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICÁCIA DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O titular da AIM deve assegurar que o programa Educacional está implementado para as indicações atualmente autorizadas. Este programa deverá assegurar que os médicos que pretendam prescrever Humira tenham conhecimento do:

- risco de infeções graves, sepsis, tuberculose e outras infeções oportunistas
- risco de insuficiência cardíaca
- risco de desmielinização do sistema nervoso central
- risco de neoplasias
- o Cartão de Segurança do Doente, deve ser entregue aos doentes que utilizam Humira

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM MÚLTIPLA DE FRASCO PARA INJETÁVEIS CONTENDO 2 CAIXAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg /0,8 ml solução para injetáveis para uso pediátrico
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, fostato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis. Consultar folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Contém 2 embalagens, cada uma para uma única injeção
Cada embalagem contém:
1 frasco para injetáveis contendo 40 mg de adalimumab para uso pediátrico
1 seringa para injetáveis esterilizada
1 agulha esterilizada
1 adaptador de frasco para injetáveis
2 compressas embedidas em álcool

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/256/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg / 0,8 ml solução injetável para uso pediátrico
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, fostato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis. Consultar folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis contém 40 mg de adalimumab para uso pediátrico
1 seringa para injetáveis esterilizada
1 agulha esterilizada
1 adaptador de frasco para injetáveis esterilizado
2 compressas embedidas em álcool

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Um frasco apenas para uma única utilização.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/256/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável (embalagem múltipla).

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável (embalagem múltipla).

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Humira 40 mg / 0,8 ml solução injetável
Via subcutânea
adalimumab

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

40 mg/0,8 ml

6. OUTRAS

Apenas para uma única utilização.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, fostato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis. Consultar folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia contém 40 mg de adalimumab
1 compressa embebida em álcool

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para uma única utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.

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

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

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

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/256/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, fostato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis. Consultar folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

2 seringas pré-cheias contendo cada uma 40 mg de adalimumab
2 compressas embebidas em álcool

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para uma única utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/256/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma seringa pré-cheia de 0,8 ml contém 40 mg de adalimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, fostato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

4 seringas pré-cheias contendo cada uma 40 mg de adalimumab
4 compressas embebidas em álcool

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para uma única utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2º C-8º C). Não congelar.

Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/256/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma seringa pré-cheia de 0,8 ml contém 40 mg de adalimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, fostato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

6 seringas pré-cheias contendo cada uma 40 mg de adalimumab
6 compressas embebidas em álcool

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para uma única utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2º C-8º C). Não congelar.

Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/256/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

TEXTO PARA O VERSO DO TABULEIRO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia
adalimumab

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Para informação de conservação, ver folheto informativo.

Apenas para uma única utilização

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DA SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Humira 40 mg solução injetável
adalimumab
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

40 mg/0,8 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia com sistema de proteção da agulha
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma seringa pré-cheia de 0,8 ml com sistema de proteção contém 40 mg de adalimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, fostato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia contém 40 mg de adalimumab
1 compressa embebida em álcool

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para uma única utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2º C-8º C). Não congelar.

Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/256/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

TEXTO PARA O VERSO DO TABULEIRO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia com sistema de proteção da agulha
adalimumab

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Para informação de conservação, ver folheto informativo.

Apenas para uma única utilização

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DA SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Humira 40 mg solução injetável
adalimumab
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

40 mg/0,8 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma caneta pré-cheia de 0,8 ml contém 40 mg de adalimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, fostato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 caneta pré-cheia contendo 40 mg de adalimumab
1 compressa embebida em álcool

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para uma única utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2º C-8º C). Não congelar.
Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/256/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma caneta pré-cheia de 0,8 ml contém 40 mg de adalimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, fostato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

2 canetas pré-cheias contendo 40 mg de adalimumab
2 compressas embebidas em álcool

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para uma única utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2º C-8º C). Não congelar.

Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/256/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO Á DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma caneta pré-cheia de 0,8 ml contém 40 mg de adalimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, fostato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

4 canetas pré-cheias contendo cada uma 40 mg de adalimumab
4 compressas embebidas em álcool

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para uma única utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2º C-8º C). Não congelar.

Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/256/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma caneta pré-cheia de 0,8 ml contém 40 mg de adalimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, fostato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

6 canetas pré-cheias contendo cada uma 40 mg de adalimumab
6 compressas embebidas em álcool

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para uma única utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2º C-8º C). Não congelar.

Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/256/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

TEXTO PARA O VERSO DO TABULEIRO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia
adalimumab

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Para informação de conservação, ver folheto informativo.

Apenas para uma única utilização

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DA CANETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Humira 40 mg solução injetável
adalimumab
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

40 mg/0,8 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR COM 1 SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 40 mg de adalimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, polissorbato 80, e água para preparações injetáveis. Consultar folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 seringa pré-cheia contém 40 mg de adalimumab
1 compressa embebida em álcool

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para uma única utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2º C-8º C). Não congelar.

Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/256/012

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR COM 2 SERINGAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 40 mg de adalimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, polissorbato 80, e água para preparações injetáveis. Consultar folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

2 seringas pré-cheias contendo cada uma 40 mg de adalimumab
2 compressas embebidas em álcool

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para uma única utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2º C-8º C). Não congelar.

Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/256/013

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR COM 4 SERINGAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 40 mg de adalimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, polissorbato 80, e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

4 seringas pré-cheias contendo cada uma 40 mg de adalimumab
4 compressas embebidas em álcool

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para uma única utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2º C-8º C). Não congelar.

Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/256/014

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma seringa pré-cheia de 0,4 ml contém 40 mg de adalimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

6 seringas pré-cheias contendo cada uma 40 mg de adalimumab
6 compressas embebidas em álcool

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para uma única utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2º C-8º C). Não congelar.

Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/256/015

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

TEXTO PARA O VERSO DO TABULEIRO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia
adalimumab

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Para informação de conservação, ver folheto informativo.

Apenas para uma única utilização

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DA SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Humira 40 mg solução injetável
adalimumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

40 mg/0,4 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma caneta pré-cheia de 0,4 ml contém 40 mg de adalimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 caneta pré-cheia contendo 40 mg de adalimumab
2 compressas embebidas em álcool

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para uma única utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2º C-8º C). Não congelar.
Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/256/016

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma caneta pré-cheia de 0,4 ml contém 40 mg de adalimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

2 canetas pré-cheias contendo 40 mg de adalimumab
2 compressas embebidas em álcool

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para uma única utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2º C-8º C). Não congelar.

Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/256/017

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO Á DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma caneta pré-cheia de 0,4 ml contém 40 mg de adalimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

4 canetas pré-cheias contendo cada uma 40 mg de adalimumab
4 compressas embebidas em álcool

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para uma única utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2º C-8º C). Não congelar.

Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/256/018

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma caneta pré-cheia de 0,4 ml contém 40 mg de adalimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

6 canetas pré-cheias contendo cada uma 40 mg de adalimumab
6 compressas embebidas em álcool

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para uma única utilização

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2º C-8º C). Não congelar.

Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/256/019

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Humira 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

TEXTO PARA O VERSO DO TABULEIRO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia
adalimumab

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Para informação de conservação, ver folheto informativo.
Apenas para uma única utilização
40 mg/0,4 ml

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DA CANETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Humira 40 mg solução injetável
adalimumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

40 mg/0,4 ml

6. OUTROS

ETIQUETA RECORDATÓRIA (a incluir na embalagem)

Humira

Com a etiqueta recordatória fornecida marcar no seu calendário a próxima dose.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Humira 40 mg / 0,8 ml solução injetável em frascos para injetáveis para uso pediátrico
adalimumab

Leia com atenção todo este folheto antes de a sua criança começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico vai dar-lhe também um Cartão de Segurança do Doente, que contém informação de segurança importante que precisa conhecer, antes e durante o tratamento da sua criança com Humira. Mantenha o Cartão de Segurança do Doente consigo ou com a sua criança.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para a sua criança. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença da sua criança.
- Se a sua criança tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, informe o médico ou farmacêutico da sua criança (ver secção 4).

O que contém este folheto:

1. O que é Humira e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Humira à sua criança
3. Como utilizar Humira
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Humira
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Humira e para que é utilizado

Humira contem adalimumab como substância ativa, um agente imunossupressor seletivo.
Humira destina-se ao tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular em crianças com idade entre os 2-17 anos, artrite relacionada com entesite em crianças entre os 6-17 anos, ao tratamento da doença de Crohn em crianças entre os 6-17 anos, psoríase em placas em crianças entre os 4-17 anos e hidradenite supurativa em adolescentes a partir dos 12 anos de idade. É um medicamento que reduz o processo de inflamação destas doenças. A substância ativa, adalimumab, é um anticorpo monoclonal humano produzido por cultura de células. Os anticorpos monoclonais são proteínas que reconhecem e se ligam a outras proteínas específicas. Adalimumab liga-se a uma proteína específica (fator de necrose tumoral ou TNFα) que está presente em níveis aumentados nas doenças inflamatórias tais como artrite idiopática juvenil poliarticular, artrite relacionada com entesite, doença de Crohn e psoríase em placas.

Artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite

A artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite são doenças inflamatórias.

Humira é usado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite. A sua criança pode ser tratada inicialmente com outros medicamentos modificadores da doença, como por exemplo o metotrexato. Se a sua criança não responder suficientemente bem a estes medicamentos, ela receberá Humira para tratar a artrite idiopática juvenil poliarticular ou artrite relacionada com entesite.

Doença de Crohn pediátrica

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do intestino.

Humira está indicado no tratamento da doença de Crohn em crianças dos 6 aos 17 anos de idade. A sua criança receberá primeiro outros medicamentos. Se a sua criança não responder de modo suficiente a esses medicamentos, receberá Humira para reduzir os sinais e sintomas da doença de Crohn.

Psoríase pediátrica em placas

A psoríase em placas é uma doença da pele que provoca manchas avermelhadas, secas e com placas na pele, coberta de escamas prateadas. Pensa-se que a psoríase pode ser causada por alterações do sistema imunitário do corpo, que provocam um aumento da produção de células epiteliais.

Humira é usado no tratamento da psoríase em placas grave em crianças e adolescentes com idades entre os 4 e os 17 anos de idade, para os quais o tratamento tópico e fototerapias não resultaram ou são inadequados.

Hidradenite supurativa no adolescente

Hidradenite supurativa (por vezes chamada hidrosadenite supurativa ou acne inversa) é uma doença inflamatória crónica da pele, muitas vezes dolorosa. Os sintomas podem incluir nódulos dolorosos (caroços) e abcessos (furúnculos) que podem libertar pus. Frequentemente afeta áreas da pele específicas, tais como a região inframamária (abaixo das mamas), axilas, coxas, virilhas e nádegas. Nas áreas afetadas, podem também surgir cicatrizes.

Humira é usado no tratamento da hidradenite supurativa em adolescentes a partir dos 12 anos de idade. Humira pode reduzir o número de nódulos e abcessos existentes, bem como a dor frequentemente associada com a doença. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Humira.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Humira à sua criança

Não utilize Humira

- Se a sua criança tem alergia ao adalimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

- Se a sua criança tem uma infeção grave, incluindo tuberculose ativa (ver “Advertências e precauções”). Deve contactar o seu médico se a criança tiver sintomas de infeção, tais como febre, feridas, sensação de cansaço, problemas dentários.

- Se a sua criança tem insuficiência cardíaca moderada ou grave. É importante que informe o seu médico se a criança tem ou se teve alterações cardíacas graves (ver “Advertências e precauções”).

Advertências e precauções

Fale com o médico ou farmacêutico da sua criança antes de utilizar Humira

- Se a sua criança tiver reações alérgicas com sintomas, tais como dificuldade em respirar, respiração ofegante, tonturas, inchaço ou pele irritada, interrompa a administração de Humira e contacte imediatamente o seu médico.

- Se a sua criança tiver uma infeção, incluindo uma infeção crónica ou localizada (por exemplo, úlcera da perna) informe o seu médico antes de iniciar o tratamento com Humira. Se tiver quaisquer dúvidas, deve contactar o seu médico.

- A sua criança pode contrair mais facilmente infeções enquanto estiver a ser tratada com Humira. Este risco pode aumentar se a função pulmonar estiver diminuída. Estas infeções podem ser

graves e incluir tuberculose, infeções causadas por vírus, fungos, parasitas ou bactérias, ou outras infeções oportunistas e sepsia que podem, em casos raros, pôr a vida em risco. Deve informar o seu médico se a criança tiver sintomas, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Humira.

- Uma vez que foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com Humira, o seu médico irá avaliar a criança para despiste de sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar a terapêutica com Humira. Esta avaliação irá incluir uma história clínica pormenorizada da sua criança e exames de despiste apropriados (por exemplo uma radiografia do tórax e um teste de tuberculina). A realização e o resultado destes exames deve ser registada no Cartão de Segurança do Doente da sua criança. É muito importante que informe o seu médico se a criança já sofreu de tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém com esta doença. A tuberculose pode vir a manifestar-se durante o tratamento com Humira, ainda que tenha efetuado tratamento de profilaxia da tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, fraqueza, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico.

- Informe o seu médico se a criança reside ou viaja em regiões nas quais as infeções fúngicas tais como histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose são endémicas.

- Informe o seu médico se a criança tem antecedentes de infeções recorrentes ou quaisquer outros problemas que aumentem o risco de infeções.

- Informe o seu médico se a criança é portadora do vírus da Hepatite B (HBV), se tem o vírus HBV ativo ou se pensa que pode estar em risco de contrair HBV. O médico da sua criança deve avaliá-la para determinar se tem HBV. Humira pode causar reativação de HBV em pessoas portadoras deste vírus. Em alguns casos raros, especialmente se a sua criança tomar outros medicamentos que suprimem o sistema imunitário, a reativação de HBV pode pôr a vida dela em risco.

- É importante informar o médico da sua criança se tiver sintomas de infeções, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários.

- Se a sua criança vai ser submetida a uma intervenção cirúrgica ou dentária, informe o seu médico que ela está a tomar Humira. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Humira.

- Se a sua criança sofre ou vier a desenvolver uma doença desmielinizante tal como esclerose múltipla, o seu médico irá decidir se ela pode utilizar ou continuar a utilizar Humira. Caso a sua criança tiver sintomas, tais como alterações na visão, fraqueza nos braços ou pernas ou dormência ou formigueiro em qualquer parte do corpo, informe imediatamente o seu médico.

- Certas vacinas podem causar infeções e não devem ser administradas em conjunto com Humira. Contacte o seu médico antes de a criança receber qualquer vacina. Recomenda-se que as crianças, antes de iniciarem o tratamento com Humira, se possível, sejam informadas sobre todas as vacinas, de acordo com o atual plano de vacinação nacional. Se utilizou Humira durante a gravidez, o seu bebé pode ter um risco superior de ter tais infeções até, aproximadamente, cinco meses após a última dose que administrou durante a gravidez. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Humira durante a sua gravidez, para que estes possam decidir quando pode ser dada qualquer vacina ao seu bebé.

- Se a sua criança sofre de insuficiência cardíaca ligeira e está a ser tratada com Humira, o estado da insuficiência cardíaca dela deve ser controlado cuidadosamente pelo seu médico. Deve informar o seu médico se a criança sofre ou já sofreu de algum problema cardíaco grave. Caso a sua criança desenvolva novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca

(por exemplo, falta de ar ou inchaço dos pés), deve contactar o seu médico imediatamente. O seu médico irá decidir se a criança pode utilizar Humira.

- Em alguns doentes o organismo pode ser incapaz de produzir células sanguíneas suficientes que ajudem o organismo da sua criança a combater infeções ou ajudem a parar hemorragias. Caso verifique febre na sua criança que se mantenha, nódoas negras ou perdas de sangue muito facilmente ou que apresente um aspeto pálido, informe imediatamente o seu médico. O seu médico pode decidir suspender o tratamento.

- Tem ocorrido em casos muito raros, certos tipos de cancro em crianças e adultos doentes tratados com Humira ou com outros antagonistas TNF. Doentes com artrite reumatoide muito grave que tenham doença prolongada, podem ter um maior risco médio de aparecimento de linfoma (tipo de cancro que afeta o sistema linfático) e leucemia (tipo de cancro que afeta o sangue e medula óssea). Se a sua criança toma Humira o risco de ter linfoma, leucemia, ou outro tipo de cancro pode aumentar. Em raras ocasiões, em doentes tratados com Humira, foi notificado um tipo de linfoma específico e grave. Alguns destes doentes foram também tratados com azatioprina ou 6-mercaptopurina. Diga ao seu médico se a sua criança estiver a tomar azatioprina ou 6-mercaptopurina com Humira. Adicionalmente, foram observados casos de neoplasias cutâneas não melanomas em doentes tratados com Humira. Se aparecerem novas lesões de pele durante ou depois do tratamento, ou se existirem alterações no aspeto de lesões existentes, informe o seu médico.

- Existem casos de cancros, para além de linfoma, em doentes com um tipo específico de doença pulmonar denominada Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) tratados com outros antagonistas TNF. Se a sua criança tem DPOC ou se fuma muito, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com um bloqueador TNF é adequado.

Crianças e adolescentes

- Vacinação: se possível, antes de iniciar Humira, a sua criança deve ter todas as vacinas atualizadas

- Não utilizar Humira em crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idade inferior a 2 anos.

Outros medicamentos e Humira

Informe o médico ou farmacêutico da sua criança se ela estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Humira pode ser utilizado em conjunto com metotrexato ou com certos medicamentos antirreumatismais modificadores da doença (sulfassalazina, hidroxicloroquina, leflunomide e preparações injetáveis de sais de ouro), corticosteroides ou medicamentos analgésicos, incluindo fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

A sua criança não deve tomar Humira com medicamentos contendo a substância ativa anakinra ou abatacept. Se tiver qualquer dúvida, por favor pergunte ao seu médico.

Humira com alimentos e bebidas

Uma vez que Humira é administrado debaixo da pele (por via subcutânea), a ingestão de alimentos e bebidas não deve afetar Humira.

Gravidez e amamentação

Não existem dados sobre os efeitos de Humira em mulheres grávidas pelo que não se recomenda a utilização de Humira durante a gravidez. A sua criança será aconselhada a evitar engravidar e utilizar

um método contracetivo adequado durante o tratamento com Humira e durante pelo menos 5 meses após o último tratamento com Humira. Se a sua criança engravidar, deve contactar o médico.

Desconhece-se se adalimumab passa para o leite humano.

Se a sua criança estiver a ser amamentada, deve interromper o aleitamento durante o tratamento e durante pelo menos 5 meses após o último tratamento com Humira. Se durante a sua gravidez utilizou Humira, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Humira durante a sua gravidez antes que o seu bebé tome qualquer vacina (para mais informação ver secção sobre vacinação).

Se pensa que a sua criança pode estar grávida ou se pretende engravidar, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico antes da sua criança usar esta terapêutica.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Humira pode ter uma pequena influência na capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas. Depois de tomar Humira podem ocorrer vertigens e alterações da visão.

3. Como utilizar Humira

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo médico ou farmacêutico da sua criança. Fale com o médico ou farmacêutico da sua criança se tiver dúvidas sobre algumas das instruções ou se tiver algumas questões.

Crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular

A dose recomendada de Humira para os doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idades entre os 2 e os 12 anos, depende da altura e do peso da criança. O seu médico irá indicar-lhe a dose correta para a sua criança.

A dose recomendada de Humira para os doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idades entre os 13 e os 17 anos, é de 40 mg em semanas alternadas.

Crianças com artrite relacionada com entesite

A dose recomendada de Humira para os doentes com artrite relacionada com entesite, com idades entre os 6 e os 17 anos, depende da altura e do peso da criança.

Crianças e adolescentes com doença de Crohn

Crianças e adolescentes com peso inferior a 40 kg:

A dose habitual inicial é de 40 mg seguida de 20 mg duas semanas após a dose inicial. Nos casos onde é necessária uma resposta mais rápida, o médico da sua criança pode prescrever uma dose inicial de 80 mg (2 injeções num dia) seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial.

Depois disso, a dose habitual é de 20 mg em semanas alternadas. Dependendo da resposta do seu filho, o médico pode aumentar a dose para 20 mg por semana.

Crianças e adolescentes com peso igual ou superior a 40 kg:

A dose habitual inicial é de 80 mg seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Nos casos onde é necessária uma resposta mais rápida, o médico da sua criança pode prescrever uma dose inicial de 160 mg (4 injeções num dia ou 2 injeções por dia em dois dias consecutivos) seguida de 80 mg duas semanas após a dose inicial.

Depois disso, a dose habitual é de 40 mg em semanas alternadas. Dependendo da resposta do seu filho, o médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana.

Estão também disponíveis, caneta e seringa pré-cheias de 40 mg, para doentes a quem seja prescrita uma dose completa de 40 mg de Humira.

Crianças ou adolescentes com psoríase

A dose recomendada de Humira para os doentes com psoríase em placas, com idades entre os 4 e os 17 anos depende do peso da criança. O seu médico irá indicar-lhe a dose correta para a sua criança.

Adolescentes com hidradenite supurativa (a partir dos 12 anos de idade, com pelo menos 30 Kg de peso)

A dose recomendada de Humira é uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Se tiver uma resposta inadequada, o seu médico pode aumentar a frequência da dose para 40 mg semanalmente.

É recomendável que use um anti-séptico de lavagem diária nas áreas afetadas.

Humira está também disponível em caneta pré-cheia de 40 mg e em seringa pré-cheia de 40 mg.

Modo e via de administração

Humira é administrado por injeção debaixo da pele (via subcutânea).

Instruções para a preparação e administração de uma injeção de Humira:

As instruções a seguir indicadas explicam como injetar Humira. Leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo. O médico ou assistente da sua criança prestar-lhe-á informações sobre a técnica de autoinjeção e a quantidade a administrar à criança. Não tente injetar a sua criança antes de estar certo de ter compreendido o modo de preparar e administrar a injeção. Após treino adequado, a injeção pode ser autoadministrada ou administrada por outra pessoa, por exemplo um familiar ou amigo.

O não cumprimento dos passos abaixo descritos, pode causar contaminação, que pode conduzir a uma infeção da sua criança.

Esta injeção não deve ser misturada com qualquer outro medicamento na mesma seringa ou frasco para injetáveis.

1) Preparação

- Certifique-se de que sabe a quantidade apropriada (volume) necessária para a administração. Se não sabe a quantidade, **PARE AQUI** e contacte o seu médico para mais instruções.

- Vai precisar de um recipiente específico para resíduos, por exemplo um recipiente para objetos cortantes ou como indicado pelo seu enfermeiro, médico ou farmacêutico. Coloque o recipiente sobre a sua superfície de trabalho.

- Lave cuidadosamente as mãos

- Retire da embalagem uma caixa, contendo uma seringa, um adaptador de frasco para injetáveis, um frasco para injetáveis, duas compressas embebidas em álcool e uma agulha. Se existir uma segunda caixa na embalagem para uma futura injeção, coloque-a de novo imediatamente no frigorífico.

- Verifique a data de validade na caixa que vai utilizar. **NÃO** utilize quaisquer dos materiais após a data indicada na caixa.

- Coloque os seguintes materiais sobre uma superfície limpa. **NÃO** os retire ainda da embalagem individual.

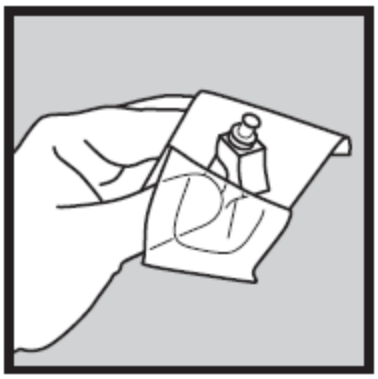
  - Uma seringa de 1 ml (1)
  - Um adaptador de frasco para injetáveis (2)
  - Um frasco para injetáveis de Humira para uso pediátrico (3)
  - Duas compressas embebidas em álcool (4)
  - Uma agulha (5)

- Humira é um líquido transparente e incolor. **NÃO** utilize se o líquido estiver turvo, com alteração de cor ou se tiver flocos ou partículas.

2) Preparação da dose de Humira para injeção

Considerações gerais: **NÃO** elimine quaisquer materiais até que a injeção esteja completa.

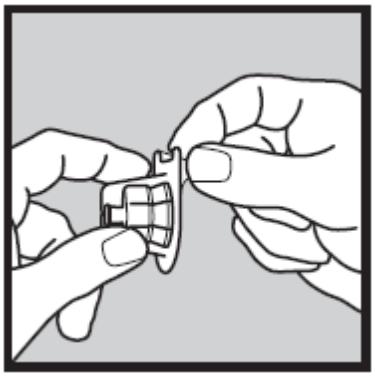
- Prepare a agulha abrindo parcialmente o invólucro a partir da extremidade mais próxima do conector amarelo da seringa. Abra o invólucro apenas o suficiente para expor o conector amarelo da seringa. Coloque o invólucro para baixo com o lado transparente voltado para cima.



- Retire a cápsula branca de plástico do frasco para injetáveis até ver a parte superior da tampa do frasco.

- Use uma das compressas embebidas em álcool para limpar a tampa do frasco para injetáveis. **NÃO** toque na tampa do frasco para injetáveis depois de limpa com a compressa embebida em álcool.

- Abra o invólucro transparente da embalagem contendo o adaptador do frasco para injetáveis mas sem retirar o adaptador.

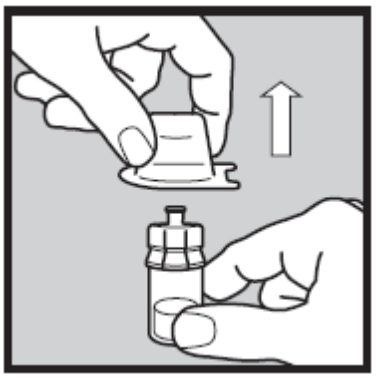


- Segure o frasco para injetáveis com a tampa voltada para cima.

- Com o adaptador do frasco para injetáveis ainda no invólucro transparente, encaixe-o na tampa do frasco empurrando-o para baixo até que o adaptador se fixe, com um clique.

- Quando tiver a certeza de que o adaptador está encaixado no frasco para injetáveis, remova o invólucro do adaptador.

- Coloque suavemente o frasco para injetáveis com o adaptador numa superfície de trabalho limpa. Tenha cuidado para o não deixar cair. **NÃO** toque no adaptador.



- Prepare a seringa abrindo parcialmente o invólucro a partir da extremidade mais próxima do êmbolo branco.

- Abra o invólucro transparente apenas o suficiente para expor o êmbolo branco, mas não retire a seringa do invólucro.

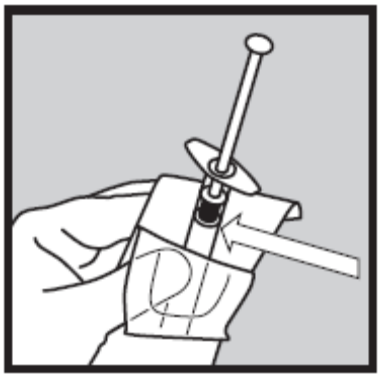
- Segure a seringa no invólucro e puxe o êmbolo branco **LENTAMENTE** para fora até 0,1 ml a mais da dose prescrita (por exemplo, se a dose prescrita for de 0,5 ml, puxe o êmbolo branco até 0,6 ml). **NUNCA** puxe para além de 0,9 ml, independentemente da dose prescrita.

- Irá estabelecer o volume para a dose prescrita mais tarde.

- **NÃO** puxe o êmbolo branco completamente para fora da seringa.

NOTA:

Se o êmbolo branco for puxado completamente para fora da seringa, rejeite a seringa e contacte o fornecedor de Humira para uma substituição. **NÃO** tente inserir novamente o êmbolo branco.

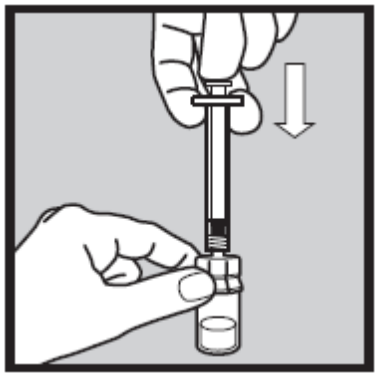


Dose + 0,1 ml

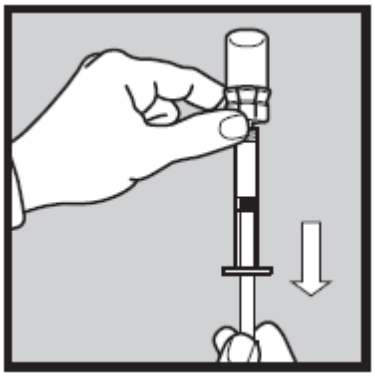
- **NÃO** utilize o êmbolo branco para retirar a seringa do invólucro. Segure a seringa pela parte graduada e retire-a do invólucro. **NÃO** poise a seringa, em qualquer altura.

- Enquanto segura com firmeza o adaptador do frasco para injetáveis, insira com uma mão a extremidade da seringa no adaptador e rode a seringa no sentido dos ponteiros do relógio, até fixar. **NÃO** aperte excessivamente.

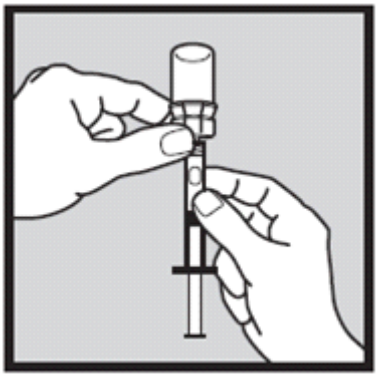
- Enquanto segura o frasco para injetáveis, empurre o êmbolo branco totalmente até abaixo. Este passo é importante para obter a dose apropriada. Mantenha o êmbolo branco nesta posição e rode o frasco para injetáveis e a seringa de cima para baixo.



- Puxe o êmbolo branco **LENTAMENTE** para fora até 0,1 ml a mais da dose prescrita. Isto é importante para obter a dose apropriada. Irá estabelecer o volume da dose prescrita na etapa 4, Preparação da Dose. Se a dose prescrita for 0,5 ml, puxe o êmbolo branco até 0,6 ml. Vai ver o medicamento líquido a entrar na seringa.



- Empurre o êmbolo branco totalmente em sentido contrário de forma a empurrar o medicamento líquido de volta para dentro do frasco para injetáveis. Puxe outra vez o êmbolo branco **LENTAMENTE** para fora até 0,1 ml para além da dose prescrita, isto é importante para obter a dose apropriada e importante para evitar a formação de bolhas ou de espaços de ar no medicamento líquido. Irá estabelecer o volume para a dose prescrita na etapa 4, Preparação da Dose.

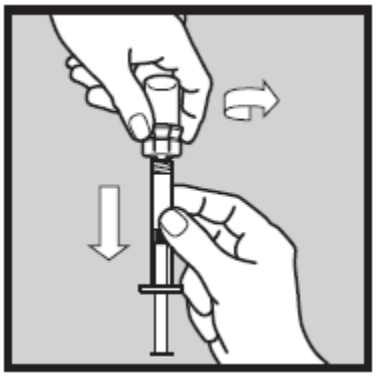


- Se ainda observar, bolhas ou espaços de ar no medicamento líquido na seringa, pode repetir este processo mais 3 vezes. **NÃO** agite a seringa.

NOTA:

Se o êmbolo branco for puxado completamente para fora da seringa, não utilize a seringa e contacte o fornecedor de Humira para uma substituição. **NÃO** tente inserir novamente o êmbolo branco.

- Enquanto segura ainda a seringa na posição vertical pela zona graduada, com a outra mão retire o adaptador com o frasco para injetáveis, rodando-o. Certifique-se de que retirou o adaptador e o frasco para injetáveis da seringa. **NÃO** toque na extremidade da seringa.



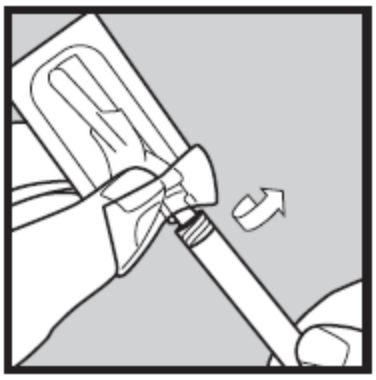
- Se observar bolhas ou espaços de ar grandes perto da extremidade da seringa, empurre o êmbolo branco **LENTAMENTE** para dentro até que o líquido comece a entrar na extremidade da seringa. **NÃO** empurre o êmbolo para além da posição da dose.

- Por exemplo, se a dose prescrita for 0,5 ml, **NÃO** empurre o êmbolo branco para além de 0,5 ml.

- Verifique se o líquido na seringa corresponde pelo menos ao volume da dose prescrita. Se o volume for inferior à dose prescrita, **NÃO** utilize a seringa e contacte o seu fornecedor.

- Com a mão livre, pegue no invólucro da agulha com o conector amarelo da seringa voltado para baixo.

- Mantendo a seringa para cima, insira a extremidade da seringa no conector amarelo da seringa e rode-a como indicado pela seta na imagem, até fixar. A agulha está agora fixa na seringa.



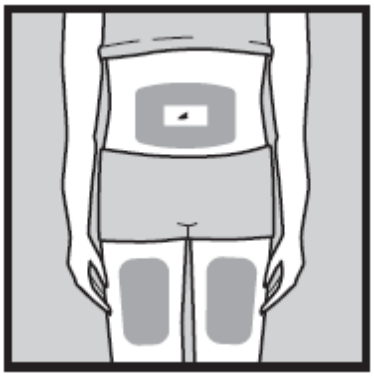
- Retire a agulha do invólucro, mas **NÃO** remova a tampa transparente da agulha.

- Coloque a seringa na superfície de trabalho limpa. Continue com o local de injeção e preparação da dose imediatamente.

3) Escolha e prepare o local de injeção

- Escolha um local na coxa ou região abdominal. NÃO use o mesmo local utilizado na última injeção.

- O novo local de injeção deve ter pelo menos 3 cm de distância do local da última injeção.

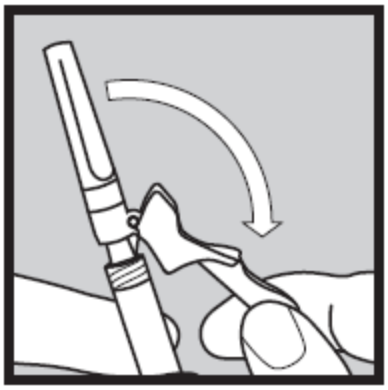


- **NÃO** injete numa área em que a pele esteja avermelhada, ferida ou endurecida. Isto pode significar que existe uma infeção e portanto deve contactar o seu médico.

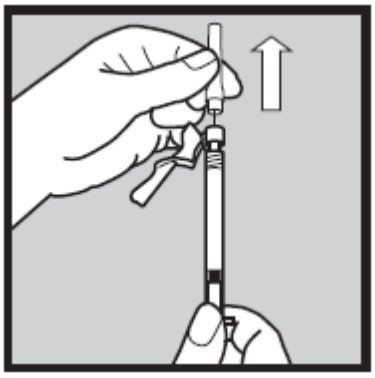
- Para diminuir a possibilidade de infeção, limpe o local da injeção com a outra compressa embebida em álcool. **NÃO** volte a tocar nessa área antes da injeção.

4) Preparação da dose

- Segure a seringa com a agulha virada para cima.
- Use a outra mão para mover a proteção cor-de-rosa da agulha ao longo da seringa.



- Com a outra mão retire a tampa transparente da agulha puxando-a para cima.

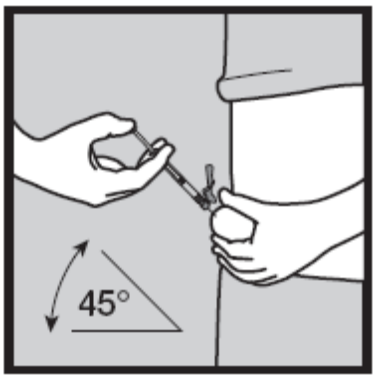


- A agulha está limpa e a descoberto.
- **NÃO** toque na agulha.
- **NÃO** vire a seringa para baixo em qualquer altura, depois de retirada a tampa transparente.
- **NÃO** volte a colocar a tampa transparente na agulha.

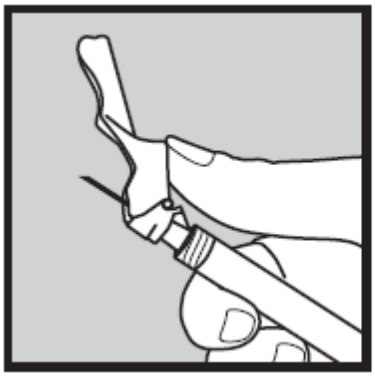
- Mantenha a seringa ao nível dos olhos com a agulha para cima para ver claramente a quantidade. Tenha cuidado para não esguichar o líquido nos olhos.
- Verifique novamente a quantidade prescrita do medicamento.
- Empurre o êmbolo branco com cuidado para cima até que a seringa contenha a quantidade de líquido prescrita. Enquanto empurra o êmbolo branco pode sair líquido em excesso pela agulha. **NÃO** limpe a agulha ou a seringa.

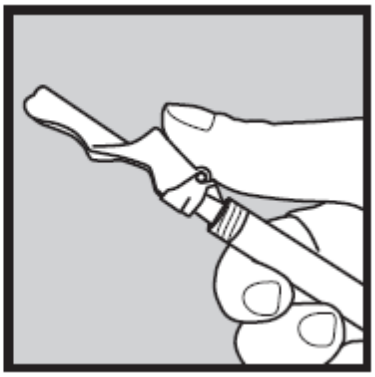
Injetar Humira

- Com a mão livre, agarre cuidadosamente uma prega cutânea da área que já se encontra limpa, apertando-a firmemente.
- Com a outra mão, segure a seringa sobre a prega cutânea num ângulo de 45º.
- Introduza a agulha na pele com um movimento curto e rápido.
- Liberte a prega cutânea da outra mão.
- Empurre o êmbolo branco para injetar o medicamento líquido até esvaziar a seringa.
- Após esvaziar a seringa, retire a agulha da pele, tendo o cuidado de a retirar no mesmo ângulo da inserção.



- Com cuidado mova a proteção cor-de-rosa da agulha ao longo da mesma, tape-a e coloque-a na superfície de trabalho. **NÃO** volte a colocar a tampa transparente na agulha.





- Utilizando uma gaze, pressione o local de injeção durante 10 segundos. Pode ocorrer uma pequena hemorragia. **NÃO** friccione o local da injeção. Se desejar, coloque um penso rápido.

Eliminação dos materiais

- Utilize um recipiente específico para resíduos, como por exemplo um recipiente para agulhas ou como indicado pelo seu enfermeiro, médico, ou farmacêutico.
- Coloque a seringa com a agulha, o frasco para injetáveis e o adaptador num recipiente específico para resíduos. **NÃO** coloque estes materiais no lixo doméstico normal.
- A seringa, a agulha, o frasco para injetáveis e o adaptador **NUNCA PODEM** ser reutilizados.

- Manter sempre o recipiente específico fora da vista e do alcance das crianças.
- Coloque todos os outros materiais no lixo doméstico normal.

Se utilizar mais Humira do que deveria:

Se injetar acidentalmente uma quantidade maior de Humira, ou se injetar Humira mais frequentemente do que o prescrito, contacte o seu médico e informe-o de que a criança recebeu mais do que devia. Leve sempre consigo a embalagem exterior ou o frasco do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Se utilizar menos Humira do que deveria:

Se injetar acidentalmente uma quantidade menor de Humira, ou se injetar Humira menos frequentemente do que o prescrito, contacte o médico ou farmacêutico da sua criança e informe-o de que a criança recebeu menos do que devia. Leve sempre consigo a embalagem exterior ou o frasco para injetáveis do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Humira:

Caso se tenha esquecido de administrar à sua criança uma injeção de Humira, administre a dose de Humira logo que se lembrar. Administre à sua criança a dose seguinte conforme prescrito, como se não tivesse omitido a dose anterior.

Se a sua criança parar de utilizar Humira:

A decisão de parar de utilizar Humira deve ser avaliada com o médico da sua criança. Os sintomas da sua criança podem voltar após descontinuação.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A maioria dos efeitos secundários são ligeiros a moderados. No entanto, alguns podem ser graves e requerer tratamento. Podem ocorrer efeitos secundários pelo menos até 4 meses após a última injeção de Humira.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas:

- Pele muito irritada, comichão ou outros sinais de reação alérgica;
- Inchaço da face, mãos, pés;
- Dificuldades em respirar, em engolir;
- Falta de ar durante o esforço ou quando deitado ou inchaço dos pés.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos secundários:

- Sinais de infeção tais como febre, má disposição, feridas, problemas dentários ou sensação de ardor ao urinar;
- Sensação de fraqueza ou cansaço;
- Tosse;
- Formigueiro;
- Dormência;
- Visão dupla;
- Sensação de fraqueza nos braços ou pernas;
- Inchaço ou ferida aberta que não cicatriza;

- Sinais ou sintomas sugestivos de alterações sanguíneas tais como febre persistente, nódoas negras, hemorragias, palidez.

Os sintomas descritos acima podem ser sinais dos efeitos secundários descritos a seguir e que foram observados com Humira:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- reações no local da injeção (incluindo dor, inchaço, vermelhidão ou comichão);
- infeções do trato respiratório (incluindo constipação, nariz a pingar, infeção sinusal, pneumonia);
- dor de cabeça;
- dor abdominal;
- náuseas e vómitos;
- erupção cutânea;
- dor musculoesquelética.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infeções graves (incluindo envenenamento do sangue e gripe);
- infeções da pele (incluindo celulite e zona);
- infeções dos ouvidos;
- infeções orais (incluindo infeções dentárias e constipações);
- infeções do sistema reprodutor;
- infeção do trato urinário;
- infeções fúngicas;
- infeções das articulações;
- tumores benignos;
- cancro da pele;
- reações alérgicas (incluindo alergia sazonal);
- desidratação;
- alterações do humor (incluindo depressão);
- ansiedade;
- dificuldade em adormecer;
- alterações neurológicas tais como prurido, comichão ou dormência;
- enxaqueca;
- compressão da raiz nervosa (incluindo dor lombar e dor nas pernas);
- alterações da visão;
- inflamação dos olhos;
- inflamação das pálpebras e inchaço de olhos;
- vertigens;
- sensação de batimento cardíaco rápido;
- tensão arterial alta;
- vermelhidão;
- hematoma;
- tosse;
- asma;
- dificuldade em respirar;
- hemorragia gastrointestinal;
- dispepsia (indigestão, inchaço, azia);
- doença de refluxo;
- síndrome de sicca (incluindo olhos e boca seca);
- comichão;
- erupção da pele com comichão;

- nódoas negras;
- inflamação da pele (tais como eczema);
- unhas das mãos e dos pés quebradiças;
- aumento de suor;
- perda de cabelo;
- início ou agravamento da psoríase;
- espasmos musculares;
- sangue na urina;
- perturbações renais;
- dor no peito;
- inchaço;
- febre;
- redução nas plaquetas sanguíneas aumentando o risco de hemorragia ou de nódoas negras;
- alteração de cicatrização.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- infeções oportunistas (as quais incluem tuberculose e outras infeções que ocorrem quando a resistência à doença está diminuída);
- infeções neurológicas (incluindo meningite viral);
- infeções oculares;
- infeções bacterianas;
- diverticulite (inflamação e infeção do intestino grosso);
- cancro;
- cancro que afeta o sistema linfático;
- melanoma;
- perturbações do sistema imunitário que podem afetar os pulmões, pele e gânglios linfáticos (apresentando-se mais frequentemente como sarcoidose);
- vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos);
- tremor;
- AVC;
- neuropatia;
- visão dupla;
- perda de audição, zumbido;
- sensação de batimento irregular do coração tal como palpitações;
- problemas no coração que podem causar falta de ar ou inchaço nos tornozelos;
- ataque cardíaco;
- quisto na parede de uma artéria maior, inflamação e coágulo de uma veia, bloqueio de um vaso sanguíneo;
- doenças pulmonares causando falta de ar (incluindo inflamação);
- embolismo pulmonar (bloqueio de uma artéria no pulmão);
- derrame pleural (acumulação anormal de líquido no espaço pleural);
- inflamação do pâncreas que causa dor grave no abdómen e costas;
- dificuldade em engolir;
- edema facial;
- inflamação da vesícula, pedra na vesícula;
- fígado gordo;
- suores noturnos;
- escaras;
- colapso muscular anormal;
- lúpus eritematoso sistémico (incluindo inflamação da pele, coração, pulmão, articulações e outros sistemas de órgãos);
- interrupções de sono;
- impotência;
- inflamações.

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea);
- reação alérgica grave com choque;
- esclerose múltipla;
- alterações neurológicas (tais como inflamação do nervo ocular e síndrome de Guillain-Barré que pode causar fraqueza muscular, sensações anormais, formigueiro nos braços e na parte superior do corpo);
- o coração deixa de bombear;
- fibrose pulmonar (cicatrizes no pulmão);
- perfuração intestinal;
- hepatite;
- reativação da hepatite B;

- hepatite autoimune (inflamação do fígado causada pelo próprio sistema imunitário do corpo);
- vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos da pele);
- síndrome de Stevens-Johnson (sintomas iniciais incluindo indisposição, febre, dor de cabeça e erupção cutânea);
- edema facial associado com reações alérgicas;
- eritema multiforme (erupção cutânea inflamatória);
- síndrome tipo lúpus.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- linfoma hepatoesplénico de linfócitos T (um raro cancro de sangue que muitas vezes é fatal);
- carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro de pele);
- insuficiência hepática;
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção cutânea acompanhada de fraqueza muscular).

Alguns efeitos secundários observados com Humira podem não ter sintomas e só podem ser identificados através de análises ao sangue. Estes incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- contagem diminuída dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída dos glóbulos vermelhos;
- aumento dos lípidos no sangue;
- aumento das enzimas hepáticas.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- contagem aumentada dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída das plaquetas;
- aumento de ácido úrico no sangue;
- contagem anormal de sódio no sangue;
- contagem diminuída de cálcio no sangue;
- contagem diminuída de fosfato no sangue;
- nível de açúcar aumentado no sangue;
- valores aumentados de dehidrogenase láctica no sangue;
- presença de autoanticorpos no sangue.

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- contagem diminuída de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- insuficiência hepática.

Comunicação de efeitos secundários

Se a sua criança tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o médico ou farmacêutico da sua criança.

Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Humira

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo/blister/embalagem, após VAL.

Conservar no frigorífico (2° C - 8° C). Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Humira

A substância ativa é adalimumab.
Os outros componentes são manitol, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,8 ml, isto é, praticamente "isento de sódio" e não contém conservantes.

Qual o aspeto de Humira e conteúdo da embalagem

Humira 40 mg solução injetável em frascos para injetáveis é fornecido sob a forma de uma solução estéril contendo 40 mg de adalimumab dissolvido em 0,8 ml de solução.

O frasco para injetáveis de Humira é de vidro contendo a solução de adalimumab. Uma embalagem contém 2 caixas, contendo cada uma, 1 frasco para injetáveis, uma seringa esterilizada vazia para injeção, 1 agulha, 1 adaptador de frasco para injetáveis e 2 compressas embebidas em álcool.

Humira está também disponível em seringa pré-cheia ou em caneta pré-cheia.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AbbVie Ltd.
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

Fabricante

AbbVie Biotechnology GmbH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Alemanha

e

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 319 12 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Folheto informativo: Informação para o doente

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia
adalimumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico vai dar-lhe também um Cartão de Segurança do Doente, que contém informação de segurança importante que precisa conhecer, antes e durante o tratamento com Humira. Mantenha o Cartão de Segurança do Doente consigo.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico (ver secção 4).

O que contém este folheto:

1. O que é Humira e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Humira
3. Como utilizar Humira
4. Efeitos secundários possíveis
5 Como conservar Humira
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Humira e para que é utilizado

Humira contém adalimumab como substância ativa, um agente imunossupressor seletivo.
Humira destina-se ao tratamento da artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil poliarticular, artrite relacionada com entesite, espondilite anquilosante, espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante, artrite psoriática, psoríase, hidradenite supurativa, doença de Crohn, colite ulcerosa e uveíte não infecciosa afetando a parte de trás do olho. É um medicamento que reduz o processo de inflamação destas doenças. A substância ativa, adalimumab, é um anticorpo monoclonal humano produzido por cultura de células. Os anticorpos monoclonais são proteínas que reconhecem e se ligam a outras proteínas específicas. Adalimumab liga-se a uma proteína específica (fator de necrose tumoral ou TNFα), que está presente em níveis aumentados nas doenças inflamatórias tais como na artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil poliarticular, espondilite anquilosante, espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante, artrite psoriática, psoríase, hidradenite supurativa, doença de Crohn, colite ulcerosa e uveíte não infecciosa afetando a parte de trás do olho.

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações.

Humira é usado no tratamento da artrite reumatoide no adulto. Se tem artrite reumatoide ativa moderada a grave, é possível que tenha sido previamente tratado com outros medicamentos modificadores da doença, como metotrexato. Se a sua resposta a estes medicamentos tiver sido insuficiente, ser-lhe-á administrado Humira para tratar a sua artrite reumatoide.

Humira pode ser usado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva sem tratamento prévio com metotrexato.

Humira demonstrou retardar a lesão da cartilagem e osso das articulações causada pela doença e melhorar a função física.

Humira é usado habitualmente com metotrexato. Se o médico considerar que metotrexato não é adequado, Humira pode ser administrado isoladamente.

Artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite

A artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite são doenças inflamatórias.

Humira é usado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular em crianças e adolescentes com idade entre os 2 e os 17 anos e artrite relacionada com entesite em crianças e adolescentes com idade entre os 6 e os 17 anos. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos modificadores da doença, como por exemplo o metotrexato. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Humira para tratar a sua artrite idiopática juvenil poliarticular ou artrite relacionada com entesite.

Espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante

A espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante são doenças inflamatórias da espinha dorsal.

Humira é usado no tratamento da espondilite anquilosante e da espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante em adultos. No caso de sofrer de espondilite anquilosante ou espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante receberá primeiro outros medicamentos. Caso não responda de modo suficiente a esses medicamentos, receberá Humira para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

Artrite psoriática

A artrite psoriática é uma inflamação da articulação associada a psoríase.

Humira é usado no tratamento da artrite psoriática em adultos. Humira demonstrou retardar a lesão da cartilagem e osso das articulações causada pela doença e melhorar a função física.

Psoríase em placas em adultos e crianças

Psoríase em placas é uma doença da pele que provoca manchas avermelhadas, secas e com placas na pele, cobertas de escamas prateadas. A psoríase em placas pode também afetar as unhas, causando a sua desintegração, tornando-as espessas e descoladas da base da unha o que pode ser doloroso. Pensa-se que a psoríase pode ser causada por alterações do sistema imunitário do corpo, que provocam um aumento da produção de células epiteliais.

Humira é usado no tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos. Humira também é usado no tratamento da psoríase em placas grave em crianças e adolescentes com idades entre os 4 e os 17 anos de idade, para os quais o tratamento tópico e fototerapias não resultaram ou são inadequados.

Hidradenite supurativa em adultos e adolescentes

Hidradenite supurativa (por vezes chamada hidrosadenite supurativa ou acne inversa) é uma doença inflamatória crónica da pele, muitas vezes dolorosa. Os sintomas podem incluir nódulos dolorosos (caroços) e abcessos (furúnculos) que podem libertar pus. Frequentemente afeta áreas da pele específicas, tais como a região inframamária (abaixo das mamas), axilas, coxas, virilhas e nádegas. Nas áreas afetadas, podem também surgir cicatrizes.

Humira é usado no tratamento da hidradenite supurativa em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade. Humira pode reduzir o número de nódulos e abcessos existentes, bem como a dor frequentemente associada com a doença. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Humira.

Doença de Crohn em crianças e adultos

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do aparelho digestivo.

Humira é usado no tratamento da doença de Crohn em adultos e crianças entre os 6 e os 17 anos. No caso de sofrer de doença de Crohn receberá primeiro outros medicamentos. Caso não responda de modo suficiente a esses medicamentos, receberá Humira para reduzir os sinais e sintomas da sua doença de Crohn.

Colite ulcerosa

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória do intestino.

Humira é usado no tratamento da colite ulcerosa em adultos. No caso de sofrer de colite ulcerosa receberá primeiro outros medicamentos. Caso não responda de modo suficiente a esses medicamentos, receberá Humira para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

Uveíte não infecciosa afetando a parte de trás do olho

A uveíte não infecciosa é uma doença inflamatória que afecta diferentes partes do olho.

Humira é usado no tratamento da uveíte não infecciosa com inflamação, afetando a parte de trás do olho, em adultos. Esta inflamação leva a uma diminuição da visão e/ou à presença de moscas volantes no olho (pontos pretos ou linhas finas que se movem através do campo de visão). Humira atua através da redução da inflamação.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Humira

Não utilize Humira

- Se tem alergia ao adalimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tem uma infeção grave, incluindo tuberculose ativa (ver “Advertências e precauções”). Deve contactar o seu médico se tiver sintomas de infeção, tais como febre, feridas, sensação de cansaço, problemas dentários.
- Se tem insuficiência cardíaca moderada a grave. É importante que informe o seu médico se tem ou se teve alterações cardíacas graves (ver “Advertências e precauções”).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Humira.

- Se tiver reações alérgicas com sintomas, tais como dificuldade em respirar, respiração ofegante, tonturas, inchaço ou pele irritada, interrompa a administração de Humira e contacte imediatamente o seu médico.
- Se tiver uma infeção, incluindo uma infeção crónica ou localizada (por exemplo, úlcera da perna) informe o seu médico antes de iniciar o tratamento com Humira. Se tiver quaisquer dúvidas, deve contactar o seu médico.
- Pode contrair mais facilmente infeções enquanto estiver a ser tratado com Humira. Este risco pode aumentar se a sua função pulmonar estiver diminuída. Estas infeções podem ser graves e

incluir tuberculose, infeções causadas por vírus, fungos, parasitas ou bactérias, ou outras infeções oportunistas e sepsia que podem, em casos raros, pôr a vida em risco. Deve informar o seu médico se tiver sintomas, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Humira.

- Uma vez que foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com Humira, o seu médico irá avaliá-lo para despiste de sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar a terapêutica com Humira. Esta avaliação irá incluir uma história clínica pormenorizada e exames de despiste apropriados (por exemplo, uma radiografia do tórax e um teste de tuberculina). A realização e o resultado destes exames devem ser registados no Cartão de Segurança do Doente. É muito importante que informe o seu médico se já sofreu de tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém com esta doença. A tuberculose pode vir a manifestar-se durante o tratamento com Humira, ainda que tenha efetuado tratamento de profilaxia da tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, fraqueza, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico.

- Informe o seu médico se reside ou viaja em regiões nas quais as infeções fúngicas tais como histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose são endémicas.

- Informe o seu médico se tem antecedentes de infeções recorrentes ou quaisquer outros problemas que aumentem o risco de infeções.

- Informe o seu médico se é um portador do vírus da Hepatite B (HBV), se tem o vírus HBV ativo ou se pensa que pode estar em risco de contrair HBV. O seu médico deve avaliá-lo para determinar se tem HBV. Humira pode causar reativação de HBV em pessoas portadoras deste vírus. Em alguns casos, especialmente se tomar outros medicamentos que suprimem o sistema imunitário, a reativação de HBV pode pôr a sua vida em risco.

- Se tem mais de 65 anos pode estar mais suscetível a infeções enquanto estiver a ser tratado com Humira. Em conjunto com o seu médico, deve tomar especial atenção a sinais de infeção enquanto estiver a ser tratado com Humira. É importante informar o seu médico se tiver sintomas de infeções, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários.

- Se vai ser submetido a uma intervenção cirúrgica ou dentária, informe o seu médico que está a tomar Humira. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Humira.

- Se sofre ou vier a desenvolver uma doença desmielinizante tal como esclerose múltipla, o seu médico irá decidir se pode utilizar ou continuar a utilizar Humira. Caso a sua criança tiver sintomas, tais como alterações na visão, fraqueza nos braços ou pernas ou dormência ou formigueiro em qualquer parte do corpo, informe imediatamente o seu médico.

- Certas vacinas podem causar infeções e não devem ser administradas em conjunto com Humira. Contacte o seu médico antes de receber qualquer vacina. Recomenda-se que as crianças, antes de iniciarem o tratamento com Humira, se possível, sejam informadas sobre todas as vacinas, de acordo com o atual plano de vacinação nacional. Se utilizou Humira durante a gravidez, o seu bebé pode ter um risco superior de ter tais infeções até, aproximadamente, cinco meses após a última dose que administrou durante a gravidez. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Humira durante a sua gravidez, para que estes possam decidir quando pode ser dada qualquer vacina ao seu bebé.

- Se sofre de insuficiência cardíaca ligeira e está a ser tratado com Humira, o estado da sua insuficiência cardíaca deve ser controlado cuidadosamente pelo seu médico. Deve informar o seu médico se sofre ou já sofreu de algum problema cardíaco grave. Caso se verifique desenvolvimento de novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca (por exemplo, falta de ar ou inchaço dos pés), deve contactar o seu médico imediatamente. O seu médico irá decidir se pode utilizar Humira.

- Em alguns doentes o organismo pode ser incapaz de produzir suficientes células sanguíneas que ajudem o organismo a combater infeções ou ajudem a parar hemorragias. Caso verifique febre que se mantenha, nódoas negras ou perdas de sangue muito facilmente ou que apresente um aspeto pálido, informe imediatamente o seu médico. O seu médico pode decidir suspender o tratamento.

- Tem ocorrido em casos muito raros, certos tipos de cancro em crianças e adultos doentes tratados com Humira ou com outros antagonistas-TNF. Doentes com artrite reumatoide muito grave que tenham doença prolongada, podem ter um maior risco médio de aparecimento de linfoma (tipo de cancro que afeta o sistema linfático) e leucemia (tipo de cancro que afeta o sangue e medula óssea). Se toma Humira o risco de ter linfoma, leucemia, ou outro tipo de cancro pode aumentar. Em raras ocasiões, em doentes tratados com Humira, foi notificado um tipo de linfoma específico e grave. Alguns destes doentes foram também tratados com azatioprina ou 6-mercaptopurina. Diga ao seu médico se está a tomar azatioprina ou 6-mercaptopurina com Humira Adicionalmente foram observados casos de neoplasias cutâneas não-melanomas em doentes tratados com Humira. Se aparecerem novas lesões de pele durante ou depois do tratamento, ou se existirem alterações no aspeto de lesões existentes, informe o seu médico.

- Existem casos de cancros, para além de linfoma, em doentes com um tipo específico de doença pulmonar denominada Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) tratados com outros antagonistas-TNF. Se tem DPOC, ou se fuma muito, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com um bloqueador-TNF é apropriado para si.

Crianças e adolescentes

- Vacinação: se possível, antes de iniciar Humira, a sua criança deve ter todas as vacinas atualizadas

- Não utilizar Humira em crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idade inferior a 2 anos.

Outros medicamentos e Humira

Informe o médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Humira pode ser utilizado em conjunto com metotrexato ou com certos medicamentos antirreumatismais modificadores da doença (sulfassalazina, hidroxicloroquina, leflunomide e preparações injetáveis de sais de ouro), corticosteroides ou medicamentos analgésicos, incluindo fármacos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

Não deve tomar Humira com medicamentos contendo a substância ativa anakinra ou abatacept. Se tiver qualquer dúvida, por favor pergunte ao seu médico.

Humira com alimentos e bebidas

Uma vez que Humira é administrado debaixo da pele (por via subcutânea), a ingestão de alimentos e bebidas não deve afetar Humira.

Gravidez e amamentação

Não existem dados sobre os efeitos de Humira em mulheres grávidas pelo que não se recomenda a utilização de Humira durante a gravidez. Será aconselhada a evitar engravidar e utilizar um método contracetivo adequado durante o tratamento com Humira e durante pelo menos 5 meses após o último tratamento com Humira. Se ficar grávida, deve contactar o seu médico.

Desconhece-se se adalimumab passa para o leite humano.

Se estiver a amamentar, deve interromper o aleitamento durante o tratamento e durante pelo menos 5 meses após o último tratamento com Humira. Se durante a sua gravidez utilizou Humira, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Humira durante a sua gravidez antes que o seu bebé tome qualquer vacina (para mais informação ver secção sobre vacinação).

Se pensa estar grávida ou planeia engravidar, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico antes de iniciar esta terapêutica.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Humira pode ter uma pequena influência na sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas. Depois de tomar Humira pode ter vertigens e alterações da visão.

3. Como utilizar Humira

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Adultos com artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante ou espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante

Humira é injetado debaixo da pele (via subcutânea). A dose habitual em adultos com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante e em doentes com artrite psoriática é de 40 mg de adalimumab administrada em semanas alternadas, numa dose única.

Na artrite reumatoide, o metotrexato continua a ser utilizado enquanto se usa Humira. Se o seu médico considerar que o metotrexato não é adequado, Humira pode ser usado isoladamente.

Se tem artrite reumatoide e não usar metotrexato conjuntamente com Humira, o seu médico pode decidir administrar 40 mg de adalimumab semanalmente.

Crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular

A dose recomendada de Humira para os doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idades entre os 2 e os 12 anos, depende da altura e do peso da criança. O seu médico irá indicar-lhe a dose correta para a sua criança.

A dose recomendada de Humira para os doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idades entre os 13 e os 17 anos, é de 40 mg em semanas alternadas.

Crianças com artrite relacionada com entesite

A dose recomendada de Humira para os doentes com artrite relacionada com entesite, com idades entre os 6 e os 17 anos depende da altura e do peso da criança.

Adultos com psoríase

A dose habitual inicial em adultos com psoríase é de 80 mg, seguida de 40 mg administrada em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Deve continuar a administrar Humira de acordo com as indicações do seu médico. Dependendo da sua resposta, o médico pode aumentar a frequência de dose para 40 mg por semana.

Crianças ou adolescentes com psoríase em placas

A dose recomendada de Humira para os doentes com psoríase em placas, com idades entre os 4 e os 17 anos depende do peso da criança. O seu médico irá indicar-lhe a dose correta para a sua criança.

Doentes que necessitam de administrar uma dose inferior a 40 mg, devem usar a apresentação Humira frasco para uso pediátrico de 40 mg.

Adultos com hidradenite supurativa

A dose habitual inicial na hidradenite supurativa é de 160 mg (4 injeções num dia ou 2 injeções por dia, em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg (2 injeções por dia) duas semanas após a dose inicial. Após mais duas semanas, continuar com uma dose de 40 mg por semana. É recomendável que use um anti-séptico de lavagem diária nas áreas afetadas.

Adolescentes com hidradenite supurativa (a partir dos 12 anos de idade, com pelo menos 30 Kg de peso)

A dose recomendada de Humira é uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Se tiver uma resposta inadequada, o seu médico pode aumentar a frequência da dose para 40 mg semanalmente.

É recomendável que use um anti-séptico de lavagem diária nas áreas afetadas.

Adultos com doença de Crohn

A dose habitual inicial na doença de Crohn é de 80 mg seguida de 40 mg em semanas alternadas, duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o seu médico pode prescrever uma dose inicial de 160 mg (4 injeções num dia ou 2 injeções por dia em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg, duas semanas após a dose inicial, e depois disso 40 mg em semanas alternadas. Dependendo da sua resposta, o médico pode aumentar a frequência de dose para 40 mg por semana.

Crianças ou adolescentes com doença de Crohn

Crianças e adolescentes com peso inferior a 40 kg:

A dose habitual inicial é de 40 mg seguida de 20 mg duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o médico da sua criança pode prescrever uma dose inicial de 80 mg (2 injeções num dia) seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial.

Depois disso, a dose habitual é de 20 mg em semanas alternadas. Dependendo da resposta do seu filho, o médico pode aumentar a dose para 20 mg por semana.

Crianças e adolescentes com peso igual ou superior a 40 kg:

A dose habitual inicial é de 80 mg seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Nos casos onde é necessária uma resposta mais rápida, o médico da sua criança pode prescrever uma dose inicial de 160 mg (4 injeções num dia ou 2 injeções por dia em dois dias consecutivos) seguida de 80 mg duas semanas após a dose inicial.

Depois disso, a dose habitual é de 40 mg em semanas alternadas. Dependendo da resposta do seu filho, o médico do seu filho pode aumentar a dose para 40 mg por semana.

Doentes que necessitam de administrar uma dose inferior a 40 mg, devem usar a apresentação Humira frasco para uso pediátrico de 40 mg.

Adultos com colite ulcerosa

A dose habitual em adultos com colite ulcerosa é de 160 mg na Semana 0 (a dose pode ser administrada em quatro injeções num dia ou duas injeções por dia em dois dias consecutivos), e 80 mg na Semana 2, e depois disso 40 mg em semanas alternadas. Dependendo da sua resposta, o médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana.

Adultos com uveíte não infecciosa

A dose habitual inicial em adultos com uveíte não infecciosa é de 80 mg, seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Deve continuar a administrar Humira durante o tempo que lhe foi indicado pelo seu médico.

Na uveíte não infecciosa, pode continuar a utilizar corticosteroides ou outros medicamentos que influenciam o sistema imunitário enquanto usa Humira. Humira pode ser usado isoladamente.

Modo e via de administração

Humira é administrado por injeção debaixo da pele (via subcutânea).

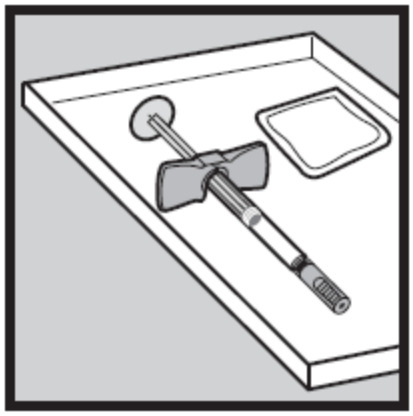
Instruções para a preparação e administração de uma injeção de Humira:

As instruções a seguir indicadas explicam como injetar Humira. Leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo. O seu médico ou assistente prestar-lhe-á informações sobre a técnica de autoinjeção. Não tente autoinjetar-se antes de estar certo de ter compreendido o modo de preparar e administrar a injeção. Após treino adequado, a injeção pode ser administrada pelo doente ou por outra pessoa, por exemplo um familiar ou amigo.

Esta injeção não deve ser misturada com qualquer outro medicamento na mesma seringa ou frasco para injetáveis.

1) Preparação

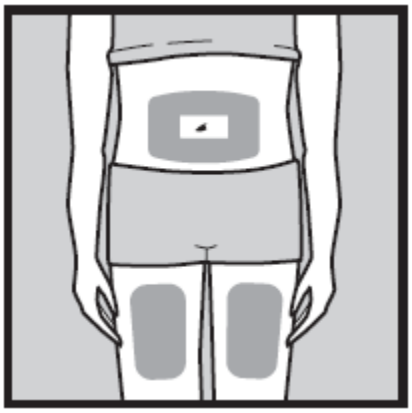
- Lave cuidadosamente as mãos
- Coloque os seguintes elementos sobre uma superfície limpa
    - Uma seringa pré-cheia de Humira para uso injetável
    - Uma compressa embebida em álcool



- Verifique o prazo de validade na seringa. Não utilize o produto se já tiver expirado o mês e ano indicados.

2) Escolha e preparação do local de injeção

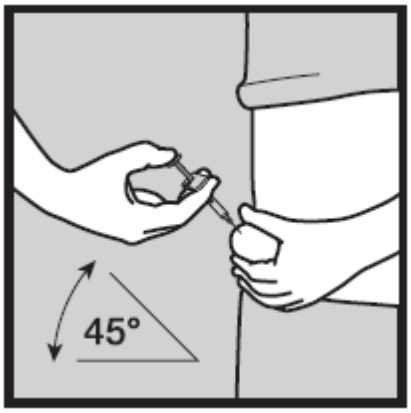
- Escolha um local na coxa ou região abdominal



- Cada nova injeção deve ser administrada com pelo menos 3 cm de distância do local da última injeção.
  - Não injete numa área em que a pele esteja avermelhada, ferida ou endurecida. Isto pode significar que existe uma infeção.
  - Limpe o local da injeção com a compressa embebida em álcool, com movimentos circulares.
  - Não volte a tocar nessa área antes da injeção.

3) Injeção de Humira

- NÃO agitar a seringa
- Retire a tampa de proteção da agulha da seringa, tendo muito cuidado para não tocar na agulha ou que esta toque em qualquer superfície.
- Com uma das mãos, agarre cuidadosamente uma prega cutânea da área que já se encontra limpa, apertando-a firmemente.



- Com a outra mão, segure a seringa sobre a prega cutânea num ângulo de 45º, mantendo para cima o lado que tem a ranhura.
- Introduza a agulha na pele com um movimento curto e rápido.
- Liberte a prega cutânea da outra mão.
- Empurre o êmbolo para injetar a solução - pode demorar 2 a 5 segundos a esvaziar a seringa.
- Após esvaziar a seringa, retire a agulha da pele, procurando manter o mesmo ângulo da inserção.
- Utilizando o polegar ou uma gaze, pressione o local de injeção durante 10 segundos. Pode ocorrer uma pequena hemorragia. Não friccione o local da injeção. Se desejar, coloque um penso rápido.

4) Eliminação das seringas

- **NUNCA** reutilizar a seringa de Humira. **NUNCA** voltar a colocar a cápsula na agulha.
- Após a injeção de Humira, elimine imediatamente a seringa utilizada num recipiente próprio, de acordo com as instruções dadas pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- Manter o recipiente fora da vista e do alcance das crianças.

Se utilizar mais Humira do que deveria:

Se injetar acidentalmente Humira mais frequentemente do que o prescrito, contacte o seu médico ou farmacêutico e informe-os de que utilizou mais do que devia. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Humira:

Caso se tenha esquecido de administrar uma injeção, administre a próxima dose de Humira logo que se lembrar. Administre a dose seguinte conforme prescrito, como se não tivesse omitido a dose anterior.

Se parar de utilizar Humira:

A decisão de parar de utilizar Humira deve ser avaliada com o seu médico. Os seus sintomas podem voltar após descontinuação.

Caso tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A maioria dos efeitos secundários - é ligeira a moderada. No entanto, alguns podem ser graves e requerer tratamento. Podem ocorrer efeitos secundários pelo menos até 4 meses após a última injeção de Humira.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas:

- Pele muito irritada, comichão ou outros sinais de reação alérgica;
- Inchaço da face, mãos, pés;
- Dificuldades em respirar, em engolir;
- Falta de ar durante o esforço ou quando deitado ou inchaço dos pés.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos secundários:

- Sinais de infeção tais como febre, má disposição, feridas, problemas dentários ou sensação de ardor ao urinar;
- Sensação de fraqueza ou cansaço;
- Tosse;
- Formigueiro;
- Dormência;
- Visão dupla;
- Sensação de fraqueza nos braços ou pernas;
- Inchaço ou ferida aberta que não cicatriza;
- Sinais ou sintomas sugestivos de alterações sanguíneas tais como febre persistente, nódoas negras, hemorragias, palidez.

Os sintomas descritos acima podem ser sinais dos efeitos secundários descritos a seguir e que foram observados com Humira:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- reações no local da injeção (incluindo dor, inchaço, vermelhidão ou comichão);
- infeções do trato respiratório (incluindo constipação, nariz a pingar, infeção sinusal, pneumonia);
- dor de cabeça;
- dor abdominal;
- náuseas e vómitos;
- erupção cutânea;
- dor musculoesquelética.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infeções graves (incluindo envenenamento do sangue e gripe);
- infeções da pele (incluindo celulite e zona);
- infeções dos ouvidos;
- infeções orais (incluindo infeções dentárias e constipações);
- infeções do sistema reprodutor;
- infeção do trato urinário;
- infeções fúngicas;
- infeções das articulações;
- tumores benignos;
- cancro da pele;
- reações alérgicas (incluindo alergia sazonal);
- desidratação;
- alterações do humor (incluindo depressão);
- ansiedade;
- dificuldade em adormecer;
- alterações neurológicas tais como prurido, comichão ou dormência;
- enxaqueca;
- compressão da raiz nervosa (incluindo dor lombar e dor nas pernas);
- alterações da visão;
- inflamação dos olhos;
- inflamação das pálpebras e inchaço de olhos;
- vertigens;
- sensação de batimento cardíaco rápido;
- tensão arterial alta;
- vermelhidão;
- hematoma;
- tosse;
- asma;
- dificuldade em respirar;
- hemorragia gastrointestinal;
- dispepsia (indigestão, inchaço, azia);
- doença de refluxo;
- síndrome de sicca (incluindo olhos e boca seca);
- comichão;
- erupção da pele com comichão;
- nódoas negras;
- inflamação da pele (tais como eczema);
- unhas das mãos e dos pés quebradiças;
- aumento de suor;
- perda de cabelo;
- início ou agravamento de psoríase;

- espasmos musculares;
- sangue na urina;
- perturbações renais;
- dor no peito;
- inchaço;
- febre;
- redução nas plaquetas sanguíneas aumentando o risco de hemorragia ou de nódoas negras;
- diminuição na cicatrização.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- infeções oportunistas (as quais incluem tuberculose e outras infeções que ocorrem quando a resistência à doença está diminuída);
- infeções neurológicas (incluindo meningite viral);
- infeções oculares;
- infeções bacterianas;
- diverticulite (inflamação e infeção do intestino grosso);
- cancro;
- cancro que afeta o sistema linfático;
- melanoma;
- perturbações do sistema imunitário que podem afetar os pulmões, pele e gânglios linfáticos (apresentando-se mais frequentemente como sarcoidose);
- vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos);
- tremor;
- neuropatia;
- AVC;
- visão dupla;
- perda de audição, zumbido;
- sensação de batimento irregular do coração tal como palpitações;
- problemas no coração que podem causar falta de ar ou inchaço nos tornozelos;
- ataque cardíaco;
- quisto na parede de uma artéria maior, inflamação e coágulo de uma veia, bloqueio de um vaso sanguíneo;
- doenças pulmonares causando falta de ar (incluindo inflamação);
- embolismo pulmonar (bloqueio de uma artéria no pulmão);
- derrame pleural (acumulação anormal de líquido no espaço pleural);
- inflamação do pâncreas que causa dor grave no abdómen e costas;
- dificuldade em engolir;
- edema facial;
- inflamação da vesícula, pedra na vesícula;
- fígado gordo;
- suores noturnos;
- escaras;
- colapso muscular anormal;
- lúpus eritematoso sistémico (incluindo inflamação da pele, coração, pulmão, articulações e outros órgãos);
- interrupções de sono;
- impotência;
- inflamações.

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea);
- reação alérgica grave com choque;

- esclerose múltipla;
- alterações neurológicas (tais como inflamação do nervo ocular e síndrome de Guillain-Barré que pode causar fraqueza muscular, sensações anormais, formigueiro nos braços e na parte superior do corpo);
- o coração deixa de bombear;
- fibrose pulmonar (cicatrizes no pulmão);
- perfuração intestinal;
- hepatite;
- reativação da hepatite B;
- hepatite autoimune (inflamação do fígado causada pelo próprio sistema imunitário do corpo);
- vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos da pele);
- síndrome de Stevens-Johnson (sintomas iniciais incluindo indisposição, febre, dor de cabeça e erupção cutânea);
- edema facial associado com reações alérgicas;
- eritema multiforme (erupção cutânea inflamatória);
- síndrome tipo lúpus.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- linfoma hepatoesplénico de linfócitos T (um raro cancro de sangue que muitas vezes é fatal);
- carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro de pele);
- insuficiência hepática;
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção cutânea acompanhada de fraqueza muscular).

Alguns efeitos secundários observados com Humira podem não ter sintomas e só podem ser identificados através de análises ao sangue. Estes incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- contagem diminuída dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída dos glóbulos vermelhos;
- aumento dos lípidos no sangue;
- aumento das enzimas hepáticas.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- contagem aumentada dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída das plaquetas;
- aumento de ácido úrico no sangue;
- contagem anormal de sódio no sangue;
- contagem diminuída de cálcio no sangue;
- contagem diminuída de fosfato no sangue;
- nível de açúcar aumentado no sangue;
- valores aumentados de dehidrogenase láctica no sangue;
- presença de autoanticorpos no sangue.

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- contagem diminuída de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- insuficiência hepática.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Humira

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo/blister/embalagem, após VAL.

Conservar no frigorífico (2° C - 8° C). Não congelar.

Manter as seringas pré-cheias na embalagem exterior para proteger da luz.

Conservação Alternativa:

Quando necessário (por exemplo, quando está a viajar), uma seringa pré-cheia de Humira, pode ser conservada até um período máximo de 14 dias à temperatura ambiente (até 25 °C) - ter a certeza que a protege da luz. Uma vez retirada do frigorífico para a temperatura ambiente, a seringa **deve ser utilizada dentro de 14 dias ou eliminada**, mesmo que a volte a colocar no frigorífico.

Deve registar a data em que a seringa foi inicialmente retirada do frigorífico e a data em que deve ser eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Humira

A substância ativa é adalimumab.
Os outros componentes são manitol, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,8 ml, isto é, praticamente “isento de sódio” e não contém conservantes.

Qual o aspeto de Humira em seringa pré-cheia e conteúdo da embalagem

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia é fornecido sob a forma de uma solução estéril contendo 40 mg de adalimumab dissolvido em 0,8 ml de solução.

Humira em seringa pré-cheia é constituído por uma seringa de vidro contendo uma solução de adalimumab. Cada embalagem contém 1, 2, 4 ou 6 seringas pré-cheias para autoadministração pelo doente com respetivamente 1, 2, 4 ou 6 compressas embebidas em álcool. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Humira está disponível em frasco para injetáveis, em seringa pré-cheia e em caneta pré-cheia.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

Fabricante

AbbVie Biotechnology GmBH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Alemanha

e

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501
Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900
Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000
Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921
Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40
Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35
Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o
Tel: +386 (1)32 08 060
Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777
Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200
Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600
United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia com sistema de proteção da agulha
adalimumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico vai dar-lhe também um Cartão de Segurança do Doente, que contém informação de segurança importante que precisa conhecer, antes e durante o tratamento com Humira. Mantenha o Cartão de Segurança do Doente consigo.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico (ver secção 4).

O que contém este folheto:

1. O que é Humira e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Humira
3. Como utilizar Humira
4. Efeitos secundários possíveis
5 Como conservar Humira
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Humira e para que é utilizado

Humira contém a substância ativa adalimumab, um agente imunossupressor seletivo. Humira destina-se ao tratamento da artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil poliarticular, artrite relacionada com entesite, espondilite anquilosante, espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante, artrite psoriática, psoríase, hidradenite supurativa, doença de Crohn, colite ulcerosa e uveíte não infecciosa afetando a parte de trás do olho. É um medicamento que reduz o processo de inflamação destas doenças. A substância ativa, adalimumab, é um anticorpo monoclonal humano produzido por cultura de células. Os anticorpos monoclonais são proteínas que reconhecem e se ligam a outras proteínas específicas. Adalimumab liga-se a uma proteína específica (fator de necrose tumoral ou TNFα), que está presente em níveis aumentados em doenças inflamatórias tais como na artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil poliarticular, artrite relacionada com entesite, espondilite anquilosante, espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante, artrite psoriática, psoríase, hidradenite supurativa, doença de Crohn, colite ulcerosa e uveíte não infecciosa afetando a parte de trás do olho.

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações.

Humira é usado no tratamento da artrite reumatoide em adultos. Se tem artrite reumatoide ativa moderada a grave, é possível que tenha sido previamente tratado com outros medicamentos modificadores da doença, como metotrexato. Se a sua resposta a estes medicamentos tiver sido insuficiente, ser-lhe-á administrado Humira para tratar a sua artrite reumatoide.

Humira pode ser usado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva sem tratamento prévio com metotrexato.

Humira demonstrou retardar a lesão da cartilagem e osso das articulações causada pela doença e melhorar a função física.

Humira é usado habitualmente com metotrexato. Se o médico considerar que metotrexato não é adequado, Humira pode ser usado isoladamente.

Artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite

A artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite são doenças inflamatórias.

Humira é usado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular em crianças e adolescentes com idade entre os 2 e os 17 anos e artrite relacionada com entesite em crianças e adolescentes com idade entre os 6 e os 17 anos. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos modificadores da doença, como por exemplo o metotrexato. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Humira para tratar a sua artrite idiopática juvenil poliarticular ou artrite relacionada com entesite.

Espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante

Espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante são doenças inflamatórias da espinha dorsal.

Humira é usado no tratamento da espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante em adultos. No caso de sofrer de espondilite anquilosante ou espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante receberá primeiro outros medicamentos. Caso não responda de modo suficiente a esses medicamentos, receberá Humira para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

Artrite psoriática

Artrite psoriática é uma inflamação da articulação associada a psoríase.

Humira é usado no tratamento da artrite psoriática em adultos. Humira demonstrou retardar a lesão da cartilagem e osso das articulações causada pela doença e melhorar a função física.

Psoríase em placas em adultos e crianças

Psoríase em placas é uma doença da pele que provoca manchas avermelhadas, secas e com placas na pele, cobertas de escamas prateadas. A psoríase em placas pode também afetar as unhas, causando a sua desintegração, tornando-as espessas e descoladas da base da unha o que pode ser doloroso. Pensa-se que a psoríase pode ser causada por alterações do sistema imunitário do corpo, que provocam um aumento da produção de células epiteliais.

Humira é usado no tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos. Humira também é usado no tratamento da psoríase em placas grave em crianças e adolescentes com idades entre os 4 e os 17 anos de idade, para os quais o tratamento tópico e fototerapias não resultaram ou são inadequados.

Hidradenite supurativa em adultos e adolescentes

Hidradenite supurativa (por vezes chamada hidrosadenite supurativa ou acne inversa) é uma doença inflamatória crónica da pele, muitas vezes dolorosa. Os sintomas podem incluir nódulos dolorosos (caroços) e abcessos (furúnculos) que podem libertar pus. Frequentemente afeta áreas da pele específicas, tais como a região inframamária (abaixo das mamas), axilas, coxas, virilhas e nádegas. Nas áreas afetadas, podem também surgir cicatrizes.

Humira é usado no tratamento da hidradenite supurativa em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade. Humira pode reduzir o número de nódulos e abcessos existentes, bem como a dor frequentemente associada com a doença. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Humira.

Doença de Crohn em adultos e crianças

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do aparelho digestivo.

Humira é usado no tratamento da doença de Crohn em adultos e crianças entre os 6 e os 17 anos. No caso de sofrer de doença de Crohn receberá primeiro outros medicamentos. Caso não responda de modo suficiente a esses medicamentos, receberá Humira para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

Colite ulcerosa

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória do intestino.

Humira é usado no tratamento da colite ulcerosa em adultos. Humira está indicado no tratamento da doença de Crohn em doentes e crianças entre os 6 e os 17 anos de idade. No caso de sofrer de colite ulcerosa receberá primeiro outros medicamentos. Caso não responda de modo suficiente a esses medicamentos, receberá Humira para reduzir os sinais e sintomas da sua doença de Crohn.

Uveíte não infecciosa afetando a parte de trás do olho

A uveíte não infecciosa é uma doença inflamatória que afeta diferentes partes do olho.

Humira é usado no tratamento da uveíte não infecciosa com inflamação, afetando a parte de trás do olho, em adultos. Esta inflamação leva a uma diminuição da visão e/ou à presença de moscas volantes no olho (pontos pretos ou linhas finas que se movem através do campo de visão). Humira atua através da redução desta inflamação.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Humira

Não utilize Humira

- Se tem alergia ao adalimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tem uma infeção grave, incluindo tuberculose ativa (ver “Advertências e precauções”). Deve contactar o seu médico se tiver sintomas de infeção, tais como febre, feridas, sensação de cansaço, problemas dentários.
- Se tem insuficiência cardíaca moderada a grave. É importante que informe o seu médico se tem ou se teve alterações cardíacas graves (ver “Advertências e precauções”).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes te utilizar Humira

- Se tiver reações alérgicas com sintomas, tais como dificuldade em respirar, respiração ofegante, tonturas, inchaço ou pele irritada, interrompa a administração de Humira e contacte imediatamente o seu médico.
- Se tiver uma infeção, incluindo uma infeção crónica ou localizada (por exemplo, úlcera da perna) informe o seu médico antes de iniciar o tratamento com Humira. Se tiver quaisquer dúvidas, deve contactar o seu médico.
- Pode contrair mais facilmente infeções enquanto estiver a ser tratado com Humira. Este risco pode aumentar se a sua função pulmonar estiver diminuída. Estas infeções podem ser graves e

incluir tuberculose, infeções causadas por vírus, fungos, parasitas ou bactérias, ou outras infeções oportunistas e sepsia que podem, em casos raros, pôr a vida em risco. Deve informar o seu médico se tiver sintomas, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Humira.

- Uma vez que foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com Humira, o seu médico irá avaliá-lo para despiste de sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar a terapêutica com Humira. Esta avaliação irá incluir uma história clínica pormenorizada, uma radiografia do tórax e um teste de tuberculina. A realização e o resultado destes exames deve ser registada no Cartão de Segurança do Doente. É muito importante que informe o seu médico se já sofreu de tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém com esta doença. A tuberculose pode vir a manifestar-se durante o tratamento com Humira, ainda que tenha efetuado tratamento de profilaxia da tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, fraqueza, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico.

- Informe o seu médico se reside ou viaja em regiões nas quais as infeções fúngicas tais como histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose são endémicas.

- Informe o seu médico se tem antecedentes de infeções recorrentes ou quaisquer outros problemas que aumentem o risco de infeções.

- Informe o seu médico se é um portador do vírus da Hepatite B (HBV), se tem o vírus HBV ativo ou se pensa que pode estar em risco de contrair HBV. O seu médico deve avaliá-lo para determinar se tem HBV. Humira pode causar reativação de HBV em pessoas portadoras deste vírus. Em alguns casos, especialmente se tomar outros medicamentos que suprimem o sistema imunitário, a reativação de HBV pode pôr a sua vida em risco.

- Se tem mais de 65 anos pode estar mais suscetível a infeções enquanto estiver a ser tratado com Humira. Em conjunto com o seu médico, deve tomar especial atenção a sinais de infeção enquanto estiver a ser tratado com Humira. É importante informar o seu médico se tiver sintomas de infeções, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários.

- Se vai ser submetido a uma intervenção cirúrgica ou dentária, informe o seu médico que está a tomar Humira. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Humira.

- Se sofre ou vier a desenvolver uma doença desmielinizante tal como esclerose múltipla, o seu médico irá decidir se pode utilizar ou continuar a utilizar Humira. Caso a sua criança tiver sintomas, tais como alterações na visão, fraqueza nos braços ou pernas ou dormência ou formigueiro em qualquer parte do corpo, informe imediatamente o seu médico.

- Certas vacinas podem causar infeções e não devem ser administradas em conjunto com Humira. Contacte o seu médico antes de receber qualquer vacina. Recomenda-se que as crianças, antes de iniciar o tratamento com Humira, se possível, sejam informadas sobre todas as vacinas, de acordo com o atual plano de vacinação nacional. Se utilizou Humira durante a gravidez, o seu bebé pode ter um risco superior de ter tais infeções até, aproximadamente, cinco meses após a última dose que administrou durante a gravidez. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Humira durante a sua gravidez, para que estes possam decidir quando pode ser dada qualquer vacina ao seu bebé.

- Se sofre de insuficiência cardíaca ligeira e está a ser tratado com Humira, o estado da sua insuficiência cardíaca deve ser controlado cuidadosamente pelo seu médico. Deve informar o seu médico se sofre ou já sofreu de algum problema cardíaco grave. Caso se verifique desenvolvimento de novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca (por exemplo, falta de ar ou inchaço dos pés), deve contactar o seu médico imediatamente. O seu médico irá decidir se pode utilizar Humira.

- Em alguns doentes o organismo pode ser incapaz de produzir suficientes células sanguíneas que ajudem o organismo a combater infeções ou ajudem a parar hemorragias. Caso verifique febre que se mantenha, nódoas negras ou perdas de sangue muito facilmente ou que apresente um aspeto pálido, informe imediatamente o seu médico. O seu médico pode decidir suspender o tratamento.

- Tem ocorrido em casos muito raros, certos tipos de cancro em crianças e adultos doentes tratados com Humira ou com outros antagonistas TNF. Doentes com artrite reumatoide muito grave que tenham doença prolongada, podem ter um maior risco médio de aparecimento de linfoma (tipo de cancro que afeta o sistema linfático) e leucemia (tipo de cancro que afeta o sangue e medula óssea). Se toma Humira o risco de ter linfoma, leucemia, ou outro tipo de cancro pode aumentar. Em raras ocasiões, em doentes tratados com Humira, foi notificado um tipo de linfoma específico e grave. Alguns destes doentes foram também tratados com azatioprina ou 6-mercaptopurina. Diga ao seu médico se está a tomar azatioprina ou 6-mercaptopurina com Humira. Adicionalmente foram observados casos de neoplasias cutâneas não-melanomas em doentes tratados com Humira. Se aparecerem novas lesões de pele durante ou depois do tratamento, ou se existirem alterações no aspeto de lesões existentes, informe o seu médico.

- Existem casos de cancros, para além de linfoma, em doentes com um tipo específico de doença pulmonar denominada Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) tratados com outros antagonistas TNF. Se tem DPOC, ou se fuma muito, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com um bloqueador TNF é apropriado para si.

Crianças e adolescentes

- Vacinação: se possível, antes de iniciar Humira, as crianças devem ter todas as vacinas atualizadas

- Não utilizar Humira em crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idade inferior a 2 anos.

Outros medicamentos e Humira

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Humira pode ser utilizado em conjunto com metotrexato ou com certos medicamentos antirreumatismais modificadores da doença (sulfassalazina, hidroxicloroquina, leflunomide e preparações injetáveis de sais de ouro), corticosteroides ou medicamentos analgésicos, incluindo fármacos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

Não deve tomar Humira com medicamentos contendo a substância ativa anakinra ou abatacept. Se tiver qualquer dúvida, por favor pergunte ao seu médico.

Humira com alimentos e bebidas

Uma vez que Humira é administrado debaixo da pele (por via subcutânea), a ingestão de alimentos e bebidas não deve afetar Humira.

Gravidez e amamentação

Não existem dados sobre os efeitos de Humira em mulheres grávidas pelo que não se recomenda a utilização de Humira durante a gravidez. Será aconselhada a evitar engravidar e utilizar um método contracetivo adequado durante o tratamento com Humira e durante pelo menos 5 meses após o último tratamento com Humira. Se engravidar, deve contactar o seu médico.

Desconhece-se se adalimumab passa para o leite humano.

Se estiver a amamentar, deve interromper o aleitamento durante o tratamento e durante pelo menos 5 meses após o último tratamento com Humira. Se durante a sua gravidez utilizou Humira, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Humira durante a sua gravidez antes que o seu bebé tome qualquer vacina (para mais informação ver secção sobre vacinação).

Se pensa estar grávida ou pretende engravidar, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico antes de iniciar esta terapêutica.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Humira pode ter uma pequena influência na sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas. Depois de tomar Humira pode ter vertigens e alterações da visão.

3. Como utilizar Humira

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Adultos com artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante ou espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante

Humira é injetado debaixo da pele (via subcutânea). A dose habitual em adultos com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante e em doentes com artrite psoriática é de 40 mg de adalimumab administrada em semanas alternadas, numa dose única.

Na artrite reumatoide, o metotrexato continua a ser utilizado enquanto se usa Humira. Se o seu médico considerar que o metotrexato não é adequado, Humira pode ser usado isoladamente.

Se tem artrite reumatoide e não usar metotrexato conjuntamente com Humira, o seu médico pode decidir administrar 40 mg de adalimumab semanalmente.

Crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular

A dose recomendada de Humira para os doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idades entre os 2 e os 12 anos, depende do peso e da altura da criança. O seu médico irá indicar-lhe a dose correta para a sua criança.

A dose recomendada de Humira para os doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idades entre os 13 e os 17 anos é de 40 mg em semanas alternadas.

Crianças com artrite relacionada com entesite

A dose recomendada de Humira para os doentes com artrite relacionada com entesite, com idades entre os 6 e os 17 anos, depende da altura e do peso da criança.

Adultos com psoríase

A dose habitual inicial em adultos com psoríase é de 80 mg, seguida de 40 mg administrada em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Deve continuar a administrar Humira de acordo com as indicações do seu médico. Dependendo da sua resposta, o médico pode aumentar a frequência de dose para 40 mg por semana.

Crianças ou adolescentes com psoríase em placas

A dose recomendada de Humira para os doentes com psoríase em placas, com idades entre os 4 e os 17 anos depende do peso da criança. O seu médico irá indicar-lhe a dose correta para a sua criança.

Doentes que necessitam de administrar uma dose inferior a 40 mg, devem usar a apresentação Humira frasco para uso pediátrico de 40 mg.

Adultos com hidradenite supurativa

A dose habitual inicial na hidradenite supurativa é de 160 mg (4 injeções num dia ou 2 injeções por dia, em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg (2 injeções por dia) duas semanas após a dose inicial. Após mais duas semanas, continuar com uma dose de 40 mg por semana. É recomendável que use um anti-séptico de lavagem diária nas áreas afetadas.

Adolescentes com hidradenite supurativa (a partir dos 12 anos de idade, com pelo menos 30 Kg de peso)

A dose recomendada de Humira é uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Se tiver uma resposta inadequada, o seu médico pode aumentar a frequência da dose para 40 mg semanalmente.

É recomendável que use um anti-séptico de lavagem diária nas áreas afetadas.

Adultos com doença de Crohn

A dose habitual inicial na doença de Crohn é de 80 mg, seguida de 40 mg em semanas alternadas, duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o seu médico pode prescrever uma dose inicial de 160 mg (4 injeções num dia ou 2 injeções por dia em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg, duas semanas após a dose inicial, e depois disso 40 mg em semanas alternadas. Dependendo da sua resposta, o médico pode aumentar a frequência da dose para 40 mg por semana.

Crianças ou adolescentes com doença de Crohn

Crianças e adolescentes com peso inferior a 40 kg:

A dose habitual inicial é de 40 mg seguida de 20 mg duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o médico da sua criança pode prescrever uma dose inicial de 80 mg (2 injeções num dia) seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial.

Depois disso, a dose habitual é de 20 mg em semanas alternadas. Dependendo da resposta do seu filho, o médico pode aumentar a dose para 20 mg por semana.

Crianças e adolescentes com peso igual ou superior a 40 kg:

A dose habitual inicial é de 80 mg seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Nos casos onde é necessária uma resposta mais rápida, o médico da sua criança pode prescrever uma dose inicial de 160 mg (4 injeções num dia ou 2 injeções por dia em dois dias consecutivos) seguida de 80 mg duas semanas após a dose inicial.

Depois disso, a dose habitual é de 40 mg em semanas alternadas. Dependendo da resposta do seu filho, o médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana.

Doentes que necessitam de administrar uma dose inferior a 40 mg, devem usar a apresentação Humira frasco para uso pediátrico de 40 mg.

Adultos com colite ulcerosa

A dose habitual em adultos com colite ulcerosa é de 160 mg na Semana 0 (a dose pode ser administrada em quatro injeções num dia ou duas injeções por dia em dois dias consecutivos), e 80 mg na Semana 2, e depois disso 40 mg em semanas alternadas. Dependendo da sua resposta, o médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana.

Adultos com uveíte não infecciosa

A dose habitual inicial em adultos com uveíte não infecciosa é de 80 mg, seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Deve continuar a administrar Humira durante o tempo que lhe foi indicado pelo seu médico.

Na uveíte não infecciosa, pode continuar a utilizar corticosteroides ou outros medicamentos que influenciam o sistema imunitário enquanto usa Humira. Humira pode ser usado isoladamente.

Modo e via de administração

Humira é administrado por injeção debaixo da pele (via subcutânea).

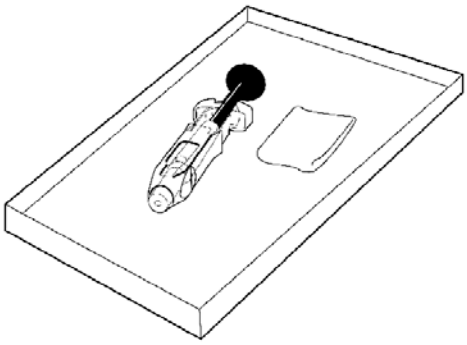
Instruções para a preparação e administração de uma injeção de Humira:

As instruções a seguir indicadas explicam como injetar Humira. Leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo. O seu médico ou assistente prestar-lhe-á informações sobre a técnica de autoinjeção. Não tente auto injetar-se antes de estar certo de ter compreendido o modo de preparar e administrar a injeção. Após treino adequado, a injeção pode ser administrada pelo doente ou por outra pessoa, por exemplo um familiar ou amigo.

Esta injeção não deve ser misturada com qualquer outro medicamento na mesma seringa ou frasco para injetáveis.

1) Preparação

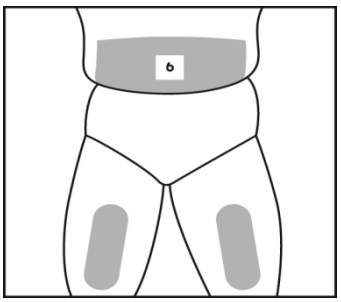
- Lave cuidadosamente as mãos
- Coloque os seguintes elementos sobre uma superfície limpa
    - Uma seringa pré-cheia de Humira para uso injetável
    - Uma compressa embebida em álcool



- Verifique o prazo de validade da seringa. Não utilize o produto se já tiver expirado o mês e ano indicados.

2) Escolha e preparação do local de injeção

- Escolha um local na coxa ou região abdominal



- Cada nova injeção deve ser administrada com pelo menos 3 cm de distância do local da última injeção.
  - Não injete numa área em que a pele esteja avermelhada, ferida ou endurecida. Isto pode significar que existe uma infeção.
  - Limpe o local da injeção com a compressa embebida em álcool, com movimentos circulares.
  - Não volte a tocar nessa área antes da injeção.

3) Injeção de Humira

- NÃO agitar a seringa
- Retire a tampa de proteção da agulha da seringa, tendo muito cuidado para não tocar na agulha ou que esta toque em qualquer superfície.
- Com uma das mãos, agarre cuidadosamente uma prega cutânea da área que já se encontra limpa, apertando-a firmemente.

- Com a outra mão, segure a seringa sobre a prega cutânea num ângulo de 45º, mantendo para cima o lado que tem a ranhura.
- Introduza a agulha na pele com um movimento curto e rápido.
- Liberte a prega cutânea da outra mão.
- Empurre o êmbolo para injetar a solução - pode demorar 2 a 5 segundos a esvaziar a seringa.
- Após esvaziar a seringa, retire a agulha da pele, procurando manter o mesmo ângulo da inserção.
- Segure a seringa com uma mão e com a outra mão faça deslizar o escudo protetor exterior sobre a agulha exposta, até fechar completamente.
- Utilizando o polegar ou uma gaze, pressione o local de injeção durante 10 segundos. Pode ocorrer uma pequena hemorragia. Não friccione o local da injeção. Se desejar, coloque um penso rápido.

4) Eliminação das seringas

- **NUNCA** reutilizar a seringa de Humira. **NUNCA** voltar a colocar a cápsula na agulha.
- Após a injeção de Humira, elimine imediatamente a seringa utilizada num recipiente próprio, de acordo com as instruções dadas pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- Manter o recipiente fora da vista e do alcance das crianças.

Se utilizar mais Humira do que deveria:

Se injetar acidentalmente Humira mais frequentemente do que o prescrito contacte o seu médico e informe-o de que utilizou mais do que devia. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Humira:

Caso se tenha esquecido de administrar uma injeção, administre a próxima dose de Humira logo que se lembrar. Administre a dose seguinte conforme prescrito, como se não tivesse omitido a dose anterior.

Se parar de utilizar Humira:

A decisão de parar de utilizar Humira deve ser avaliada com o seu médico. Os seus sintomas podem voltar após descontinuação.

Caso tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A maioria dos efeitos secundários são ligeiros a moderados. No entanto, alguns podem ser graves e requerer tratamento. Podem ocorrer efeitos secundários pelo menos 4 meses após a última injeção de Humira.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas:

- Pele muito irritada, comichão ou outros sinais de reação alérgica;
- Inchaço da face, mãos, pés;
- Dificuldade em respirar, em engolir;
- Falta de ar durante o esforço ou quando deitado ou inchaço dos pés.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos secundários:

- Sinais de infeção tais como febre, má disposição, feridas, problemas dentários ou sensação de ardor ao urinar;
- Sensação de fraqueza ou cansaço;
- Tosse;
- Formigueiro;
- Dormência;
- Visão dupla;
- Sensação de fraqueza nos braços ou pernas;
- Inchaço ou ferida aberta que não cicatriza;
- Sinais ou sintomas sugestivos de alterações sanguíneas tais como febre persistente, nódoas negras, hemorragias, palidez.

Os sintomas descritos acima podem ser sinais dos efeitos secundários descritos a seguir e que foram observados com Humira:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- reações no local da injeção (incluindo dor, inchaço, vermelhidão ou comichão);
- infeções do trato respiratório (incluindo constipação, nariz a pingar, infeção sinusal, pneumonia);

- dor de cabeça;
- dor abdominal;
- náuseas e vómitos;
- erupção cutânea;
- dor musculoesquelética.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infeções graves (incluindo envenenamento do sangue e gripe);
- infeções da pele (incluindo celulite e zona);
- infeções dos ouvidos;
- infeções orais (incluindo infeções dentárias e constipações);
- infeções do sistema reprodutor;
- infeção do trato urinário;
- infeções fúngicas;
- infeções das articulações;
- tumores benignos;
- cancro da pele;
- reações alérgicas (incluindo alergia sazonal);
- desidratação;
- alterações do humor (incluindo depressão);
- ansiedade;
- dificuldade em adormecer;
- alterações neurológicas tais como prurido, comichão ou dormência;
- enxaqueca;
- compressão da raiz nervosa (incluindo dor lombar e dor nas pernas);
- alterações da visão;
- inflamação dos olhos;
- inflamação das pálpebras e inchaço de olhos;
- vertigem;
- sensação de batimento cardíaco rápido;
- tensão arterial alta;
- vermelhidão;
- hematoma;
- tosse;
- asma;
- dificuldade em respirar;
- hemorragia gastrointestinal;
- dispepsia (indigestão, inchaço, azia);
- doença de refluxo;
- síndrome de sicca (incluindo olhos e boca seca);
- comichão;
- erupção da pele com comichão;
- nódoas negras;
- inflamação da pele (tais como eczema);
- unhas das mãos e dos pés quebradiças;
- aumento de suor;
- perda de cabelo;
- início ou agravamento de psoríase;
- espasmos musculares;
- sangue na urina;
- perturbações renais;
- dor no peito;
- inchaço;

- febre;
- redução nas plaquetas sanguíneas aumentando o risco de hemorragia ou de nódoas negras;
- diminuição na cicatrização.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- infeções oportunistas (as quais incluem tuberculose e outras infeções que ocorrem quando a resistência à doença está diminuída);
- infeções neurológicas (incluindo meningite viral);
- infeções oculares;
- infeções bacterianas;
- diverticulite (inflamação e infeção do intestino grosso);
- cancro;
- cancro que afeta o sistema linfático;
- melanoma;
- perturbações do sistema imunitário que podem afetar os pulmões, pele e gânglios linfáticos (apresentando-se mais frequentemente como sarcoidose);
- vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos);
- tremor;
- neuropatia;
- AVC;
- visão dupla;
- perda de audição, zumbido;
- sensação de batimento irregular do coração tal como palpitações;
- problemas no coração que podem causar falta de ar ou inchaço nos tornozelos;
- ataque cardíaco;
- quisto na parede de uma artéria maior, inflamação e coágulo de uma veia, bloqueio de um vaso sanguíneo;
- doenças pulmonares causando falta de ar (incluindo inflamação);
- embolismo pulmonar (bloqueio de uma artéria pulmonar);
- derrame pleural (acumulação anormal de líquido no espaço pleural);
- inflamação do pâncreas que causa dor grave no abdómen e costas;
- dificuldade em engolir;
- edema facial;
- inflamação da vesícula, pedra na vesícula;
- fígado gordo;
- suores noturnos;
- escaras;
- colapso muscular anormal;
- lúpus eritematoso sistémico (incluindo inflamação da pele, coração, pulmão, articulações e outros órgãos);
- interrupções de sono;
- impotência;
- inflamações.

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea);
- reação alérgica grave com choque;
- esclerose múltipla;
- alterações neurológicas (tais como inflamação do nervo ocular e síndrome de Guillain-Barré que pode causar fraqueza muscular, sensações anormais, formigueiro nos braços e na parte superior do corpo);
- o coração deixa de bombear;

- fibrose pulmonar (cicatrizes no pulmão);
- perfuração intestinal;
- hepatite;
- reativação da hepatite B;
- hepatite autoimune (inflamação do fígado causada pelo próprio sistema imunitário do corpo);
- vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos da pele);
- síndrome de Stevens-Johnson (sintomas iniciais incluindo indisposição, febre, dor de cabeça e erupção cutânea);
- edema facial associado com reações alérgicas;
- eritema multiforme (erupção cutânea inflamatória);
- síndrome tipo lúpus.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- linfoma hepatoesplénico de linfócitos T (um raro cancro de sangue que muitas vezes é fatal);
- carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro de pele);
- insuficiência hepática;
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção cutânea acompanhada de fraqueza muscular).

Alguns efeitos secundários observados com Humira podem não ter sintomas e só podem ser identificados através de análises ao sangue. Estes incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- contagem diminuída dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída dos glóbulos vermelhos;
- aumento dos lípidos no sangue;
- aumento das enzimas hepáticas.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- contagem aumentada dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída das plaquetas;
- aumento de ácido úrico no sangue;
- contagem anormal de sódio no sangue;
- contagem diminuída de cálcio no sangue;
- contagem diminuída de fosfato no sangue;
- nível de açúcar aumentado no sangue;
- valores aumentados de dehidrogenase láctica no sangue;
- presença de autoanticorpos no sangue.

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- contagem diminuída de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- insuficiência hepática.

<u>Comunicação de efeitos secundários</u>

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Humira

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo/blister/embalagem, após VAL.

Conservar no frigorífico (2° C - 8° C). Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.

Conservação Alternativa:

Quando necessário (por exemplo, quando está a viajar), uma seringa pré-cheia de Humira, pode ser conservada até um período máximo de 14 dias, à temperatura ambiente (até 25 ° C) - ter a certeza que a protege da luz. Uma vez retirada do frigorífico para a temperatura ambiente, a seringa **deve ser utilizada dentro de 14 dias ou eliminada**, mesmo que a volte a colocar no frigorífico.

Deve registar a data em que a seringa foi inicialmente retirada do frigorífico e a data em que deve ser eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Humira

A substância ativa é adalimumab.
Os outros componentes são manitol, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,8 ml, isto é, praticamente “isento de sódio” e não contém conservantes.

Qual o aspeto de Humira em seringa pré-cheia e conteúdo da embalagem

Humira em seringa pré-cheia é constituído por uma seringa de vidro com sistema de proteção contendo uma solução de adalimumab. Cada embalagem contém 1 seringa pré-cheia com sistema de proteção, para uso hospitalar ou ambulatório, com 1 compressa embebida em álcool.

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia é fornecido sob a forma de uma solução estéril contendo 40 mg de adalimumab dissolvido em 0,8 ml de solução.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações. Humira está disponível em frasco para injetáveis, em seringa pré-cheia e em caneta pré-cheia.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

Fabricante

AbbVie Biotechnology GmBH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Alemanha

e

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811
България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111
Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28
Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0
Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011
Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555
España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1384 09 10
France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00
Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501
Ireland
AbbVie Limited

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023
Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811
Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600
Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201
Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00
Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0
Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00
Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400
România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35
Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o

Tel: +353 (0)1 4287900
Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000
Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921
Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40
Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Tel: +386 (1)32 08 060
Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777
Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200
Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600
United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia
adalimumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico vai dar-lhe também um Cartão de Segurança do Doente, que contém informação de segurança importante que precisa conhecer, antes e durante o tratamento com Humira. Mantenha o Cartão de Segurança do Doente consigo.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico (ver secção 4).

O que contém este folheto

1. O que é Humira e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Humira
3. Como utilizar Humira
4. Efeitos secundários possíveis
5 Como conservar Humira
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Humira e para que é utilizado

Humira contém adalimumab como substância ativa, um agente imunossupressor seletivo. Humira destina-se ao tratamento da artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil poliarticular, artrite relacionada com entesite, espondilite anquilosante, espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante, artrite psoriática, psoríase, hidradenite supurativa, doença de Crohn, colite ulcerosa e uveíte não infecciosa afetando a parte de trás do olho. É um medicamento que reduz o processo de inflamação destas doenças. A substância ativa, adalimumab, é um anticorpo monoclonal humano produzido por cultura de células. Os anticorpos monoclonais são proteínas que reconhecem e se ligam a outras proteínas específicas. Adalimumab liga-se a uma proteína específica (fator de necrose tumoral ou TNFα), que está presente em níveis aumentados em doenças inflamatórias tais como na artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil poliarticular, artrite relacionada com entesite, espondilite anquilosante, espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante, artrite psoriática, psoríase, hidradenite supurativa, doença de Crohn, colite ulcerosa e uveíte não infecciosa afetando a parte de trás do olho.

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações.

Humira é usado no tratamento da artrite reumatoide em adultos. Se tem artrite reumatoide ativa moderada a grave, é possível que tenha sido previamente tratado com outros medicamentos modificadores da doença, como metotrexato. Se a sua resposta a estes medicamentos tiver sido insuficiente, ser-lhe-á administrado Humira para tratar a sua artrite reumatoide.

Humira pode ser usado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva sem tratamento prévio com metotrexato.

Humira demonstrou retardar a lesão da cartilagem e osso das articulações causada pela doença e melhorar a função física.

Humira é usado habitualmente com metotrexato. Se o médico considerar que metotrexato não é adequado, Humira pode ser usado isoladamente.

Artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite

A artrite idiopática juvenil poliarticular e a artrite relacionada com entesite são doenças inflamatórias.

Humira é usado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular em crianças e adolescentes com idade entre os 2 e os 17 anos e artrite relacionada com entesite em crianças e adolescentes com idade entre os 6 e os 17 anos. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos modificadores da doença, como por exemplo o metotrexato. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Humira para tratar a sua artrite idiopática juvenil poliarticular ou artrite relacionada com entesite.

Espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante

A espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante são doenças inflamatórias da espinha dorsal.

Humira é usado no tratamento da espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante em adultos. No caso de sofrer de espondilite anquilosante ou espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante, receberá primeiro outros medicamentos. Caso não responda de modo suficiente a esses medicamentos, receberá Humira para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

Artrite psoriática

A artrite psoriática é uma inflamação da articulação associada a psoríase.

Humira é usado no tratamento da artrite psoriática em adultos.
Humira demonstrou retardar a lesão da cartilagem e osso das articulações causada pela doença e melhorar a função física.

Psoríase em placas em adultos e crianças

Psoríase em placas é uma doença da pele que provoca manchas avermelhadas, secas e com placas na pele, cobertas de escamas prateadas. A psoríase em placas pode também afetar as unhas, causando a sua desintegração, tornando-as espessas e descoladas da base da unha o que pode ser doloroso.Pensa-se que a psoríase pode ser causada por alterações do sistema imunitário do corpo, que provocam um aumento da produção de células epiteliais.

Humira é usado no tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos. Humira também é usado no tratamento da psoríase em placas grave em crianças e adolescentes com idades entre os 4 e os 17 anos de idade, para os quais o tratamento tópico e fototerapias não resultaram ou são inadequados.

Hidradenite supurativa em adultos e adolescentes

Hidradenite supurativa (por vezes chamada hidrosadenite supurativa ou acne inversa) é uma doença inflamatória crónica da pele, muitas vezes dolorosa. Os sintomas podem incluir nódulos dolorosos (caroços) e abcessos (furúnculos) que podem libertar pus. Frequentemente afeta áreas da pele especìficas, tais como a região inframamária (abaixo das mamas), axilas, coxas, virilhas e nádegas. Nas áreas afetadas, podem também surgir cicatrizes.

Humira é usado no tratamento da hidradenite supurativa em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade. Humira pode reduzir o número de nódulos e abcessos existentes, bem como a dor

frequentemente associada com a doença. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Humira.

Doença de Crohn em adultos e crianças

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do aparelho digestivo.

Humira é usado no tratamento da doença de Crohn em adultos e crianças entre os 6 e os 17 anos. No caso de sofrer de doença de Crohn receberá primeiro outros medicamentos. Caso não responda de modo suficiente a esses medicamentos, receberá Humira para reduzir os sinais e sintomas da sua doença de Crohn.

Colite Ulcerosa

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória do intestino.

Humira é usado no tratamento da colite ulcerosa em adultos. No caso de sofrer de colite ulcerosa receberá primeiro outros medicamentos. Caso não responda de modo suficiente a esses medicamentos, receberá Humira para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

Uveíte não infecciosa afetando a parte de trás do olho

A uveíte não infecciosa é uma doença inflamatória que afeta diferentes partes do olho.

Humira é usado no tratamento da uveíte não infecciosa com inflamação, afetando a parte de trás do olho, em adultos. Esta inflamação leva a uma diminuição da visão e/ou à presença de moscas volantes no olho (pontos pretos ou linhas finas que se movem através do campo de visão). Humira atua através da redução desta inflamação.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Humira

Não utilize Humira

- Se tem alergia ao adalimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tem uma infeção grave, incluindo tuberculose ativa (ver “Advertências e precauções”). Deve contactar o seu médico se tiver sintomas de infeção, tais como febre, feridas, sensação de cansaço, problemas dentários.
- Se tem insuficiência cardíaca moderada a grave. É importante que informe o seu médico se tem ou se teve alterações cardíacas graves (ver “Advertências e precauções”).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Humira

- Se tiver reações alérgicas com sintomas, tais como dificuldade em respirar, respiração ofegante, tonturas, inchaço ou pele irritada, interrompa a administração de Humira e contacte imediatamente o seu médico.
- Se tiver uma infeção, incluindo uma infeção crónica ou localizada (por exemplo, úlcera da perna) informe o seu médico antes de iniciar o tratamento com Humira. Se tiver quaisquer dúvidas, deve contactar o seu médico.

- Pode contrair mais facilmente infeções enquanto estiver a ser tratado com Humira. Este risco pode aumentar se a sua função pulmonar estiver diminuída. Estas infeções podem ser graves e incluir tuberculose, infeções causadas por vírus, fungos, parasitas ou bactérias, ou outras infeções oportunistas e sepsia que podem, em casos raros, pôr a vida em risco. Deve informar o seu médico se tiver sintomas, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Humira.

- Uma vez que foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com Humira, o seu médico irá avaliá-lo para despiste de sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar a terapêutica com Humira. Esta avaliação irá incluir uma história clínica pormenorizada, uma radiografia do tórax e um teste de tuberculina. A realização e o resultado destes exames deve ser registada no Cartão de Segurança do Doente. É muito importante que informe o seu médico se já sofreu de tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém com esta doença. A tuberculose pode vir a manifestar-se durante o tratamento com Humira, ainda que tenha efetuado tratamento de profilaxia da tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, fraqueza, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico.

- Informe o seu médico se reside ou viaja em regiões nas quais as infeções fúngicas tais como histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose são endémicas.

- Informe o seu médico se tem antecedentes de infeções recorrentes ou quaisquer outros problemas que aumentem o risco de infeções.

- Informe o seu médico se é um portador do vírus da Hepatite B (HBV), se tem o vírus HBV ativo ou se pensa que pode estar em risco de contrair HBV. O seu médico deve avaliá-lo para determinar se tem HBV. Humira pode causar reativação de HBV em pessoas portadoras deste vírus. Em alguns casos, especialmente se tomar outros medicamentos que suprimem o sistema imunitário, a reativação de HBV pode pôr a sua vida em risco.

- Se tem mais de 65 anos pode estar mais suscetível a infeções enquanto estiver a ser tratado com Humira. Em conjunto com o seu médico deve tomar especial atenção a sinais de infeção enquanto estiver a ser tratado com Humira. É importante informar o seu médico se tiver sintomas de infeções, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários.

- Se vai ser submetido a uma intervenção cirúrgica ou dentária, informe o seu médico que está a tomar Humira. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Humira.

- Se sofre ou vier a desenvolver uma doença desmielinizante tal como esclerose múltipla, o seu médico irá decidir se pode utilizar ou continuar a utilizar Humira. Caso a sua criança tiver sintomas, tais como alterações na visão, fraqueza nos braços ou pernas ou dormência ou formigueiro em qualquer parte do corpo, informe imediatamente o seu médico.

- Certas vacinas podem causar infeções e não devem ser administradas em conjunto com Humira. Contacte o seu médico antes de receber qualquer vacina. Recomenda-se que as crianças, antes de iniciar o tratamento com Humira, se possível, sejam informadas sobre todas as vacinas, de acordo com o atual plano de vacinação nacional. Se utilizou Humira durante a gravidez, o seu bebé pode ter um risco superior de ter tais infeções até, aproximadamente, cinco meses após a última dose que administrou durante a gravidez. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Humira durante a sua gravidez, para que estes possam decidir quando pode ser dada qualquer vacina ao seu bebé.

- Se sofre de insuficiência cardíaca ligeira e está a ser tratado com Humira, o estado da sua insuficiência cardíaca deve ser controlado cuidadosamente pelo seu médico. Deve informar o seu médico se sofre ou já sofreu de algum problema cardíaco grave. Caso se verifique desenvolvimento de novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca (por

exemplo, falta de ar ou inchaço dos pés), deve contactar o seu médico imediatamente. O seu médico irá decidir se pode utilizar Humira.

- Em alguns doentes o organismo pode ser incapaz de produzir suficientes células sanguíneas que ajudem o organismo a combater infeções ou ajudem a parar hemorragias. Caso verifique febre que se mantenha, nódoas negras ou perdas de sangue muito facilmente ou que apresente um aspeto pálido, informe imediatamente o seu médico. O seu médico pode decidir suspender o tratamento.

- Tem ocorrido em casos muito raros, certos tipos de cancro em crianças e adultos doentes tratados com Humira ou com outros antagonistas TNF. Doentes com artrite reumatoide muito grave que tenham doença prolongada, podem ter um maior risco médio de aparecimento de linfoma (tipo de cancro que afeta o sistema linfático) e leucemia (tipo de cancro que afeta o sangue e medula óssea). Se toma Humira o risco de ter linfoma, leucemia, ou outro tipo de cancro pode aumentar. Em raras ocasiões, em doentes tratados com Humira, foi notificado um tipo de linfoma específico e grave. Alguns destes doentes foram também tratados com azatioprina ou 6-mercaptopurina. Diga ao seu médico se está a tomar azatioprina ou 6-mercaptopurina com Humira Adicionalmente foram observados casos de neoplasias cutâneas não-melanomas em doentes tratados com Humira. Se aparecerem novas lesões de pele durante ou depois do tratamento, ou se existirem alterações no aspeto de lesões existentes, informe o seu médico.

- Existem casos de cancros, para além de linfoma, em doentes com um tipo específico de doença pulmonar denominada Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) tratados com outros antagonistas TNF. Se tem DPOC, ou se fuma muito, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com um bloqueador TNF é apropriado para si.

Crianças e adolescentes

- Vacinação: se possível, antes de iniciar Humira, as crianças devem ter todas as vacinas atualizadas

- Não utilizar Humira em crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idade inferior a 2 anos.

Outros medicamentos e Humira

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Humira pode ser utilizado em conjunto com metotrexato ou com certos medicamentos antirreumatismais modificadores da doença (sulfassalazina, hidroxicloroquina, leflunomide e preparações injetáveis de sais de ouro), corticosteroides ou medicamentos analgésicos, incluindo fármacos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

Não deve tomar Humira com medicamentos contendo a substância ativa anakinra ou abatacept. Se tiver qualquer dúvida, por favor pergunte ao seu médico.

Humira com alimentos e bebidas

Uma vez que Humira é administrado debaixo da pele (por via subcutânea), a ingestão de alimentos e bebidas não deve afetar Humira.

Gravidez e amamentação

Não existem dados sobre os efeitos de Humira em mulheres grávidas pelo que não se recomenda a utilização de Humira durante a gravidez. Será aconselhada a evitar engravidar e utilizar um método

contracetivo adequado durante o tratamento com Humira e durante pelo menos 5 meses após o último tratamento com Humira. Se engravidar, deve contactar o seu médico.

Desconhece-se se adalimumab passa para o leite humano.

Se estiver a amamentar, deve interromper o aleitamento durante o tratamento e durante pelo menos 5 meses após o último tratamento com Humira. Se durante a sua gravidez utilizou Humira, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Humira durante a sua gravidez antes que o seu bebé tome qualquer vacina (para mais informação ver secção sobre vacinação).

Se pensa estar grávida ou planeia engravidar, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico antes de iniciar esta terapêutica.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Humira pode ter uma pequena influência na sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas. Depois de tomar Humira pode ter vertigens e alterações da visão.

3. Como utilizar Humira

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Adultos com artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante ou espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante

Humira é injetado debaixo da pele (via subcutânea). A dose habitual em adultos com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante e em doentes com artrite psoriática é de 40 mg de adalimumab administrada em semanas alternadas, numa dose única.

Na artrite reumatoide, o metotrexato continua a ser utilizado enquanto se usa Humira. Se o seu médico considerar que o metotrexato não é adequado, Humira pode ser usado isoladamente.

Se tem artrite reumatoide e não usar metotrexato conjuntamente com Humira, o seu médico pode decidir administrar 40 mg de adalimumab semanalmente.

Crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular

A dose recomendada de Humira para os doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idades entre os 2 e os 12 anos depende da altura e do peso da criança. O seu médico irá indicar-lhe a dose correta para a sua criança.

A dose recomendada de Humira para os doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idades entre os 13 e os 17 anos é de 40 mg em semanas alternadas.

Crianças com artrite relacionada com entesite

A dose recomendada de Humira para os doentes com artrite relacionada com entesite, com idades entre os 6 e os 17 anos depende da altura e do peso da criança.

Adultos com psoríase

A dose habitual inicial em adultos com psoríase é de 80 mg, seguida de 40 mg administrada em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Deve continuar a administrar Humira de acordo

com as instruções do seu médico. Dependendo da sua resposta, o médico pode aumentar a frequência de dose para 40 mg por semana.

Crianças ou adolescentes com psoríase em placas

A dose recomendada de Humira para os doentes com psoríase em placas, com idades entre os 4 e os 17 anos depende do peso da criança. O médico da sua criança irá indicar-lhe a dose correta para a sua criança.

Doentes que necessitam de administrar uma dose inferior a 40 mg, devem usar a apresentação Humira frasco para uso pediátrico de 40 mg.

Adultos com hidradenite supurativa

A dose habitual inicial na hidradenite supurativa é de 160 mg (4 injeções num dia ou 2 injeções por dia, em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg (2 injeções por dia) duas semanas após a dose inicial. Após mais duas semanas, continuar com uma dose de 40 mg por semana. É recomendável que use um anti-séptico de lavagem diária nas áreas afetadas.

Adolescentes com hidradenite supurativa (a partir dos 12 anos de idade, com pelo menos 30 Kg de peso)

A dose recomendada de Humira é uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Se tiver uma resposta inadequada, o seu médico pode aumentar a frequência da dose para 40 mg semanalmente.

É recomendável que use um anti-séptico de lavagem diária nas áreas afetadas.

Adultos com doença de Crohn

A dose habitual inicial na doença de Crohn é de 80 mg seguida de 40 mg em semanas alternadas, duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o seu médico pode prescrever uma dose inicial de 160 mg (4 injeções num dia ou 2 injeções por dia em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg duas semanas após a dose inicial, e depois disso 40 mg em semanas alternadas. Dependendo da sua resposta, o médico pode aumentar a frequência da dose para 40 mg por semana.

Crianças ou adolescentes com doença de Crohn

Crianças e adolescentes com peso inferior a 40 kg:

A dose habitual inicial é de 40 mg seguida de 20 mg duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o médico da sua criança pode prescrever uma dose inicial de 80 mg (2 injeções num dia) seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial.

Depois disso, a dose habitual é de 20 mg em semanas alternadas. Dependendo da resposta do seu filho, o médico pode aumentar a dose para 20 mg por semana.

Crianças e adolescentes com peso igual ou superior a 40 kg:

A dose habitual inicial é de 80 mg seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Nos casos onde é necessária uma resposta mais rápida, o médico da sua criança pode prescrever uma dose inicial de 160 mg (4 injeções num dia ou 2 injeções por dia em dois dias consecutivos) seguida de 80 mg duas semanas após a dose inicial.

Depois disso, a dose habitual é de 40 mg em semanas alternadas. Dependendo da resposta do seu filho, o médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana.

Doentes que necessitam de administrar uma dose inferior a 40 mg, devem usar a apresentação Humira frasco para uso pediátrico de 40 mg.

Adultos com colite ulcerosa

A dose habitual em adultos com colite ulcerosa é de 160 mg na Semana 0 (a dose pode ser administrada em quatro injeções num dia ou duas injeções por dia em dois dias consecutivos), e 80 mg na Semana 2, e depois disso 40 mg em semanas alternadas. Dependendo da sua resposta, o médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana.

Adultos com uveíte não infecciosa

A dose habitual inicial em adultos com uveíte não infecciosa é de 80 mg, seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Deve continuar a administrar Humira durante o tempo que lhe foi indicado pelo seu médico.

Na uveíte não infecciosa, pode continuar a utilizar corticosteroides ou outros medicamentos que influenciam o sistema imunitário enquanto usa Humira. Humira pode ser usado isoladamente.

Modo e via de administração

Humira é administrado por injeção debaixo da pele (via subcutânea).

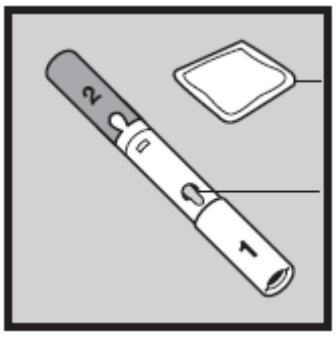
Autoinjeção de Humira

As instruções a seguir indicadas explicam como se autoinjetar, utilizando Humira em caneta pré-cheia. Leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo. O seu médico ou assistente dar-lhe-á instruções sobre a técnica de autoinjeção. Não tente auto injetar-se antes de estar certo de ter compreendido o modo de preparar e administrar a injeção. Após treino adequado, a injeção pode ser administrada pelo doente ou por outra pessoa, por exemplo um familiar ou amigo.

O que devo fazer antes de autoinjetar Humira por via subcutânea?

1. Lave cuidadosamente as mãos.
2. Retire uma caneta pré-cheia de Humira do frigorífico.
3. Não agite ou deixe cair a caneta.
4. Coloque os seguintes elementos numa superfície limpa.

    - Uma caneta pré-cheia de Humira
    - Uma compressa embebida em álcool



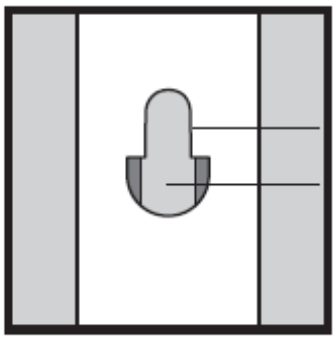
Compressa

Janela

5. Verifique o prazo de validade no rótulo da caneta pré-cheia (EXP). Não utilize o produto se já tiver expirado o mês e ano indicado.

6. Segure na caneta pré-cheia com a tampa cinzenta (”1”) voltada para cima. Verifique através da janela o aspeto da solução de Humira, nos bordos da caneta pré-cheia. A solução deve estar

límpida e incolor. Se estiver turva ou descorada ou com flocos ou partículas em suspensão, não a deve usar. Não use a caneta pré-cheia se estiver congelada ou se foi deixada à luz direta do sol. Retire só a tampa cinzenta e a tampa roxa **imediatamente** antes da injeção.



Janela

Líquido Límpido na Seringa

Onde devo dar a injeção?

1. Escolha um local no cimo da coxa ou estômago (exceto na área à volta do umbigo).

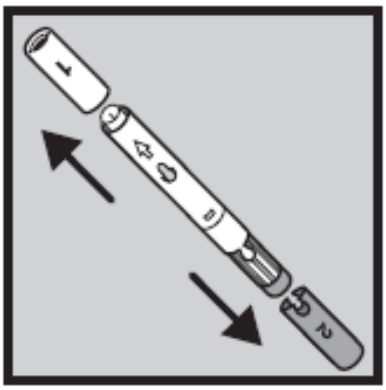
2. Altere o local de injeção em cada administração de modo a não irritar um só local de injeção. Cada nova injeção deve ser administrada com pelo menos 3 cm de distância do local da última injeção.

3. Não injete numa área em que a pele esteja avermelhada, ferida ou endurecida. Isto pode significar que existe uma infeção.

Como devo administrar a injeção?

1. Limpe o local da injeção usando a compressa embebida em álcool, com movimentos circulares. Não volte a tocar nessa área antes da injeção.

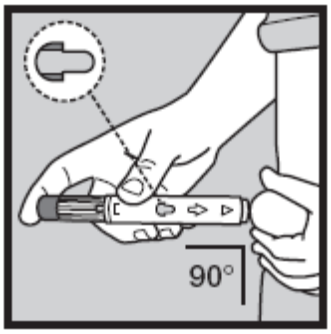
2. Retire só a tampa cinzenta e a tampa roxa **imediatamente** antes da injeção. Segure o corpo cinzento da caneta pré-cheia com uma mão. Coloque a mão no meio da caneta de modo que nem a tampa cinzenta (1) nem a tampa roxa (2) fiquem tapadas. Segure a caneta pré-cheia com a tampa cinzenta (1) voltada para cima. Com a outra mão, retire a tampa cinzenta (1) na vertical, verifique se a pequena proteção cinzenta da agulha foi removida com a tampa da seringa e depois elimine-a. Se aparecerem na agulha algumas pequenas gotas, isto significa que está bem. A proteção branca da agulha está agora visível. Não tente tocar na agulha protegida no cartucho. **NÃO VOLTE A COLOCAR A TAMPA,** pode danificar o interior da agulha.

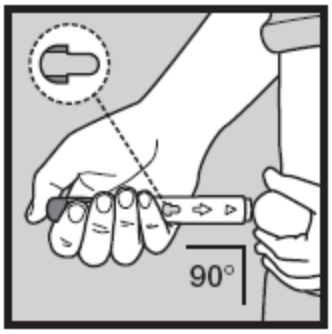


3. Retire a tampa de segurança de cor roxa da caneta (“2”) de forma a que o botão ativador de cor roxa fique à superfície. A caneta pré-cheia está agora pronta a usar. Não pressione o botão ativador roxo até que esteja adequadamente posicionado, dado que resultaria numa descarga de medicação. **NÃO VOLTE A COLOCAR A TAMPA, porque isso pode causar descarga da unidade.**

Administrar a injeção

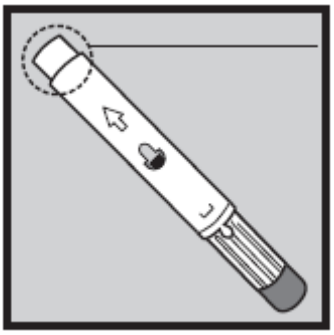
1. Com uma mão, agarre cuidadosamente uma prega cutânea bastante grande, no local da injeção que já se encontra limpa, apertando-a firmemente (ver abaixo).
2. Coloque a extremidade branca da caneta pré-cheia junto à pele num ângulo reto (90 graus), de modo a que possa ver a janela. É normal a presença de uma ou mais bolhas na janela.
3. Segure o cartucho da caneta pré-cheia e pressione-o levemente no local de injeção (sem qualquer movimento).
4. Logo que esteja pronto a iniciar a injeção, pressione com o dedo indicador ou o polegar o botão de cor roxa sobre o local de injeção (ver abaixo). Quando a agulha se solta, ouvirá um “click” num tom audível e irá sentir uma pequena picada quando a agulha penetrar na pele.
5. Mantenha o botão pressionado e continue a segurar a caneta pré-cheia de forma constante no local de injeção **durante 10 segundos, para assegurar uma injeção completa.** Não remova a caneta pré-cheia enquanto a injeção está a ser administrada.



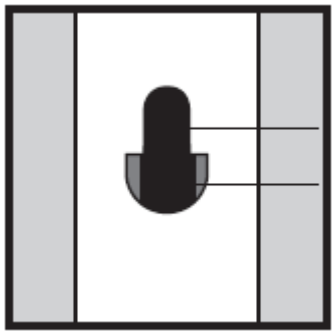


6. Verá através da janela, um indicador amarelo a mover-se durante a injeção. A injeção está completa quando o indicador amarelo parar. O indicador amarelo faz parte do êmbolo da caneta pré-cheia. Se o indicador amarelo não é visível na janela, o êmbolo não avançou de forma adequada e a injeção não está completa.

7. Retire verticalmente a caneta pré-cheia do local de injeção. A proteção branca da agulha desliza sobre a agulha e envolve-a completamente. Não tente tocar na agulha. A proteção branca da agulha evita que toque na agulha.



Proteção Branca da Agulha



Janela

Indicador Amarelo Visível

8. Pode ver uma marca de sangue no local da injeção. Pode pressionar o local de injeção com algodão ou uma gaze, durante 10 segundos. Não friccione o local da injeção. Se desejar, coloque um penso rápido.

Eliminação das canetas

- Use só uma caneta pré-cheia por injeção. Não volte a colocar as tampas na caneta pré-cheia.
- Depois de injetar Humira, elimine imediatamente a caneta pré-cheia utilizada num recipiente próprio, de acordo com as instruções dadas pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- Manter o recipiente fora da vista e do alcance das crianças.

Se utilizar mais Humira do que deveria:

Se injetar acidentalmente Humira mais frequentemente do que o prescrito contacte o seu médico ou farmacêutico e informe-os de que utilizou mais do que devia. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Humira:

Caso se tenha esquecido de administrar uma injeção, administre a próxima dose de Humira logo que se lembrar. Administre a dose seguinte conforme prescrito, como se não tivesse omitido a dose anterior.

Se parar de utilizar Humira:

A decisão de parar de utilizar Humira deve ser avaliada com o seu médico. Os seus sintomas podem voltar após descontinuação.

Caso tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A maioria dos efeitos secundários são ligeiros a moderados. No entanto, alguns podem ser graves e requerer tratamento. Podem ocorrer efeitos secundários pelo menos 4 meses após a última injeção de Humira.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas:

- Pele muito irritada, comichão ou outros sinais de reação alérgica;
- Inchaço da face, mãos, pés;
- Dificuldade em respirar, em engolir;
- Falta de ar durante o esforço ou quando deitado ou inchaço dos pés.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos secundários:

- Sinais de infeção tais como febre, má disposição, feridas, problemas dentários ou sensação de ardor ao urinar;
- Sensação de fraqueza ou cansaço;
- Tosse;
- Formigueiro;
- Dormência;
- Visão dupla;
- Sensação de fraqueza nos braços ou pernas;
- Inchaço ou ferida aberta que não cicatriza;
- Sinais ou sintomas sugestivos de alterações sanguíneas tais como febre persistente, nódoas negras, hemorragias, palidez.

Os sintomas descritos acima podem ser sinais dos efeitos secundários descritos a seguir e que foram observados com Humira:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- reações no local da injeção (incluindo dor, inchaço, vermelhidão ou comichão);
- infeções do trato respiratório (incluindo constipação, nariz a pingar, infeção sinusal, pneumonia);
- dor de cabeça;
- dor abdominal;
- náuseas e vómitos;
- erupção cutânea;
- dor musculoesquelética.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infeções graves (incluindo envenenamento do sangue e gripe);
- infeções da pele (incluindo celulite e zona);
- infeções dos ouvidos;
- infeções orais (incluindo infeções dentárias e constipações);
- infeções do sistema reprodutor;
- infeção do trato urinário;
- infeções fúngicas;
- infeções das articulações;
- tumores benignos;
- cancro da pele;
- reações alérgicas (incluindo alergia sazonal);
- desidratação;
- alterações do humor (incluindo depressão);
- ansiedade;
- dificuldade em adormecer;
- alterações neurológicas tais como prurido, comichão ou dormência;
- enxaqueca;
- compressão da raiz nervosa (incluindo dor lombar e dor nas pernas);
- alterações da visão;
- inflamação dos olhos;
- inflamação das pálpebras e inchaço de olhos;
- vertigem;
- sensação de batimento cardíaco rápido;
- tensão arterial alta;

- vermelhidão;
- hematoma;
- tosse;
- asma;
- dificuldade em respirar;
- hemorragia gastrointestinal;
- dispepsia (indigestão, inchaço, azia);
- doença de refluxo;
- síndrome de sicca (incluindo olhos e boca seca);
- comichão;
- erupção da pele com comichão;
- nódoas negras;
- inflamação da pele (tais como eczema);
- unhas das mãos e dos pés quebradiças;
- aumento de suor;
- perda de cabelo;
- início ou agravamento da psoríase;
- espasmos musculares;
- sangue na urina;
- perturbações renais;
- dor no peito;
- inchaço;
- febre;
- redução nas plaquetas sanguíneas aumentando o risco de hemorragia ou de nódoas negras;
- diminuição na cicatrização.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- infeções oportunistas (as quais incluem tuberculose e outras infeções que ocorrem quando a resistência à doença está diminuída);
- infeções neurológicas (incluindo meningite viral);
- infeções oculares;
- infeções bacterianas;
- diverticulite (inflamação e infeção do intestino grosso);
- cancro;
- cancro que afeta o sistema linfático;
- melanoma;
- perturbações do sistema imunitário que podem afetar os pulmões, pele e gânglios linfáticos (apresentando-se mais frequentemente como sarcoidose);
- vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos);
- tremor;
- neuropatia;
- AVC;
- visão dupla;
- perda de audição, zumbido;
- sensação de batimento irregular do coração tal como palpitações;
- problemas no coração que podem causar falta de ar ou inchaço nos tornozelos;
- ataque cardíaco;
- quisto na parede de uma artéria maior, inflamação e coágulo de uma veia, bloqueio de um vaso sanguíneo;
- doenças pulmonares causando falta de ar (incluindo inflamação);
- embolismo pulmonar (bloqueio de uma artéria pulmonar);
- derrame pleural (acumulação anormal de líquido no espaço pleural);
- inflamação do pâncreas que causa dor grave no abdómen e costas;

- dificuldade em engolir;
- edema facial;
- inflamação da vesícula, pedra na vesícula;
- fígado gordo;
- suores noturnos;
- escaras;
- colapso muscular anormal;
- lúpus eritematoso sistémico (incluindo inflamação da pele, coração, pulmão, articulações e outros órgãos);
- interrupções de sono;
- impotência;
- inflamações.

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea);
- reação alérgica grave com choque;
- esclerose múltipla;
- alterações neurológicas (tais como inflamação do nervo ocular e síndrome de Guillain-Barré que pode causar fraqueza muscular, sensações anormais, formigueiro nos braços e na parte superior do corpo);
- o coração deixa de bombear;
- fibrose pulmonar (cicatrizes no pulmão);
- perfuração intestinal;
- hepatite;
- reativação da hepatite B;
- hepatite autoimune (inflamação do fígado causada pelo próprio sistema imunitário do corpo);
- vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos da pele);
- síndrome de Stevens-Johnson (sintomas iniciais incluindo indisposição, febre, dor de cabeça e erupção cutânea);
- edema facial associado com reações alérgicas;
- eritema multiforme (erupção cutânea inflamatória);
- síndrome tipo lúpus.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- linfoma hepatoesplénico de linfócitos T (um raro cancro de sangue que muitas vezes é fatal);
- carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro de pele);
- insuficiência hepática;
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção cutânea acompanhada de fraqueza muscular).

Alguns efeitos secundários observados com Humira podem não ter sintomas e só podem ser identificados através de análises ao sangue. Estes incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- contagem diminuída dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída dos glóbulos vermelhos;
- aumento dos lípidos no sangue;
- aumento das enzimas hepáticas.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- contagem aumentada dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída das plaquetas;
- aumento de ácido úrico no sangue;
- contagem anormal de sódio no sangue;
- contagem diminuída de cálcio no sangue;
- contagem diminuída de fosfato no sangue;
- nível de açúcar aumentado no sangue;
- valores aumentados de dehidrogenase láctica no sangue;
- presença de autoanticorpos no sangue.

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- contagem diminuída de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- insuficiência hepática.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Humira

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo/blister/embalagem, após EXP.

Conservar no frigorífico (2° C - 8° C). Não congelar.

Manter a caneta pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.

Conservação Alternativa:

Quando necessário (por exemplo, quando está a viajar), uma caneta pré-cheia de Humira, pode ser conservada até um período máximo de 14 dias, à temperatura ambiente (até 25 ° C) - ter a certeza que a protege da luz. Uma vez retirada do frigorífico para a temperatura ambiente, a caneta **deve ser utilizada dentro de 14 dias ou eliminada**, mesmo que a volte a colocar no frigorífico.

Deve registar a data em que a caneta foi inicialmente retirada do frigorífico e a data em que deve ser eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Humira

A substância ativa é adalimumab.
Os outros componentes são manitol, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,8 ml, isto é, praticamente "isento de sódio" e não contém conservantes.

Qual o aspeto de Humira em caneta pré-cheia e conteúdo da embalagem

Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia é fornecido sob a forma de uma solução estéril contendo 40 mg de adalimumab dissolvido em 0,8 ml de solução.

A caneta pré-cheia de Humira é uma caneta de dose única de cor cinzenta e roxa que contém uma seringa de vidro com Humira. Contém duas tampas, uma de cor cinzenta marcada com "1"e outra de cor roxa marcada com "2". Contém uma janela de cada lado da caneta, através da qual se pode ver a solução de Humira dentro da seringa.

Humira em caneta pré-cheia está disponível em embalagens contendo 1, 2, 4 e 6 canetas pré-cheias. A embalagem contendo 1 caneta pré-cheia contém 2 compressas embebidas em álcool. Para as embalagens de 2, 4 e 6 canetas pré-cheias, cada caneta pré-cheia contém 1 compressa embebida em álcool. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Humira está disponível em frasco para injetáveis, em seringa pré-cheia e em caneta pré-cheia.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

Fabricante

AbbVie Biotechnology GmBH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Alemanha

e

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

Luxembourg/Luxemburg

АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111
Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28
Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0
Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011
Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555
España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1384 09 10
France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00
Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501
Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900
Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000
Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921
Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40
Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811
Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600
Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201
Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00
Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0
Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00
Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400
România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35
Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060
Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777
Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200
Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600
United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Folheto informativo: Informação para o doente

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia
adalimumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico vai dar-lhe também um Cartão de Segurança do Doente, que contém informação de segurança importante que precisa conhecer, antes e durante o tratamento com Humira. Mantenha o Cartão de Segurança do Doente consigo.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico (ver secção 4).

O que contém este folheto:

1. O que é Humira e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Humira
3. Como utilizar Humira
4. Efeitos secundários possíveis
5 Como conservar Humira
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Humira e para que é utilizado

Humira contém adalimumab como substância ativa, um agente imunossupressor seletivo.
Humira destina-se ao tratamento da artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil poliarticular, artrite relacionada com entesite, espondilite anquilosante, espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante, artrite psoriática, psoríase, hidradenite supurativa, doença de Crohn, colite ulcerosa e uveíte não infecciosa afetando a parte de trás do olho. É um medicamento que reduz o processo de inflamação destas doenças. A substância ativa, adalimumab, é um anticorpo monoclonal humano produzido por cultura de células. Os anticorpos monoclonais são proteínas que reconhecem e se ligam a outras proteínas específicas. Adalimumab liga-se a uma proteína específica (fator de necrose tumoral ou TNFα), que está presente em níveis aumentados nas doenças inflamatórias tais como na artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil poliarticular, espondilite anquilosante, espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante, artrite psoriática, psoríase, hidradenite supurativa, doença de Crohn, colite ulcerosa e uveíte não infecciosa afetando a parte de trás do olho.

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações.

Humira é usado no tratamento da artrite reumatoide no adulto. Se tem artrite reumatoide ativa moderada a grave, é possível que tenha sido previamente tratado com outros medicamentos modificadores da doença, como metotrexato. Se a sua resposta a estes medicamentos tiver sido insuficiente, ser-lhe-á administrado Humira para tratar a sua artrite reumatoide.

Humira pode ser usado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva sem tratamento prévio com metotrexato.

Humira demonstrou retardar a lesão da cartilagem e osso das articulações causada pela doença e melhorar a função física.

Humira é usado habitualmente com metotrexato. Se o médico considerar que metotrexato não é adequado, Humira pode ser administrado isoladamente.

Artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite

A artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite são doenças inflamatórias.

Humira é usado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular em crianças e adolescentes com idade entre os 2 e os 17 anos e artrite relacionada com entesite em crianças e adolescentes com idade entre os 6 e os 17 anos. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos modificadores da doença, como por exemplo o metotrexato. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Humira para tratar a sua artrite idiopática juvenil poliarticular ou artrite relacionada com entesite.

Espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante

A espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante são doenças inflamatórias da espinha dorsal.

Humira é usado no tratamento da espondilite anquilosante e da espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante em adultos. No caso de sofrer de espondilite anquilosante ou espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante receberá primeiro outros medicamentos. Caso não responda de modo suficiente a esses medicamentos, receberá Humira para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

Artrite psoriática

A artrite psoriática é uma inflamação da articulação associada a psoríase.

Humira é usado no tratamento da artrite psoriática em adultos. Humira demonstrou retardar a lesão da cartilagem e osso das articulações causada pela doença e melhorar a função física.

Psoríase em placas em adultos e crianças

Psoríase em placas é uma doença da pele que provoca manchas avermelhadas, secas e com placas na pele, cobertas de escamas prateadas. A psoríase em placas pode também afetar as unhas, causando a sua desintegração, tornando-as espessas e descoladas da base da unha o que pode ser doloroso. Pensa-se que a psoríase pode ser causada por alterações do sistema imunitário do corpo, que provocam um aumento da produção de células epiteliais.

Humira é usado no tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos. Humira também é usado no tratamento da psoríase em placas grave em crianças e adolescentes com idades entre os 4 e os 17 anos de idade, para os quais o tratamento tópico e fototerapias não resultaram ou são inadequados.

Hidradenite supurativa em adultos e adolescentes

Hidradenite supurativa (por vezes chamada hidrosadenite supurativa ou acne inversa) é uma doença inflamatória crónica da pele, muitas vezes dolorosa. Os sintomas podem incluir nódulos dolorosos (caroços) e abcessos (furúnculos) que podem libertar pus. Frequentemente afeta áreas da pele específicas, tais como a região inframamária (abaixo das mamas), axilas, coxas, virilhas e nádegas. Nas áreas afetadas, podem também surgir cicatrizes.

Humira é usado no tratamento da hidradenite supurativa em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade. Humira pode reduzir o número de nódulos e abcessos existentes, bem como a dor frequentemente associada com a doença. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Humira.

Doença de Crohn em crianças e adultos

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do aparelho digestivo.

Humira é usado no tratamento da doença de Crohn em adultos e crianças entre os 6 e os 17 anos. No caso de sofrer de doença de Crohn receberá primeiro outros medicamentos. Caso não responda de modo suficiente a esses medicamentos, receberá Humira para reduzir os sinais e sintomas da sua doença de Crohn.

Colite ulcerosa

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória do intestino.

Humira é usado no tratamento da colite ulcerosa em adultos. No caso de sofrer de colite ulcerosa receberá primeiro outros medicamentos. Caso não responda de modo suficiente a esses medicamentos, receberá Humira para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

Uveíte não infecciosa afetando a parte de trás do olho

A uveíte não infecciosa é uma doença inflamatória que afeta diferentes partes do olho.

Humira é usado no tratamento da uveíte não infecciosa com inflamação, afetando a parte de trás do olho, em adultos. Esta inflamação leva a uma diminuição da visão e/ou à presença de moscas volantes no olho (pontos pretos ou linhas finas que se movem através do campo de visão). Humira atua através da redução desta inflamação.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Humira

Não utilize Humira

- Se tem alergia ao adalimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

- Se tem uma infeção grave, incluindo tuberculose ativa (ver “Advertências e precauções”). Deve contactar o seu médico se tiver sintomas de infeção, tais como febre, feridas, sensação de cansaço, problemas dentários.

- Se tem insuficiência cardíaca moderada a grave. É importante que informe o seu médico se tem ou se teve alterações cardíacas graves (ver “Advertências e precauções”).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Humira.

- Se tiver reações alérgicas com sintomas, tais como dificuldade em respirar, respiração ofegante, tonturas, inchaço ou pele irritada, interrompa a administração de Humira e contacte imediatamente o seu médico.

- Se tiver uma infeção, incluindo uma infeção crónica ou localizada (por exemplo, úlcera da perna) informe o seu médico antes de iniciar o tratamento com Humira. Se tiver quaisquer dúvidas, deve contactar o seu médico.

- Pode contrair mais facilmente infeções enquanto estiver a ser tratado com Humira. Este risco pode aumentar se a sua função pulmonar estiver diminuída. Estas infeções podem ser graves e incluir tuberculose, infeções causadas por vírus, fungos, parasitas ou bactérias, ou outras

infeções oportunistas e sepsia que podem, em casos raros, pôr a vida em risco. Deve informar o seu médico se tiver sintomas, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Humira.

- Uma vez que foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com Humira, o seu médico irá avaliá-lo para despiste de sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar a terapêutica com Humira. Esta avaliação irá incluir uma história clínica pormenorizada e exames de despiste apropriados (por exemplo, uma radiografia do tórax e um teste de tuberculina). A realização e o resultado destes exames devem ser registados no Cartão de Segurança do Doente. É muito importante que informe o seu médico se já sofreu de tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém com esta doença. A tuberculose pode vir a manifestar-se durante o tratamento com Humira, ainda que tenha efetuado tratamento de profilaxia da tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, fraqueza, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico.

- Informe o seu médico se reside ou viaja em regiões nas quais as infeções fúngicas tais como histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose são endémicas.

- Informe o seu médico se tem antecedentes de infeções recorrentes ou quaisquer outros problemas que aumentem o risco de infeções.

- Informe o seu médico se é um portador do vírus da Hepatite B (HBV), se tem o vírus HBV ativo ou se pensa que pode estar em risco de contrair HBV. O seu médico deve avaliá-lo para determinar se tem HBV. Humira pode causar reativação de HBV em pessoas portadoras deste vírus. Em alguns casos, especialmente se tomar outros medicamentos que suprimem o sistema imunitário, a reativação de HBV pode pôr a sua vida em risco.

- Se tem mais de 65 anos pode estar mais suscetível a infeções enquanto estiver a ser tratado com Humira. Em conjunto com o seu médico, deve tomar especial atenção a sinais de infeção enquanto estiver a ser tratado com Humira. É importante informar o seu médico se tiver sintomas de infeções, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários.

- Se vai ser submetido a uma intervenção cirúrgica ou dentária, informe o seu médico que está a tomar Humira. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Humira.

- Se sofre ou vier a desenvolver uma doença desmielinizante tal como esclerose múltipla, o seu médico irá decidir se pode utilizar ou continuar utilizar Humira. Caso a sua criança tiver sintomas, tais como alterações na visão, fraqueza nos braços ou pernas ou dormência ou formigueiro em qualquer parte do corpo, informe imediatamente o seu médico,

- Certas vacinas podem causar infeções e não devem ser administradas em conjunto com Humira. Contacte o seu médico antes de receber qualquer vacina. Recomenda-se que as crianças, antes de iniciarem o tratamento com Humira, se possível, sejam informadas sobre todas as vacinas, de acordo com o atual plano de vacinação nacional. Se utilizou Humira durante a gravidez, o seu bebé pode ter um risco superior de ter tais infeções até, aproximadamente, cinco meses após a última dose que administrou durante a gravidez. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Humira durante a sua gravidez, para que estes possam decidir quando pode ser dada qualquer vacina ao seu bebé.

- Se sofre de insuficiência cardíaca ligeira e está a ser tratado com Humira, o estado da sua insuficiência cardíaca deve ser controlado cuidadosamente pelo seu médico. Deve informar o seu médico se sofre ou já sofreu de algum problema cardíaco grave. Caso se verifique desenvolvimento de novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca (por exemplo, falta de ar ou inchaço dos pés), deve contactar o seu médico imediatamente. O seu médico irá decidir se pode utilizar Humira.

- Em alguns doentes o organismo pode ser incapaz de produzir suficientes células sanguíneas que ajudem o organismo a combater infeções ou ajudem a parar hemorragias. Caso verifique febre que se mantenha, nódoas negras ou perdas de sangue muito facilmente ou que apresente um aspeto pálido, informe imediatamente o seu médico. O seu médico pode decidir suspender o tratamento.

- Tem ocorrido em casos muito raros, certos tipos de cancro em crianças e adultos doentes tratados com Humira ou com outros antagonistas-TNF. Doentes com artrite reumatoide muito grave que tenham doença prolongada, podem ter um maior risco médio de aparecimento de linfoma (tipo de cancro que afeta o sistema linfático) e leucemia (tipo de cancro que afeta o sangue e medula óssea). Se toma Humira o risco de ter linfoma, leucemia, ou outro tipo de cancro pode aumentar. Em raras ocasiões, em doentes tratados com Humira, foi notificado um tipo de linfoma específico e grave. Alguns destes doentes foram também tratados com azatioprina ou 6-mercaptopurina. Diga ao seu médico se está a tomar azatioprina ou 6-mercaptopurina com Humira Adicionalmente foram observados casos de neoplasias cutâneas não-melanomas em doentes tratados com Humira. Se aparecerem novas lesões de pele durante ou depois do tratamento, ou se existirem alterações no aspeto de lesões existentes, informe o seu médico.

- Existem casos de cancros, para além de linfoma, em doentes com um tipo específico de doença pulmonar denominada Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) tratados com outros antagonistas-TNF. Se tem DPOC, ou se fuma muito, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com um bloqueador-TNF é apropriado para si.

Crianças e adolescentes

- Vacinação: se possível, antes de iniciar Humira, a sua criança deve ter todas as vacinas atualizadas

- Não utilizar Humira em crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idade inferior a 2 anos.

Outros medicamentos e Humira

Informe o médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Humira pode ser utilizado em conjunto com metotrexato ou com certos medicamentos antirreumatismais modificadores da doença (sulfassalazina, hidroxicloroquina, leflunomide e preparações injetáveis de sais de ouro), corticosteroides ou medicamentos analgésicos, incluindo fármacos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

Não deve tomar Humira com medicamentos contendo a substância ativa anakinra ou abatacept. Se tiver qualquer dúvida, por favor pergunte ao seu médico.

Humira com alimentos e bebidas

Uma vez que Humira é administrado debaixo da pele (por via subcutânea), a ingestão de alimentos e bebidas não deve afetar Humira.

Gravidez e amamentação

Não existem dados sobre os efeitos de Humira em mulheres grávidas pelo que não se recomenda a utilização de Humira durante a gravidez. Será aconselhada a evitar engravidar e utilizar um método contracetivo adequado durante o tratamento com Humira e durante pelo menos 5 meses após o último tratamento com Humira. Se ficar grávida, deve contactar o seu médico.

Desconhece-se se adalimumab passa para o leite humano.

Se estiver a amamentar, deve interromper o aleitamento durante o tratamento e durante pelo menos 5 meses após o último tratamento com Humira. Se durante a sua gravidez utilizou Humira, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Humira durante a sua gravidez antes que o seu bebé tome qualquer vacina (para mais informação ver secção sobre vacinação).

Se pensa estar grávida ou planeia engravidar, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico antes de iniciar esta terapêutica.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Humira pode ter uma pequena influência na sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas. Depois de tomar Humira pode ter vertigens e alterações da visão.

3. Como utilizar Humira

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Adultos com artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante ou espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante

Humira é injetado debaixo da pele (via subcutânea). A dose habitual em adultos com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante e em doentes com artrite psoriática é de 40 mg de adalimumab administrada em semanas alternadas, numa dose única.

Na artrite reumatoide, o metotrexato continua a ser utilizado enquanto se usa Humira. Se o seu médico considerar que o metotrexato não é adequado, Humira pode ser usado isoladamente.

Se tem artrite reumatoide e não usar metotrexato conjuntamente com Humira, o seu médico pode decidir administrar 40 mg de adalimumab semanalmente.

Crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular

A dose recomendada de Humira para os doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idades entre os 2 e os 12 anos, depende da altura e do peso da criança. O seu médico irá indicar-lhe a dose correta para a sua criança.

A dose recomendada de Humira para os doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idades entre os 13 e os 17 anos, é de 40 mg em semanas alternadas.

Crianças com artrite relacionada com entesite

A dose recomendada de Humira para os doentes com artrite relacionada com entesite, com idades entre os 6 e os 17 anos depende da altura e do peso da criança.

Adultos com psoríase

A dose habitual inicial em adultos com psoríase é de 80 mg, seguida de 40 mg administrada em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Deve continuar a administrar Humira de acordo com as indicações do seu médico. Dependendo da sua resposta, o médico pode aumentar a frequência de dose para 40 mg por semana.

Crianças ou adolescentes com psoríase em placas

A dose recomendada de Humira para os doentes com psoríase em placas, com idades entre os 4 e os 17 anos depende do peso da criança. O seu médico irá indicar-lhe a dose correta para a sua criança.

Doentes que necessitam de administrar uma dose inferior a 40 mg, devem usar a apresentação Humira frasco para uso pediátrico de 40 mg.

Adultos com hidradenite supurativa

A dose habitual inicial na hidradenite supurativa é de 160 mg (4 injeções num dia ou 2 injeções por dia, em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg (2 injeções por dia) duas semanas após a dose inicial. Após mais duas semanas, continuar com uma dose de 40 mg por semana. É recomendável que use um anti-séptico de lavagem diária nas áreas afetadas.

Adolescentes com hidradenite supurativa (a partir dos 12 anos de idade, com pelo menos 30 Kg de peso)

A dose recomendada de Humira é uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Se tiver uma resposta inadequada, o seu médico pode aumentar a frequência da dose para 40 mg semanalmente.

É recomendável que use um anti-séptico de lavagem diária nas áreas afetadas.

Adultos com doença de Crohn

A dose habitual inicial na doença de Crohn é de 80 mg seguida de 40 mg em semanas alternadas, duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o seu médico pode prescrever uma dose inicial de 160 mg (4 injeções num dia ou 2 injeções por dia em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg, duas semanas após a dose inicial, e depois disso 40 mg em semanas alternadas. Dependendo da sua resposta, o médico pode aumentar a frequência de dose para 40 mg por semana.

Crianças ou adolescentes com doença de Crohn

Crianças e adolescentes com peso inferior a 40 kg:

A dose habitual inicial é de 40 mg seguida de 20 mg duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o médico da sua criança pode prescrever uma dose inicial de 80 mg (2 injeções num dia) seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial.

Depois disso, a dose habitual é de 20 mg em semanas alternadas. Dependendo da resposta do seu filho, o médico pode aumentar a dose para 20 mg por semana.

Crianças e adolescentes com peso igual ou superior a 40 kg:

A dose habitual inicial é de 80 mg seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Nos casos onde é necessária uma resposta mais rápida, o médico da sua criança pode prescrever uma dose inicial de 160 mg (4 injeções num dia ou 2 injeções por dia em dois dias consecutivos) seguida de 80 mg duas semanas após a dose inicial.

Depois disso, a dose habitual é de 40 mg em semanas alternadas. Dependendo da resposta do seu filho, o médico do seu filho pode aumentar a dose para 40 mg por semana.

Doentes que necessitam de administrar uma dose inferior a 40 mg, devem usar a apresentação Humira frasco para uso pediátrico de 40 mg.

Adultos com colite ulcerosa

A dose habitual em adultos com colite ulcerosa é de 160 mg na Semana 0 (a dose pode ser administrada em quatro injeções num dia ou duas injeções por dia em dois dias consecutivos), e 80 mg na Semana 2, e depois disso 40 mg em semanas alternadas. Dependendo da sua resposta, o médico pode aumentar a dose para 40 mg por semana.

Adultos com uveíte não infecciosa

A dose habitual inicial em adultos com uveíte não infecciosa é de 80 mg, seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Deve continuar a administrar Humira durante o tempo que lhe foi indicado pelo seu médico.

Na uveíte não infecciosa, pode continuar a utilizar corticosteroides ou outros medicamentos que influenciam o sistema imunitário enquanto usa Humira. Humira pode ser usado isoladamente.

Modo e via de administração

Humira é administrado por injeção debaixo da pele (via subcutânea).

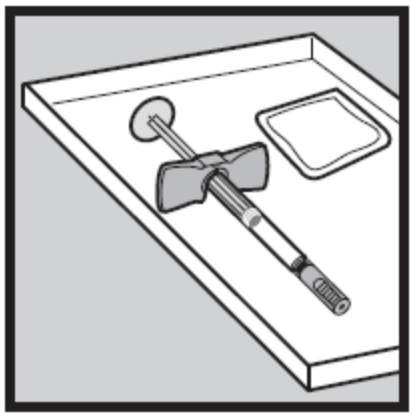
Instruções para a preparação e administração de uma injeção de Humira:

As instruções a seguir indicadas explicam como injetar Humira. Leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo. O seu médico ou assistente prestar-lhe-á informações sobre a técnica de autoinjeção. Não tente autoinjetar-se antes de estar certo de ter compreendido o modo de preparar e administrar a injeção. Após treino adequado, a injeção pode ser administrada pelo doente ou por outra pessoa, por exemplo um familiar ou amigo.

Esta injeção não deve ser misturada com qualquer outro medicamento na mesma seringa ou frasco para injetáveis.

1) Preparação

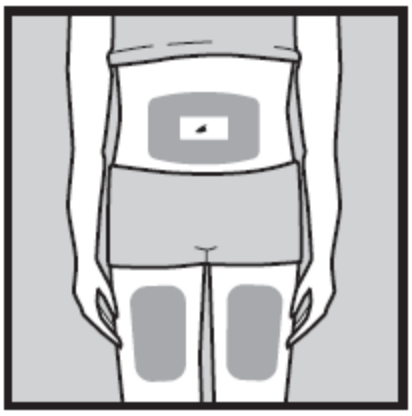
- Lave cuidadosamente as mãos
- Coloque os seguintes elementos sobre uma superfície limpa
    - Uma seringa pré-cheia de Humira para uso injetável
    - Uma compressa embebida em álcool



- Verifique o prazo de validade na seringa. Não utilize o produto se já tiver expirado o mês e ano indicados.

2 Escolha e preparação do local de injeção

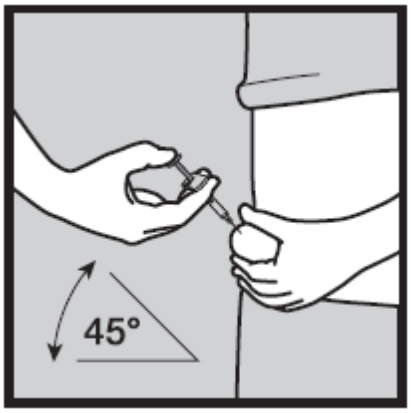
- Escolha um local na coxa ou região abdominal



- Cada nova injeção deve ser administrada com pelo menos 3 cm de distância do local da última injeção.
  - Não injete numa área em que a pele esteja avermelhada, ferida ou endurecida. Isto pode significar que existe uma infeção.
  - Limpe o local da injeção com a compressa embebida em álcool, com movimentos circulares.
  - Não volte a tocar nessa área antes da injeção.

3) Injeção de Humira

- NÃO agitar a seringa
- Retire a tampa de proteção da agulha da seringa, tendo muito cuidado para não tocar na agulha ou que esta toque em qualquer superfície.
- Com uma das mãos, agarre cuidadosamente uma prega cutânea da área que já se encontra limpa, apertando-a firmemente.



- Com a outra mão, segure a seringa sobre a prega cutânea num ângulo de 45º, mantendo para cima o lado que tem a ranhura.
- Introduza a agulha na pele com um movimento curto e rápido.
- Liberte a prega cutânea da outra mão.
- Empurre o êmbolo para injetar a solução - pode demorar 2 a 5 segundos a esvaziar a seringa.
- Após esvaziar a seringa, retire a agulha da pele, procurando manter o mesmo ângulo da inserção.
- Utilizando o polegar ou uma gaze, pressione o local de injeção durante 10 segundos. Pode ocorrer uma pequena hemorragia. Não friccione o local da injeção. Se desejar, coloque um penso rápido.

4) Eliminação das seringas

- **NUNCA** reutilizar a seringa de Humira. **NUNCA** voltar a colocar a cápsula na agulha.
- Após a injeção de Humira, elimine imediatamente a seringa utilizada num recipiente próprio, de acordo com as instruções dadas pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- Manter o recipiente fora da vista e do alcance das crianças.

Se utilizar mais Humira do que deveria:

Se injetar acidentalmente Humira mais frequentemente do que o prescrito, contacte o seu médico ou farmacêutico e informe-os de que utilizou mais do que devia. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Humira:

Caso se tenha esquecido de administrar uma injeção, administre a próxima dose de Humira logo que se lembrar. Administre a dose seguinte conforme prescrito, como se não tivesse omitido a dose anterior.

Se parar de utilizar Humira:

A decisão de parar de utilizar Humira deve ser avaliada com o seu médico. Os seus sintomas podem voltar após descontinuação.

Caso tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A maioria dos efeitos secundários - é ligeira a moderada. No entanto, alguns podem ser graves e requerer tratamento. Podem ocorrer efeitos secundários pelo menos até 4 meses após a última injeção de Humira.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas:

- Pele muito irritada, comichão ou outros sinais de reação alérgica;
- Inchaço da face, mãos, pés;
- Dificuldades em respirar, em engolir;
- Falta de ar durante o esforço ou quando deitado ou inchaço dos pés.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos secundários:

- Sinais de infeção tais como febre, má disposição, feridas, problemas dentários ou sensação de ardor ao urinar;
- Sensação de fraqueza ou cansaço;
- Tosse;
- Formigueiro;
- Dormência;
- Visão dupla;
- Sensação de fraqueza nos braços ou pernas;
- Inchaço ou ferida aberta que não cicatriza;
- Sinais ou sintomas sugestivos de alterações sanguíneas tais como febre persistente, nódoas negras, hemorragias, palidez.

Os sintomas descritos acima podem ser sinais dos efeitos secundários descritos a seguir e que foram observados com Humira:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- reações no local da injeção (incluindo dor, inchaço, vermelhidão ou comichão);
- infeções do trato respiratório (incluindo constipação, nariz a pingar, infeção sinusal, pneumonia);
- dor de cabeça;
- dor abdominal;
- náuseas e vómitos;
- erupção cutânea;
- dor musculoesquelética.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infeções graves (incluindo envenenamento do sangue e gripe);
- infeções da pele (incluindo celulite e zona);
- infeções dos ouvidos;
- infeções orais (incluindo infeções dentárias e constipações);
- infeções do sistema reprodutor;
- infeção do trato urinário;
- infeções fúngicas;
- infeções das articulações;
- tumores benignos;
- cancro da pele;
- reações alérgicas (incluindo alergia sazonal);
- desidratação;
- alterações do humor (incluindo depressão);
- ansiedade;
- dificuldade em adormecer;
- alterações neurológicas tais como prurido, comichão ou dormência;
- enxaqueca;
- compressão da raiz nervosa (incluindo dor lombar e dor nas pernas);
- alterações da visão;
- inflamação dos olhos;
- inflamação das pálpebras e inchaço de olhos;
- vertigens;
- sensação de batimento cardíaco rápido;
- tensão arterial alta;
- vermelhidão;
- hematoma;
- tosse;
- asma;
- dificuldade em respirar;
- hemorragia gastrointestinal;
- dispepsia (indigestão, inchaço, azia);
- doença de refluxo;
- síndrome de sicca (incluindo olhos e boca seca);
- comichão;
- erupção da pele com comichão;
- nódoas negras;
- inflamação da pele (tais como eczema);
- unhas das mãos e dos pés quebradiças;
- aumento de suor;
- perda de cabelo;

- início ou agravamento de psoríase;
- espasmos musculares;
- sangue na urina;
- perturbações renais;
- dor no peito;
- inchaço;
- febre;
- redução nas plaquetas sanguíneas aumentando o risco de hemorragia ou de nódoas negras;
- diminuição na cicatrização.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- infeções oportunistas (as quais incluem tuberculose e outras infeções que ocorrem quando a resistência à doença está diminuída);
- infeções neurológicas (incluindo meningite viral);
- infeções oculares;
- infeções bacterianas;
- diverticulite (inflamação e infeção do intestino grosso);
- cancro;
- cancro que afeta o sistema linfático;
- melanoma;
- perturbações do sistema imunitário que podem afetar os pulmões, pele e gânglios linfáticos (apresentando-se mais frequentemente como sarcoidose);
- vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos);
- tremor;
- neuropatia;
- AVC;
- visão dupla;
- perda de audição, zumbido;
- sensação de batimento irregular do coração tal como palpitações;
- problemas no coração que podem causar falta de ar ou inchaço nos tornozelos;
- ataque cardíaco;
- quisto na parede de uma artéria maior, inflamação e coágulo de uma veia, bloqueio de um vaso sanguíneo;
- doenças pulmonares causando falta de ar (incluindo inflamação);
- embolismo pulmonar (bloqueio de uma artéria no pulmão);
- derrame pleural (acumulação anormal de líquido no espaço pleural);
- inflamação do pâncreas que causa dor grave no abdómen e costas;
- dificuldade em engolir;
- edema facial;
- inflamação da vesícula, pedra na vesícula;
- fígado gordo;
- suores noturnos;
- escaras;
- colapso muscular anormal;
- lúpus eritematoso sistémico (incluindo inflamação da pele, coração, pulmão, articulações e outros órgãos);
- interrupções de sono;
- impotência;
- inflamações.

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea);

- reação alérgica grave com choque;
- esclerose múltipla;
- alterações neurológicas (tais como inflamação do nervo ocular e síndrome de Guillain-Barré que pode causar fraqueza muscular, sensações anormais, formigueiro nos braços e na parte superior do corpo);
- o coração deixa de bombear;
- fibrose pulmonar (cicatrizes no pulmão);
- perfuração intestinal;
- hepatite;
- reativação da hepatite B;
- hepatite autoimune (inflamação do fígado causada pelo próprio sistema imunitário do corpo);
- vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos da pele);
- síndrome de Stevens-Johnson (sintomas iniciais incluindo indisposição, febre, dor de cabeça e erupção cutânea);
- edema facial associado com reações alérgicas;
- eritema multiforme (erupção cutânea inflamatória);
- síndrome tipo lúpus.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- linfoma hepatoesplénico de linfócitos T (um raro cancro de sangue que muitas vezes é fatal);
- carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro de pele);
- insuficiência hepática;
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção cutânea acompanhada de fraqueza muscular).

Alguns efeitos secundários observados com Humira podem não ter sintomas e só podem ser identificados através de análises ao sangue. Estes incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- contagem diminuída dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída dos glóbulos vermelhos;
- aumento dos lípidos no sangue;
- aumento das enzimas hepáticas.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- contagem aumentada dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída das plaquetas;
- aumento de ácido úrico no sangue;
- contagem anormal de sódio no sangue;
- contagem diminuída de cálcio no sangue;
- contagem diminuída de fosfato no sangue;
- nível de açúcar aumentado no sangue;
- valores aumentados de dehidrogenase láctica no sangue;
- presença de autoanticorpos no sangue.

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- contagem diminuída de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- insuficiência hepática.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Humira

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo/blister/embalagem, após VAL.

Conservar no frigorífico (2° C - 8° C). Não congelar.

Manter as seringas pré-cheias na embalagem exterior para proteger da luz.

Conservação Alternativa:

Quando necessário (por exemplo, quando está a viajar), uma seringa pré-cheia de Humira, pode ser conservada até um período máximo de 14 dias à temperatura ambiente (até 25 °C) - ter a certeza que a protege da luz. Uma vez retirada do frigorífico para a temperatura ambiente, a seringa **deve ser utilizada dentro de 14 dias ou eliminada**, mesmo que a volte a colocar no frigorífico.

Deve registar a data em que a seringa foi inicialmente retirada do frigorífico e a data em que deve ser eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Humira

A substância ativa é adalimumab.
Os outros componentes são manitol, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,4 ml, isto é, praticamente "isento de sódio" e não contém conservantes.

Qual o aspeto de Humira em seringa pré-cheia e conteúdo da embalagem

Humira 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia é fornecido sob a forma de uma solução estéril contendo 40 mg de adalimumab dissolvido em 0,4 ml de solução.

Humira em seringa pré-cheia é constituído por uma seringa de vidro contendo uma solução de adalimumab. Cada embalagem contém 1, 2, 4 ou 6 seringas pré-cheias para autoadministração pelo doente com respetivamente 1, 2, 4 ou 6 compressas embebidas em álcool.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Humira está disponível em frasco para injetáveis, em seringa pré-cheia e em caneta pré-cheia.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

Fabricante

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811
България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111
Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28
Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0
Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011
Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555
España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1384 09 10
France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00
Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501
Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900
Ísland
Vistor hf.

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023
Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811
Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600
Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201
Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00
Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0
Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00
Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400
România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35
Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o
Tel: +386 (1)32 08 060
Slovenská republika
AbbVie s.r.o.

Tel: +354 535 7000
Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921
Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40
Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Tel: +421 2 5050 0777
Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200
Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600
United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia
Substância ativa: adalimumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico vai dar-lhe também um **Cartão de Segurança do Doente**, que contém informação de segurança importante que precisa conhecer, antes de iniciar o tratamento e durante o tratamento com Humira. Mantenha o **Cartão de Segurança do Doente** consigo.
- Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Humira e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Humira
3. Como utilizar Humira
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Humira
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Injetar Humira

1. O que é Humira e para que é utilizado

Humira contém adalimumab como substância ativa, que é um anticorpo monoclonal humano. Os anticorpos monoclonais são proteínas que reconhecem e se ligam a outras proteínas específicas. Humira pertence a um grupo de medicamentos que bloqueiam a atividade do fator de necrose tumoral (TNF) do corpo (Bloquedores TNF). TNF é uma proteína específica envolvida no processo anti-inflamatório do corpo.

Humira é usado no tratamento da
- Artrite reumatoide
- Artrite idiopática juvenil poliarticular
- Artrite relacionada com entesite
- Espondilite anquilosante
- Espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante
- Artrite psoriática
- Psoríase em placas
- Hidradenite supurativa
- Doença de Crohn
- Colite ulcerosa
- Uveíte não infecciosa afetando a parte de trás do olho

Para mais informações, ver abaixo.

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações.

Humira é usado no tratamento da artrite reumatoide moderada a grave em adultos. É possível que tenha sido previamente tratado com outros medicamentos modificadores da doença, como

metotrexato. Se a sua resposta a estes medicamentos tiver sido insuficiente, ser-lhe-á administrado Humira.

Humira pode ser usado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva sem tratamento prévio com metotrexato.

Humira pode retardar a lesão das articulações causada pela doença inflamatória e pode ajudá-las a moverem-se mais livremente.

O seu médico irá decidir se Humira pode ser usado com metotrexato ou isoladamente.

Artrite idiopática juvenil poliarticular

A artrite idiopática juvenil poliarticular é uma doença inflamatória das articulações.

Humira é usado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular em doentes a partir dos 2 anos de idade. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos modificadores da doença, como por exemplo o metotrexato. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Humira.

O seu médico irá decidir se Humira pode ser usado com metotrexato ou isoladamente.

Artrite relacionada com entesite

A artrite relacionada com entesite é uma doença inflamatória das articulações e dos locais onde os tendões se ligam ao osso.

Humira é usado no tratamento da artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 6 anos de idade. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos modificadores da doença, como por exemplo o metotrexato. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Humira.

Espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante

A espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante são doenças inflamatórias da espinha dorsal.

Humira é usado no tratamento da espondilite anquilosante grave e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante em adultos. Pode ser tratado inicialmente como outros medicamentos. Caso não responda de modo suficiente a esses medicamentos, receberá Humira.

Artrite psoriática

A artrite psoriática é uma doença inflamatória da articulação associada geralmente com a psoríase.

Humira é usado no tratamento da artrite psoriática em adultos. Humira pode retardar a lesão das articulações causada pela doença e pode ajudá-las a moverem-se mais livremente. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Humira.

Psoríase em placas

Psoríase em placas é uma doença da pele que provoca manchas avermelhadas, secas e com placas na pele, cobertas de escamas prateadas. A psoríase em placas pode também afetar as unhas, causando a sua desintegração, tornando-as espessas e descoladas da base da unha o que pode ser doloroso.

Humira é usado no tratamento da

- psoríase crónica em placas moderada a grave em adultos e
- psoríase crónica em placas grave em crianças e adolescentes com idades entre os 4 e os 17 anos de idade, para os quais o tratamento tópico e fototerapias não resultaram ou são inadequados.

Hidradenite supurativa

Hidradenite supurativa (por vezes chamada hidrosadenite supurativa ou acne inversa) é uma doença inflamatória crónica, muitas vezes dolorosa, da pele. Os sintomas podem incluir nódulos dolorosos (caroços) e abcessos (furúnculos) que podem libertar pus. Frequentemente afeta áreas da pele específicas, tais como a região abaixo das mamas, axilas, coxas, virilhas e nádegas. Nas áreas afetadas, podem também surgir cicatrizes.

Humira é usado no tratamento da
- hidradenite supurativa moderada a grave em adultos e
- hidradenite supurativa moderada a grave em adolescentes a partir dos 12 anos de idade.

Humira pode reduzir o número de nódulos e abcessos causados pela doença, bem como a dor frequentemente associada com a doença. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Humira.

Doença de Crohn

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do aparelho digestivo.

Humira é usado no tratamento da
- doença de Crohn moderada a grave em adultos e
- doença de Crohn moderada a grave em crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade

Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos, receberá Humira para tratar a sua doença de Crohn.

Colite ulcerosa

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória do intestino grosso.

Humira é usado no tratamento da colite ulcerosa moderada a grave em adultos. Pode ser tratado inicialmente com outros medicamentos. Se não responder suficientemente bem a estes medicamentos,receberá Humira.

Uveíte não infecciosa afetando a parte de trás do olho

A uveíte não infecciosa é uma doença inflamatória que afeta diferentes partes do olho.

Humira é usado no tratamento da uveíte não infecciosa com inflamação, afetando a parte de trás do olho, em adultos. Esta inflamação leva a uma diminuição da visão e/ou à presença de moscas volantes no olho (pontos pretos ou linhas finas que se movem através do campo de visão). Humira atua através da redução desta inflamação.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Humira

Não utilize Humira:

- se tem alergia ao adalimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

- se tem tuberculose ativa ou outras infeções graves (ver “Advertências e precauções”). Deve contactar o seu médico se tiver sintomas de infeção, por exemplo febre, feridas, sensação de cansaço, problemas dentários.

- se tem insuficiência cardíaca moderada a grave. É importante que informe o seu médico se tem ou se teve alterações cardíacas graves (ver “Advertências e precauções”).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Humira.

Reações alérgicas

- Se tiver reações alérgicas com sintomas, tais como dificuldade em respirar, respiração ofegante, tonturas, inchaço ou pele irritada, interrompa a administração de Humira e contacte imediatamente o seu médico.

Infeções

- Se tiver uma infeção, incluindo uma infeção crónica ou uma infeção em qualquer parte do seu corpo (por exemplo, úlcera da perna) informe o seu médico antes de iniciar o tratamento com Humira. Se tiver quaisquer dúvidas, deve contactar o seu médico.

- Pode contrair mais facilmente infeções enquanto estiver a ser tratado com Humira. Este risco pode aumentar se tiver problemas com os seus pulmões. Estas infeções podem ser graves e incluem:

    - tuberculose
    - infeções causadas por vírus, fungos, parasitas ou bactérias
    - outras infeções (por exemplo, infeções fúngicas)
    - infeção grave no sangue (sepsia)

  Em casos raros, estas infeções podem pôr a vida em risco. Deve informar o seu médico se tiver sintomas, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários. O seu médico pode aconselhar a parar de tomar Humira durante algum tempo.

- Informe o seu médico se reside ou viaja em regiões nas quais as infeções fúngicas (por exemplo histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose) são muito frequentes.

- Informe o seu médico se já sofreu de infeções recorrentes ou quaisquer outros problemas que aumentem o risco de infeções.

- Se tem mais de 65 anos pode estar mais suscetível a infeções enquanto estiver a ser tratado com Humira. Em conjunto com o seu médico deve tomar especial atenção a sinais de infeção enquanto estiver a ser tratado com Humira. É importante informar o seu médico se tiver sintomas de infeções, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários.

Tuberculose

- É muito importante que informe o seu médico se já sofreu de tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém que teve tuberculose. Não utilize Humira se tiver tuberculose ativa.

    - Uma vez que foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com Humira, o seu médico irá avaliá-lo para despiste de sinais e sintomas de tuberculose

antes de iniciar a terapêutica com Humira. Esta avaliação irá incluir uma história clínica pormenorizada, uma radiografia do tórax e um teste de tuberculina. A realização e o resultado destes exames devem ser registada no **Cartão de Segurança do Doente**.

- A tuberculose pode vir a manifestar-se durante o tratamento com Humira, ainda que tenha efetuado tratamento de profilaxia da tuberculose.
- Se surgirem sintomas de tuberculose (por exemplo, tosse que não desaparece, perda de peso, falta de energia, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico.

Hepatite B

- Informe o seu médico se é um portador do vírus da Hepatite B (HBV), se tem o vírus HBV ativo ou se pensa que pode estar em risco de ter HBV.
    - O seu médico deve avaliá-lo para determinar se tem HBV. Em pessoas portadoras de HBV, Humira pode levar a que o vírus fique de novo ativo.
    - Em alguns casos, especialmente se tomar outros medicamentos que suprimem o sistema imunitário, a reativação de HBV pode pôr a sua vida em risco.

Cirurgia

- Se está prestes a ser submetido a uma intervenção cirúrgica ou dentária, informe o seu médico que está a tomar Humira. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Humira.

Doença desmielinizante

- Se sofre ou vier a desenvolver esclerose múltipla, ou outra doença desmielinizante, o seu médico irá decidir se pode utilizar ou continuar a utilizar Humira. Caso desenvolva sintomas, tais como alterações na visão, fraqueza nos braços ou pernas ou dormência ou formigueiro em qualquer parte do corpo, informe imediatamente o seu médico.

Vacinas

- Certas vacinas podem causar infeções e não devem ser administradas em conjunto com Humira.

    - Contacte o seu médico antes de receber qualquer vacina.
    - Recomenda-se, se possível, que as crianças, antes de iniciar o tratamento com Humira, tenham todas as vacinas atualizadas, de acordo com o atual plano de vacinação nacional.
    - Se utilizou Humira durante a gravidez, o seu bebé pode ter um risco superior de ter tais infeções até, aproximadamente, cinco meses após a última dose de Humira que administrou durante a gravidez. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Humira durante a sua gravidez, para que estes possam decidir quando pode ser dada qualquer vacina ao seu bebé.

Problemas cardíacos

- É importante que informe o seu médico se sofre ou já sofreu de algum problema cardíaco grave.

    - Se sofre de insuficiência cardíaca ligeira, o seu médico irá controlar a sua situação.
    - Caso se verifique desenvolvimento de novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca (por exemplo, falta de ar ou inchaço dos pés), deve contactar o seu médico imediatamente. O seu médico irá decidir se pode utilizar Humira.

- Caso verifique febre persistente, nódoas negras ou perdas de sangue muito facilmente ou que apresente um aspeto pálido, informe imediatamente o seu médico. Em alguns doentes o

organismo pode ser incapaz de produzir suficientes células sanguíneas que ajudem o organismo a combater infeções ou ajudem a parar hemorragias. O seu médico pode decidir suspender o tratamento.

Cancro

- Tem ocorrido em casos muito raros, certos tipos de cancro em crianças e adultos doentes tratados com Humira ou com outros antagonistas TNF.

    - Doentes com artrite reumatoide muito grave que tenham doença prolongada, podem ter um maior risco médio de aparecimento de linfoma (tipo de cancro que afeta o sistema linfático) e leucemia (tipo de cancro que afeta o sangue e medula óssea).

    - Se toma Humira, o risco de ter linfoma, leucemia, ou outro tipo de cancro pode aumentar. Em raras ocasiões, em doentes tratados com Humira, foi observado um tipo de linfoma raro e grave. Alguns destes doentes foram também tratados com azatioprina ou 6-mercaptopurina.
    - Diga ao seu médico se está a tomar azatioprina ou 6-mercaptopurina com Humira Adicionalmente foram observados casos de neoplasias cutâneas não-melanomas em doentes tratados com Humira.
    - Se aparecerem novas lesões de pele durante ou depois do tratamento, ou se existirem alterações no aspeto de lesões existentes, informe o seu médico.

- Existem casos de cancros, para além de linfoma, em doentes com um tipo específico de doença pulmonar denominada Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) tratados com outros antagonistas TNF. Se tem DPOC, ou se fuma muito, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com um bloqueador TNF é apropriado para si.

Crianças e adolescentes

- Vacinação: se possível, antes de iniciar Humira, as crianças devem ter todas as vacinas atualizadas

Outros medicamentos e Humira

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não deve tomar Humira com medicamentos contendo as substâncias ativas:
- anakinra
- abatacept.

Humira pode ser utilizado em conjunto com:
- metotrexato
- certos medicamentos antirreumatismais modificadores da doença (por exemplo, sulfassalazina, hidroxicloroquina, leflunomide e preparações injetáveis de sais de ouro)
- corticosteroides ou medicamentos analgésicos, incluindo fármacos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

Se tiver qualquer dúvida, por favor pergunte ao seu médico.

Gravidez e amamentação

Não se recomenda a utilização de Humira durante a gravidez. Será aconselhada a evitar engravidar e utilizar um método contracetivo adequado durante o tratamento com Humira e durante pelo menos 5 meses após o último tratamento com Humira. Se engravidar, deve contactar o seu médico.

Se durante a sua gravidez utilizou Humira, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Humira durante a sua gravidez antes que o seu bebé tome qualquer vacina. Para mais informação ver secção sobre vacinação.

Desconhece-se se adalimumab passa para o leite humano.

Deve interromper o aleitamento durante o tratamento e durante pelo menos 5 meses após o último tratamento com Humira.

Se pensa estar grávida ou planeia engravidar, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico antes de iniciar esta terapêutica.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Humira pode ter um pequeno efeito na sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas. Depois de tomar Humira pode ter vertigens e alterações da visão.

3. Como utilizar Humira

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

As doses recomendadas de Humira para cada uma das indicações aprovadas são apresentadas na tabela seguinte.

Artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante ou espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	40 mg em semanas alternadas	Na artrite reumatoide, o metotrexato continua a ser utilizado enquanto se usa Humira. Se o seu médico considerar que o metotrexato não é adequado, Humira pode ser usado isoladamente. Se tem artrite reumatoide e não usar metotrexato conjuntamente com Humira, o seu médico pode decidir administrar Humira 40 mg por semana.

Artrite idiopática juvenil poliarticular		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adolescentes e adultos a partir dos 13 anos de idade	40 mg em semanas alternadas	
Crianças entre os 2-12 anos de idade	A dose depende da altura e do peso do doente. O médico irá indicar-lhe a dose correta a usar.	

Artrite relacionada com entesite		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Crianças, adolescentes e adultos a partir dos 6 anos de idade	A dose depende da altura e do peso do doente. O seu médico irá indicar-lhe a dose correta a usar.	

Psoríase em placas		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	Uma dose inicial de 80 mg (2 injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial.	Se tiver uma resposta inadequada, o seu médico pode aumentar a frequência da dose para 40 mg por semana.
Crianças e adolescentes a partir dos 4 anos de idade	A dose depende do peso da criança. O médico irá indicar-lhe a dose correta a usar.	

Hidradenite supurativa		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	Uma dose inicial de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou 2 injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos), seguida de uma dose de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) duas semanas após a dose inicial. Após mais duas semanas, continuar com uma dose de 40 mg por semana.	É recomendável que use um anti-séptico de lavagem diária nas áreas afetadas.
Adolescentes a partir dos 12 anos de idade, com pelo menos 30 kg de peso	Uma dose inicial de 80 mg (2 injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial.	Se tiver uma resposta inadequada, o seu médico pode aumentar a frequência da dose para 40 mg por semana. É recomendável que use um anti-séptico de lavagem diária nas áreas afetadas.

Doença de Crohn		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	Uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o seu médico pode prescrever uma dose inicial de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias	O seu médico pode aumentar a frequência da dose para 40 mg por semana.

	consecutivos), seguida de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é 40 mg em semanas alternadas.	
Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 40 kg	Uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o médico pode prescrever uma dose inicial de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é 40 mg em semanas alternadas.	O seu médico pode aumentar a frequência da dose para 40 mg por semana.
Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso inferior a 40 kg	Uma dose inicial de 40 mg, seguida de 20 mg duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o seu médico pode prescrever uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é 20 mg em semanas alternadas.	O seu médico pode aumentar a frequência da dose para 20 mg por semana.

Colite ulcerosa		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	Uma dose inicial de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é 40 mg em semanas alternadas.	O seu médico pode aumentar a frequência da dose para 40 mg por semana.

Uveíte não infecciosa		
Idade ou peso corporal	**Qual a dose e com que frequência se deve tomar?**	**Notas**
Adultos	Uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial.	Pode continuar a utilizar corticosteroides ou outros medicamentos que influenciam o sistema imunitário enquanto se usa Humira. Humira pode ser usado isoladamente.

Modo e via de administração

Humira é administrado por injeção debaixo da pele (via subcutânea).

Instruções detalhadas sobre como administrar a injeção de Humira estão indicadas na secção 7 "Injetar Humira".

Se utilizar mais Humira do que deveria

Se injetar acidentalmente Humira mais frequentemente do que o prescrito contacte o seu médico ou farmacêutico e informe-os de que utilizou mais do que devia. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Humira

Caso se tenha esquecido de administrar uma injeção, administre a próxima dose de Humira logo que se lembrar. Administre a dose seguinte conforme prescrito, como se não tivesse omitido a dose anterior.

Se parar de utilizar Humira

A decisão de parar de utilizar Humira deve ser avaliada com o seu médico. Os seus sintomas podem voltar se parar de utilizar Humira.

Caso tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A maioria dos efeitos secundários são ligeiros a moderados. No entanto, alguns podem ser graves e requerer tratamento. Podem ocorrer efeitos secundários pelo menos 4 meses após a última injeção de Humira.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas

- Pele muito irritada, comichão ou outros sinais de reação alérgica
- Inchaço da face, mãos, pés
- Dificuldade em respirar, em engolir
- Falta de ar durante atividade física ou quando deitado ou inchaço dos pés

Informe logo que possível o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas

- Sinais de infeção tais como febre, má disposição, feridas, problemas dentários ou sensação de ardor ao urinar
- Sensação de fraqueza ou cansaço
- Tosse

- Formigueiro
- Dormência
- Visão dupla
- Sensação de fraqueza nos braços ou pernas
- Inchaço ou ferida aberta que não cicatriza
- Sinais ou sintomas sugestivos de alterações sanguíneas tais como febre persistente, nódoas negras, hemorragias, palidez

Os sintomas descritos acima podem ser sinais dos efeitos secundários descritos a seguir e que foram observados com Humira:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- reações no local da injeção (incluindo dor, inchaço, vermelhidão ou comichão)
- infeções do trato respiratório (incluindo constipação, nariz a pingar, infeção sinusal, pneumonia)
- dor de cabeça
- dor abdominal
- náuseas e vómitos
- erupção cutânea
- dor musculoesquelética

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- infeções graves (incluindo envenenamento do sangue e gripe)
- infeções da pele (incluindo celulite e zona)
- infeções dos ouvidos
- infeções orais (incluindo infeções dentárias e constipações)
- infeções do sistema reprodutor
- infeção do trato urinário
- infeções fúngicas
- infeções das articulações
- tumores benignos
- cancro da pele
- reações alérgicas (incluindo alergia sazonal)
- desidratação
- alterações do humor (incluindo depressão);
- ansiedade
- dificuldade em adormecer
- alterações neurológicas tais como prurido, comichão ou dormência
- enxaqueca
- compressão da raiz nervosa (incluindo dor lombar e dor nas pernas)
- alterações da visão
- inflamação dos olhos
- inflamação das pálpebras e inchaço de olhos
- vertigem (sensação de tontura ou movimento)
- sensação de batimento cardíaco rápido
- tensão arterial alta
- vermelhidão
- hematoma (concentração de sangue fora dos vasos sanguíneos);
- tosse
- asma
- dificuldade em respirar
- hemorragia gastrointestinal

- dispepsia (indigestão, inchaço, azia)
- doença de refluxo
- síndrome de sicca (incluindo olhos e boca seca)
- comichão
- erupção da pele com comichão
- nódoas negras
- inflamação da pele (tais como eczema)
- unhas das mãos e dos pés quebradiças
- aumento de suor
- perda de cabelo
- início ou agravamento da psoríase
- espasmos musculares
- sangue na urina
- perturbações renais
- dor no peito
- edema (inchaço)
- febre
- redução nas plaquetas sanguíneas aumentando o risco de hemorragia ou de nódoas negras
- diminuição na cicatrização

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- infeções oportunistas (as quais incluem tuberculose e outras infeções que ocorrem quando a resistência à doença está diminuída)
- infeções neurológicas (incluindo meningite viral)
- infeções oculares
- infeções bacterianas
- diverticulite (inflamação e infeção do intestino grosso)
- cancro
- cancro que afeta o sistema linfático
- melanoma
- perturbações do sistema imunitário que podem afetar os pulmões, pele e gânglios linfáticos (apresentando-se mais frequentemente como sarcoidose)
- vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos)
- tremor (agitação)
- neuropatia (alteração dos nervos)
- AVC
- visão dupla
- perda de audição, zumbido
- sensação de batimento irregular do coração tal como palpitações
- problemas no coração que podem causar falta de ar ou inchaço nos tornozelos
- ataque cardíaco
- quisto na parede de uma artéria maior, inflamação e coágulo de uma veia, bloqueio de um vaso sanguíneo
- doenças pulmonares causando falta de ar (incluindo inflamação)
- embolismo pulmonar (bloqueio de uma artéria pulmonar)
- derrame pleural (acumulação anormal de líquido no espaço pleural)
- inflamação do pâncreas que causa dor grave no abdómen e costas
- dificuldade em engoli;
- edema facial (inchaço da face)
- inflamação da vesícula, pedra na vesícula
- fígado gordo
- suores noturnos
- escaras

- colapso muscular anormal
- lúpus eritematoso sistémico (incluindo inflamação da pele, coração, pulmão, articulações e outros órgãos)
- interrupções de sono
- impotência
- inflamações

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea)
- reação alérgica grave com choque
- esclerose múltipla
- alterações neurológicas (tais como inflamação do nervo ocular e síndrome de Guillain-Barré que pode causar fraqueza muscular, sensações anormais, formigueiro nos braços e na parte superior do corpo)
- o coração deixa de bombear
- fibrose pulmonar (cicatrizes no pulmão)
- perfuração intestinal (buraco no intestino)
- hepatite
- reativação da hepatite B
- hepatite autoimune (inflamação do fígado causada pelo próprio sistema imunitário do corpo);
- vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos da pele)
- síndrome de Stevens-Johnson (sintomas iniciais incluindo indisposição, febre, dor de cabeça e erupção cutânea)
- edema facial (inchaço da face) associado com reações alérgicas;
- eritema multiforme (erupção cutânea inflamatória)
- síndrome tipo lúpus

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- linfoma hepatoesplénico de linfócitos T (um raro cancro de sangue que muitas vezes é fatal)
- carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro de pele)
- insuficiência hepática
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção cutânea acompanhada de fraqueza muscular)

Alguns efeitos secundários observados com Humira podem não ter sintomas e só podem ser identificados através de análises ao sangue. Estes incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- contagem diminuída dos glóbulos brancos
- contagem diminuída dos glóbulos vermelhos
- aumento dos lípidos no sangue
- aumento das enzimas hepáticas

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- contagem aumentada dos glóbulos brancos
- contagem diminuída das plaquetas
- aumento de ácido úrico no sangue
- contagem anormal de sódio no sangue
- contagem diminuída de cálcio no sangue
- contagem diminuída de fosfato no sangue
- nível de açúcar aumentado no sangue
- valores aumentados de dehidrogenase láctica no sangue
- presença de autoanticorpos no sangue

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- contagem diminuída de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- insuficiência hepática

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Humira

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo/blister/embalagem, após EXP.

Conservar no frigorífico (2° C - 8° C). Não congelar.

Manter a caneta pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.

Conservação Alternativa:

Quando necessário (por exemplo, quando está a viajar), uma caneta pré-cheia de Humira, pode ser conservada até um período máximo de 14 dias, à temperatura ambiente (até 25 ° C) - ter a certeza que a protege da luz. Uma vez retirada do frigorífico para a temperatura ambiente, a caneta **deve ser utilizada dentro de 14 dias ou eliminada**, mesmo que a volte a colocar no frigorífico.

Deve registar a data em que a caneta foi inicialmente retirada do frigorífico e a data em que deve ser eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Humira

A substância ativa é adalimumab.
Os outros componentes são manitol, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Humira em caneta pré-cheia e conteúdo da embalagem

Humira 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia é fornecido sob a forma de uma solução estéril contendo 40 mg de adalimumab dissolvido em 0,4 ml de solução.

A caneta pré-cheia de Humira é uma caneta de dose única de cor cinzenta e roxa que contém uma seringa de vidro com Humira. Contém duas tampas, uma de cor cinzenta marcada com “1”e outra de cor roxa marcada com “2”. Contém uma janela de cada lado da caneta, através da qual se pode ver a solução de Humira dentro da seringa.

Humira em caneta pré-cheia está disponível em embalagens contendo 1, 2, 4 e 6 canetas pré-cheias. A embalagem contendo 1 caneta pré-cheia contém 2 compressas embebidas em álcool. Para as embalagens de 2, 4 e 6 canetas pré-cheias, cada caneta pré-cheia contém 1 compressa embebida em álcool. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Humira está disponível em frasco para injetáveis, em seringa pré-cheia e em caneta pré-cheia.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

Fabricante

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 428790

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

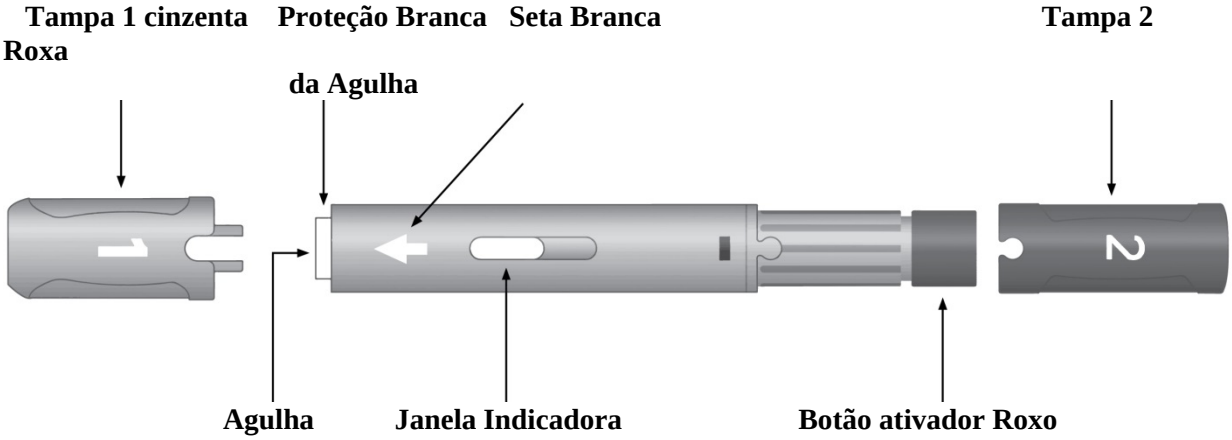
Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

7. Injetar Humira

- As instruções a seguir indicadas explicam como se autoinjetar, utilizando Humira em caneta pré-cheia. Leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo.
- O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico dar-lhe-á instruções sobre a técnica de autoinjeção.
- Não tente autoinjetar-se antes de estar certo de ter compreendido o modo de preparar e administrar a injeção.
- Após treino adequado, a injeção pode ser administrada pelo doente ou por outra pessoa, por exemplo um familiar ou amigo.
- Use só uma caneta pré-cheia por injeção.

Caneta Pré-cheia de Humira



Não use a caneta pré-cheia e fale com o seu médico ou farmacêutico se

- o líquido está turvo, descorado, ou com flocos ou partículas em suspensão
- prazo de validade (EXP) foi ultrapassado
- o líquido estiver congelado ou se foi deixado à luz direta do sol
- a caneta pré-cheia estiver a verter ou estiver danificada

Retire só as tampas imediatamente antes da injeção. Manter fora da vista e do alcance das crianças.

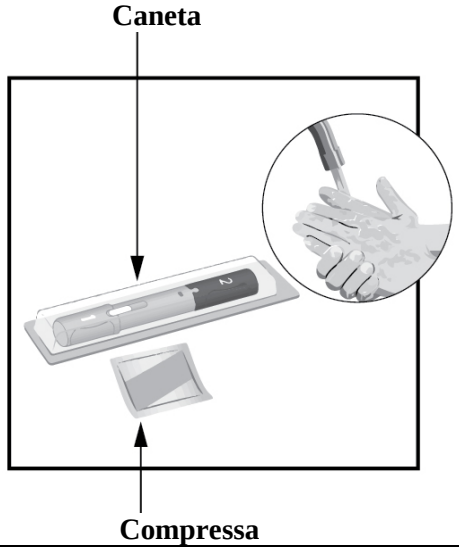
PASSO 1

Retire Humira do frigorífico.

Deixe Humira à temperatura ambiente durante **15 a 30 minutos** antes de administrar a injeção.

- **Não** remova as tampas de cor cinzenta ou roxa até que Humira alcance a temperatura ambiente
- **Não** aqueça Humira de nenhuma outra forma. Por exemplo, não use microondas ou água quente

PASSO 2



Verifique o prazo de validade (EXP). **Não** utilize a caneta pré-cheia se já tiver ultrapassado o prazo de validade (EXP).

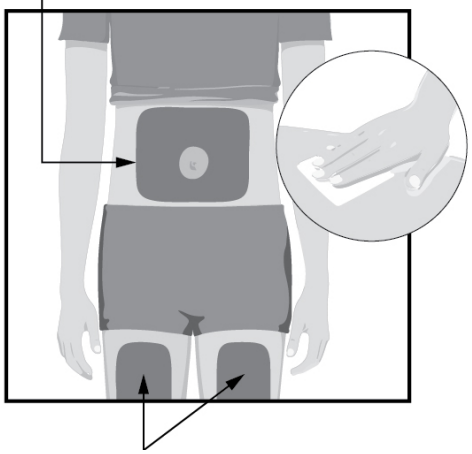
Coloque os seguintes elementos numa superfície plana limpa

- 1 caneta pré-cheia e
- 1 compressa embebida em álcool

Lave e seque as mãos.

PASSO 3

Locais de Injeção



Locais de Injeção

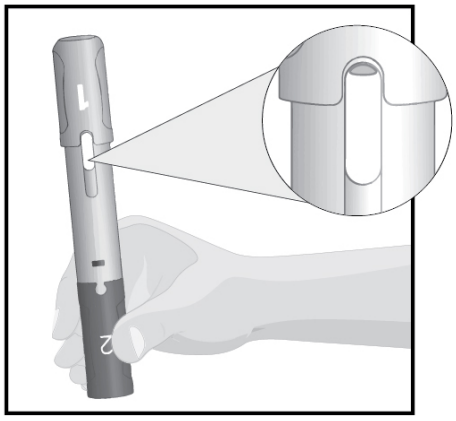
Escolha um local de injeção:

- No cimo da coxa ou
- Barriga (estômago) pelo menos a 5 cm umbigo
- Pelo menos a 3 cm de distância do local da última injeção

Limpe o local da injeção usando a compressa embebida em álcool com movimentos circulares.

- **Não** injete através da roupa
- **Não** injete numa área em que a pele esteja dorida, ferida, avermelhada, endurecida, tenha estrias ou áreas com placas de psoríase

PASSO 4



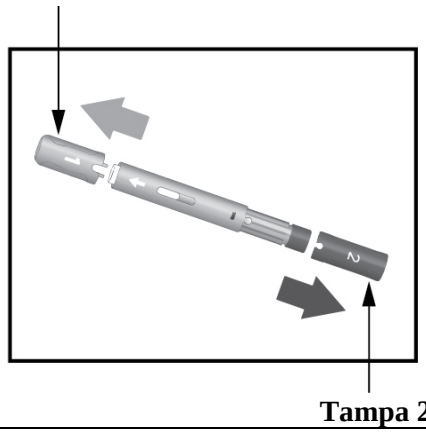
Segure na caneta pré-cheia com a tampa 1 cinzenta voltada para cima.

Verifique através da janela.

- É normal observar-se 1 ou mais bolhas na janela
- Assegure-se que a solução está límpida e incolor
- **Não** use a caneta pré-cheia se a solução estiver turva ou tiver partículas
- **Não** use a caneta pré-cheia se estiver a verter ou estiver danificada

PASSO 5

Tampa 1



Tampa 2

Retire a tampa cinzenta na vertical. Deite fora a tampa. Não volte a colocar a tampa.

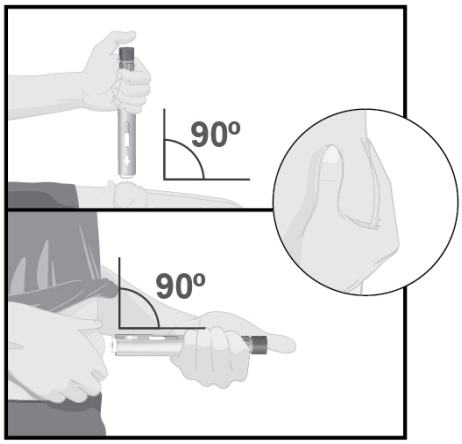
- Verifique se a pequena proteção preta da agulha foi removida com a tampa da seringa
- É normal observar-se algumas gotas de solução na agulha

Retire a tampa de cor roxa na vertical. Deite fora a tampa. Não volte a colocar a tampa.

A caneta pré-cheia está agora pronta a usar.

Rode a caneta pré-cheia até que a seta branca fique posicionada no local de injeção.

PASSO 6



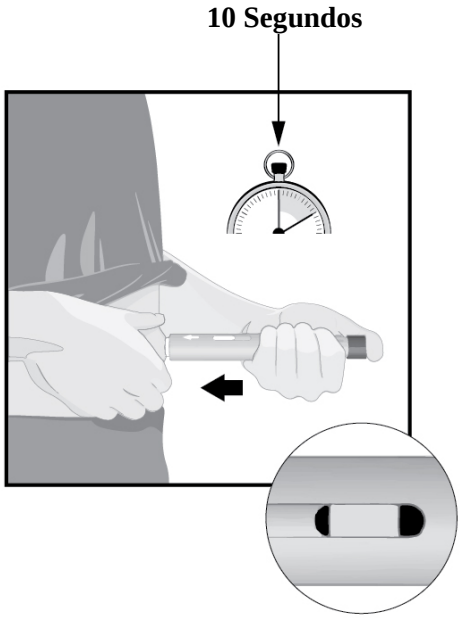
Agarre uma prega cutânea bastante elevada no local da injeção, apertando-a firmemente.

Aponte a seta branca para o local da injeção (coxa ou barriga).

Coloque a extremidade branca da proteção da agulha num ângulo reto **(90˚)** junto ao local da injeção.

Segure a caneta pré-cheia de modo a que possa ver a janela.

PASSO 7



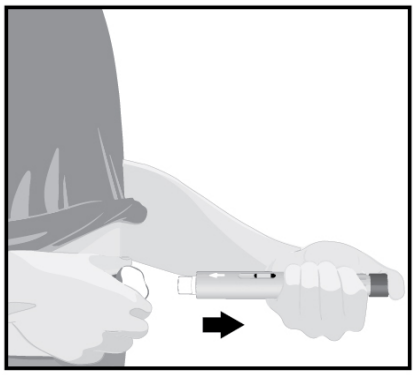
Empurre e continue a empurrar a caneta pré-cheia contra o local de injeção.

Pressione o botão ativador roxo e conte lentamente durante **10** segundos.

- Ouvirá um **"click"** em tom audível que marca o início da injeção
- **Continue a segurar** a caneta no local da injeção

A injeção está completa quando o indicador amarelo parar.

PASSO 8



Quando a injeção estiver completa, retire lentamente a caneta pré-cheia da pele. A proteção branca da agulha envolve-a completamente.

Se aparecerem mais do que algumas gotas de solução no local da injeção, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Após completar a injeção, pressione o local da injeção com algodão ou uma gaze.

- **Não** friccione
- É normal aparecer uma marca de sangue no local da injeção.

PASSO 9

Elimine imediatamente a caneta pré-cheia utilizada num recipiente próprio, de acordo com as instruções dadas pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

- **Não** deite fora ou recicle a caneta pré-cheia no lixo doméstico
- Manter **sempre** a caneta pré-cheia e o recipiente próprio fora da vista e do alcance das crianças.

As tampas, a compressa embebida em álcool, o algodão, a gaze, o blister, e a embalagem, podem ser deitados fora no lixo doméstico.