

HUMIRA™

adalimumabe

II IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Apresentações:
HUMIRA™ (adalimumabe) Solução injetável 40 mg em seringa de dose única pronta para uso: embalagens com 2 blisters contendo, cada um, 1 seringa pronta para uso e 1 envelope com lenço umedecido em álcool. (Lista nº 3799) – Via subcutânea

USO ADULTO

Composição

Cada seringa contém:
adalimumabe 40 mg
Excipientes * asp 0,8 mL
* cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico diidratado, fosfato de sódio dibásico diidratado, citrato de sódio, ácido cítrico monohidratado, manitol, polissorbato e água para injeção.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Leia cuidadosamente as informações abaixo antes de usar este medicamento. Não descarte esta bula, você pode precisar lê-la novamente. Em caso de dúvida, consulte um médico ou farmacêutico. Este medicamento foi prescrito para você, portanto, não o indique a outras pessoas. Ele pode ser prejudicial a elas, mesmo que os sintomas sejam parecidos.

ACÇÃO DO MEDICAMENTO

HUMIRA™ (adalimumabe) é indicado para o tratamento de artrite reumatóide, artrite psoríásica, espondilite anquilosante, doença de Crohn e psoríase. HUMIRA™ (adalimumabe) é um medicamento que diminui o processo de inflamação comum a estas doenças. O princípio ativo de HUMIRA™ (adalimumabe) é um anticorpo monoclonal totalmente humano, produzido através de cultura celular. Os anticorpos monoclonais são proteínas que reconhecem e se ligam especificamente a outras proteínas. HUMIRA™ (adalimumabe) liga-se a uma proteína específica, o Fator de Necrose Tumoral Alfa ou TNF- α , que está presente em níveis em doenças inflamatórias como artrite reumatóide, artrite psoríásica, espondilite anquilosante, doença de Crohn e psoríase

O que é Artrite Reumatóide?

Artrite reumatóide é uma doença inflamatória das articulações.

O que é Artrite Psoríásica?

Artrite psoríásica é uma doença inflamatória das articulações associada com psoríase.

O que é Espandilite Anquilosante?

Espandilite anquilosante é uma doença inflamatória da coluna vertebral.

O que é doença de Crohn?

A doença de Crohn é uma doença inflamatória e crônica do trato gastrointestinal.

O que é Psoríase em Placas?

Psoríase é uma doença inflamatória de pele.

Para todas as indicações acima, os dados clínicos disponíveis sugerem que a resposta clínica normalmente é alcançada dentro de 12 semanas de tratamento. A continuação da terapia deve ser cuidadosamente reconsiderada se um paciente não responder ao tratamento dentro deste período.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Artrite reumatóide

HUMIRA™ (adalimumabe) é indicado para reduzir os sinais e sintomas, inibir a progressão dos danos estruturais e melhorar a capacidade física em pacientes adultos com artrite reumatóide ativa de intensidade moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada a uma ou mais drogas anti-reumáticas modificadoras do curso da doença (DMCO). HUMIRA™ (adalimumabe) está indicado para o tratamento da artrite reumatóide grave, ativa e progressiva em pacientes não tratados com metotrexato previamente.

HUMIRA™ (adalimumabe) pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com metotrexato ou outra DMCO.

Artrite psoríásica

HUMIRA™ (adalimumabe) é indicado para reduzir os sinais e sintomas da artrite psoríásica em pacientes adultos.

HUMIRA™ (adalimumabe) pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com drogas anti-reumáticas modificadoras do curso da doença (DMCO).

Espandilite Anquilosante

HUMIRA™ (adalimumabe) é indicado para o tratamento de adultos com espondilite anquilosante ativa que responderam inadequadamente à terapia convencional.

Doença de Crohn

HUMIRA™ (adalimumabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn ativa de intensidade moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada à terapia convencional.

HUMIRA™ (adalimumabe) também é indicado para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn ativa de intensidade moderada a grave, que passaram a não responder ou que são intolerantes ao infliximabe.

Psoríase

HUMIRA™ (adalimumabe) é indicado para o tratamento de psoríase em placas crônica moderada a grave, em pacientes adultos que têm indicação de terapia sistêmica ou fototerapia.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra Indicações:

Não use HUMIRA™ (adalimumabe) se você for alérgico ao adalimumabe ou a qualquer outro componente da fórmula.

Este medicamento é contra-indicado na faixa etária pediátrica.

Advertências:

Infeções: se você tiver alguma infecção, inclusive infecções crônicas ou localizadas (como úlcera na perna), consulte seu médico antes de iniciar o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe). Em caso de dúvida, consulte seu médico. Durante o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe), você pode adquirir infecções com mais facilidade. Informe seu médico o quanto antes se você apresentar sintomas como febre, ferimentos, cansaço excessivo ou problemas dentários. Como com outros inibidores de TNF, infecções graves (como pneumonia, pielonefrite, artrite séptica e septicemia), casos de tuberculose e infecções oportunistas foram relatados em pacientes tratados com HUMIRA™ (adalimumabe). Seu médico verificará se você apresenta sinais ou sintomas de tuberculose antes do início do tratamento. Para isto, será necessário seu histórico médico, uma radiografia do tórax e teste de tuberculina (PPD). É muito importante que você diga a seu médico se você já teve tuberculose, ou se você já teve ou tem contato muito próximo com alguém que tem ou já teve tuberculose. Se sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, cansaço excessivo, febre) ou qualquer outra infecção aparecerem durante o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe), avise seu médico imediatamente. Avise seu médico se você apresentar histórico de infecções recorrentes ou outras condições que aumentem o risco de contrair uma infecção.

Reativação da Hepatite B: o uso de inibidores de TNF foi associado à reativação do vírus da hepatite B (HBV) em pacientes portadores crônicos deste vírus. A maioria destes relatos ocorreu em pacientes que receberam outros medicamentos supressores do sistema imunológico, que também podem contribuir para a reativação do HBV. Pacientes com risco de contrair infecção por HBV devem ser avaliados pelo médico antes do início do tratamento com inibidores de TNF. Avise seu médico caso você seja portador do vírus da hepatite B. Pacientes portadores deste vírus e que requeriam terapia com inibidores de TNF devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas da infecção ativa por HBV durante a terapia e por alguns meses após o término da mesma. Seu médico deverá suspender o uso de HUMIRA™ (adalimumabe) caso você desenvolva a reativação do vírus HBV. Neste caso, seu médico deverá iniciar terapia antiviral adequada.

Eventos neurológicos: se você tiver esclerose múltipla, seu médico decidirá se você deve ou não receber HUMIRA™ (adalimumabe).

Malignidades: seu médico deverá monitorá-lo quanto ao desenvolvimento de linfomas e outras malignidades.

Precauções:

Reações alérgicas: se você apresentar reações alérgicas, tais como enrijecimento do tórax, respiração ofegante, vertigens, edema ou erupções na pele, interrompa a aplicação de HUMIRA™ (adalimumabe) e procure seu médico imediatamente.

Tuberculose e outras infecções oportunistas: casos de tuberculose e infecções oportunistas foram relatados em pacientes tratados com HUMIRA™ (adalimumabe). Seu médico verificará se você apresenta sinais ou sintomas de tuberculose antes do início e durante o tratamento. Se sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, cansaço excessivo, febre) ou qualquer outra infecção aparecerem durante o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe), avise seu médico imediatamente (ver **Advertências**).

Alterações hematológicas: alterações hematológicas (alterações na constituição do sangue) foram raramente observadas com o uso de agentes bloqueadores de TNF. No entanto, caso você desenvolva sinais ou sintomas sugestivos de alterações hematológicas (por exemplo, febre persistente, contusões, sangramento, palidez) durante o uso de HUMIRA™ (adalimumabe) procure o seu médico imediatamente.

Uso com anakinra: infecções graves foram observadas em estudos clínicos com o uso simultâneo de anakinra e outro antagonista de TNF. Informe o seu médico caso você esteja fazendo uso de medicamentos à base de anakinra.

Insuficiência cardíaca congestiva: caso você tenha insuficiência cardíaca congestiva, seu médico deverá monitorá-lo cuidadosamente quanto a iniciar o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe).

Doenças auto-imunes: seu médico deverá monitorá-lo quanto ao aparecimento de doenças auto-imunes.

Interações medicamentosas, alimentares e com testes laboratoriais:

Algumas vacinas, como a vacina oral para poliomielite, não devem ser tomadas durante o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe). Consulte seu médico antes de tomar qualquer vacina. **Metotrexato:** HUMIRA™ (adalimumabe) foi estudado em pacientes com artrite reumatóide recebendo metotrexato concomitantemente. Os dados não sugerem a necessidade de ajuste de doses de nenhum dos dois medicamentos. **Outras:** não foram realizados estudos entre HUMIRA™ (adalimumabe) e outras substâncias. Nos estudos clínicos, não foram observadas interações quando HUMIRA™ (adalimumabe) foi administrado concomitantemente com DMCOs (sulfasalazina, hidrocortisona, leflunomida e ouro parenteral), glicocorticóides, salicatos, antiinflamatórios não hormonais ou analgésicos.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

Idosos: a idade parece não exercer influência significativa no metabolismo do adalimumabe. Em uma análise populacional, a eliminação do medicamento foi semelhante entre pacientes de 40 a 65 anos e pacientes acima dos 65 anos de idade.

Crianças: não foram observadas diferenças no metabolismo do medicamento entre homens e mulheres após correção para o peso corporal dos indivíduos.

Etnia: não são esperadas diferenças na eliminação de imunoglobulinas entre indivíduos de diferentes etnias.

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

Gravidez e lactação:

Os efeitos de HUMIRA™ (adalimumabe) em mulheres grávidas não são conhecidos e seu uso não é recomendado durante a gravidez. Consulte seu médico sobre o uso de um método contraceptivo adequado enquanto estiver usando HUMIRA™ (adalimumabe). Informe seu médico a ocorrência da gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Não se sabe se HUMIRA™ (adalimumabe) é excretado no leite humano. Informar ao médico se está amamentando. O médico pode aconselhar a interrupção da amamentação durante o tratamento.

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

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

MODOS DE USO

A aplicação de HUMIRA™ (adalimumabe) pode ser feita pelo próprio paciente. HUMIRA™ (adalimumabe) deve ser injetado sob a pele (injeção subcutânea). Você pode aplicar HUMIRA™ (adalimumabe) sozinho (auto-aplicação) ou solicitar que outra pessoa que recebeu treinamento adequado ou seu médico aplique HUMIRA™ (adalimumabe) para você. Você deverá utilizar HUMIRA™ (adalimumabe) por todo o período indicado por seu médico.

As seguintes instruções descrevem como aplicar HUMIRA™ (adalimumabe). Leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo. Você deverá ser instruído por seu médico quanto à técnica correta de auto-aplicação. Não aplique o medicamento até que você tenha segurança de que compreendeu corretamente as instruções. Este medicamento não deve ser misturado a qualquer outro medicamento na mesma seringa.

A solução injetável deve ser inspecionada visualmente para verificar a presença de partículas ou alterações de coloração antes de ser administrada. Se partículas ou descoloração forem observadas, o produto não deve ser utilizado. HUMIRA™ (adalimumabe) não contém conservantes e, portanto, o material não utilizado que permanecer na seringa deve ser adequadamente descartado.

Instruções para preparo e administração de HUMIRA™ (adalimumabe) seringa pronta para uso:

- Lave cuidadosamente suas mãos.
- Coloque os seguintes itens sobre uma superfície limpa:
- uma seringa pronta para uso de HUMIRA™ (adalimumabe)
- lenço umedecido em álcool
- Verifique o prazo de validade da seringa. Não use o produto se este estiver vencido.
- Escolha o local da injeção: coxa ou abdômen.
- Cada nova injeção deve ser feita ao menos a 3 cm de distância do local da última injeção.
- Não aplique o medicamento em área onde a pele estiver avermelhada, lesionada ou áspera. Isto pode indicar uma infecção.
- Com o lenço umedecido em álcool, limpe o local da injeção fazendo movimentos circulares.
- Após a limpeza, não toque na área até a injeção.
- Remova a tampa da agulha da seringa, sendo cuidadoso para não tocar na agulha ou deixar que ela toque em qualquer superfície.
- Com uma das mãos, levante gentilmente a área da pele limpa e segura firmemente.
- Com a outra mão, segure a seringa a um ângulo de 45° em relação à pele.
- Com um movimento curto e rápido, insira a agulha na pele.
- Solte a pele e injete a solução da seringa – isto pode levar de 2 a 5 segundos até o completo esvaziamento da seringa.
- Quando a seringa estiver vazia, remova a agulha da pele, sendo cuidadoso para manter o mesmo ângulo com que a agulha foi inserida.
- Usando uma gaze, pressione o local da injeção por 10 segundos. Um pequeno sangramento pode ocorrer. Não esfregue o local da injeção. Use um curativo adesivo, se você quiser.
- Nunca reutilize a seringa. Nunca recoloque o protetor na agulha.
- Após a injeção, descarte imediatamente a seringa conforme as instruções de seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

POSOLOGIA

Artrite Reumatóide

A dose recomendada de HUMIRA™ (adalimumabe) para pacientes adultos é de 40 mg, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias. O tratamento com metotrexato, glicocorticóides, salicatos, antiinflamatórios não esteróides, analgésicos ou outras drogas anti-reumáticas/modificadoras do curso da doença (DMCOs) pode ser mantido durante o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe). Alguns pacientes, não tratados concomitantemente com metotrexato podem obter benefício adicional com o aumento da frequência da administração de HUMIRA™ (adalimumabe) para 40 mg uma vez por semana.

Artrite Psoríásica

A dose recomendada de HUMIRA™ (adalimumabe) para pacientes adultos é de 40 mg, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias.

O tratamento com metotrexato, glicocorticóides, salicatos, antiinflamatórios não esteróides, analgésicos ou outras drogas anti-reumáticas/modificadoras do curso da doença (DMCOs) pode ser mantido durante o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe).

Espandilite Anquilosante

A dose recomendada de HUMIRA™ (adalimumabe) para pacientes adultos é de 40 mg, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias.

A dose recomendada de HUMIRA™ (adalimumabe) para pacientes adultos com doença de Crohn é: início do tratamento – Semana 0: 160 mg por via subcutânea (a dose pode ser administrada em quatro injeções em um dia ou duas injeções por dia por dois dias consecutivos); Semana 2: 80 mg por via subcutânea (a dose deve ser administrada em duas injeções no mesmo dia);

Manutenção do tratamento: na Semana 4, 40 mg por via subcutânea e, a partir daí, 40 mg a cada 14 dias por via subcutânea. O tratamento com corticosteróides, aminosalicatos ou agentes imunomoduladores pode ser mantido durante o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe). Alguns pacientes podem necessitar um aumento na frequência da dose de manutenção de HUMIRA™ (adalimumabe) para 40 mg por semana.

Psoríase

A posologia recomendada de HUMIRA™ (adalimumabe) para pacientes adultos é de uma dose inicial de 80mg por via subcutânea, seguida de doses de 40 mg por via subcutânea administradas em semanas alternadas começando na semana seguinte à dose inicial. Caso o paciente não apresente resposta dentro de 16 semanas de tratamento, a terapia deve ser reavaliada.

O que devo fazer se esquecer de tomar uma dose do medicamento?

Se você esquecer de tomar a injeção, aplique a próxima dose assim que se lembrar. A dose seguinte à dose esquecida deve ser aplicada seguindo o esquema original de administração (como se você não tivesse esquecido da dose). Não interromper o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

REAÇÕES ADVERSAS

Como todo medicamento, HUMIRA™ (adalimumabe) pode estar relacionado a efeitos adversos.

Os efeitos mais comuns são infecções do trato respiratório superior, dor, inchaço, vermelhidão e prurido no local da injeção. É comum a ocorrência das seguintes reações adversas: infecções do trato respiratório inferior (incluindo pneumonia e bronquite), infecção urinária, infecção por herpes (incluindo os tipos simples e zoster), influenza (gripe), infecções fúngicas superficiais (incluindo pele, unha e pé), linfopenia, anemia, distúrbios do sistema nervoso (como dor de cabeça, tontura, parestesia), hipertensão, tosse, dor de costela, congestão nasal, distúrbios gastrointestinais (como náusea, dor abdominal, diarreia, dispepsia, ulceração na boca), distúrbios cutâneos ou subcutâneos (como erupção cutânea, prurido, erupção entomatos, erupção prurítica, queda de cabelo), artrite, fadiga (incluindo fraqueza e mal-estar). Se você apresentar qualquer um destes efeitos, consulte seu médico. Informe seu médico imediatamente se você apresentar erupção cutânea, edema da face, dificuldade de respiração. Informe seu médico o mais rápido possível se sinais de infecção como febre, mal estar, feridas ou problemas dentários aparecerem ou se sentir fraqueza ou cansaço excessivo, tosse, formigamento, torpor, visão borrada ou fraqueza nos braços e nas pernas. Informe seu médico ou farmacêutico se qualquer efeito preocupar você ou se você apresentar efeitos adversos incomuns ou não descritos acima.

CONDUZA EM CASO DE SUPERDOSAAGEM

Em caso de superdosagem, recomenda-se o paciente seja monitorado quanto à presença de sinais ou sintomas de reações adversas, e que o tratamento sintomático e de suporte apropriado seja instituído imediatamente. Se você injetar HUMIRA™ (adalimumabe) acidentalmente mais frequentemente do que o recomendado, procure seu médico, levando a embalagem e a seringa, mesmo que estiverem vazias.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

A seringa pronta para uso de HUMIRA™ (adalimumabe) deve ser mantida em sua embalagem original e armazenada entre 2 e 8°C (na geladeira). Não congelar. Nessas condições o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, verificar data de fabricação indicada na embalagem do produto

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Este produto é um novo medicamento, e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis, ainda não descritas ou conhecidas. Em caso de suspeita de reação adversa, o médico responsável deve ser notificado.

III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

HUMIRA™ (adalimumabe) é fornecido sob a forma de solução estéril, livre de conservantes, para administração parenteral. A solução de HUMIRA™ (adalimumabe) é límpida e incolor, com um pH de 5,2.

Farmacologia clínica

Mecanismo de ação

O adalimumabe liga-se especificamente ao TNF, neutralizando sua função biológica através do bloqueio de sua interação com os receptores de TNF (p55 e p75) presentes na superfície celular. O TNF é uma citocina de ocorrência natural, envolvida nas respostas inflamatórias e imunes normais. Níveis elevados de TNF são encontrados no líquido sinovial de pacientes com artrite reumatóide (AR), artrite psoríásica, espondilite anquilosante e doença de Crohn, desempenhando um papel importante tanto na inflamação patológica quanto na destruição da articulação, características dessas doenças. O adalimumabe também modula respostas biológicas induzidas ou reguladas pelo TNF, incluindo alterações nos níveis de moléculas de adesão, responsáveis pela migração de leucócitos (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 com Cl_{50} de $1-2 \times 10^{-13}$ M).

Farmacodinâmica

Após o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe), observou-se uma rápida diminuição em relação aos níveis basais dos marcadores de fase aguda da inflamação (proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação, e citocinas séricas e à IL-6) em pacientes com artrite reumatóide. Observou-se também uma diminuição dos níveis séricos de metaloproteinases matriciais (MMP-1 e MMP-3), responsáveis pela remodelação tissular e pela destruição da cartilagem. Os pacientes com artrite reumatóide, artrite psoríásica, espondilite anquilosante e doença de Crohn frequentemente apresentam anemia leve a moderada e redução da contagem de linfócitos, bem como aumento do número de neutrófilos e de plaquetas. Os pacientes tratados com HUMIRA™ (adalimumabe) geralmente apresentam melhora nesses parâmetros hematológicos de inflamação crônica.

Uma rápida diminuição nos níveis da proteína C-reativa também foi observada em pacientes com doença de Crohn. Estimativas da EC50 do adalimumabe variando de 0,8 a 1,4 mcg/mL foram obtidas através de estudos fase II e III.

Farmacocinética

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

Distribuição e eliminação: a farmacocinética de dose única do adalimumabe em vários estudos com doses intravenosas (IV) variando entre 0,25 a 10 mg/kg. O volume de distribuição variou de 4,7 a 6,0 litros, indicando que o adalimumabe se distribui de modo similar nos líquidos vascular e extravascular. O adalimumabe é eliminado lentamente, com depuração tipicamente abaixo de 12mL/h. A meia-vida média da fase terminal foi de aproximadamente duas semanas, variando de 10 a 20 dias. A depuração e a meia-vida permaneceram relativamente inalteradas no intervalo de doses estudado, e a meia-vida terminal foi semelhante após administração intravenosa e subcutânea. As concentrações do adalimumabe no líquido sinovial de vários pacientes com artrite reumatóide (AR) variou de 31 a 98% da concentração plasmática.

Farmacocinética de estado de equilíbrio: o acúmulo do adalimumabe foi previsível com base na meia-vida após administração SC de 40 mg de HUMIRA™ (adalimumabe) a cada 14 dias em pacientes com AR atingindo, em média, concentrações mínimas no estado de equilíbrio de aproximadamente 5 mcg/mL (sem administração concomitante de metotrexato) e de 8 a 9 mcg/mL (com administração concomitante de metotrexato). Os níveis plasmáticos de vale do adalimumabe no estado de equilíbrio aumentaram quase proporcionalmente com a dose após administração SC de 20, 40 e 80 mg semanalmente ou a cada 14 dias. Em estudos de longa duração com administração por mais de dois anos, não houve evidência de alterações na depuração em função do tempo. A análise populacional de farmacocinética, com dados de mais de 1200 pacientes, revelou que a administração concomitante de metotrexato apresentou um efeito inítrínseco sobre a depuração aparente do adalimumabe (ver **Interações Medicamentosas**). Conforme esperado, houve uma tendência a aumento da depuração aparente do adalimumabe com o aumento do peso corporal e com a presença de anticorpos anti-adalimumabe. Foram identificados também outros fatores de menor importância: foi prevista maior depuração aparente em pacientes recebendo doses menores do que a dose recomendada, e em pacientes com altas concentrações de fator reumatóide ou de proteína C-reativa. Esses fatores não parecem ser clinicamente relevantes. Em pacientes com psoríase, a concentração média no estado de equilíbrio é 5 mcg/mL durante o tratamento monoterápico de adalimumabe 40 mg a cada duas semanas.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os resultados de eficácia estão disponíveis em referências bibliográficas.

Referências Bibliográficas:

Caso haja interesse em conhecer as referências bibliográficas e/ou estudos clínicos disponíveis para este medicamento, por favor, entre em contato com nosso Serviço de Atendimento ao Consumidor – Abbott Center através do telefone 0800 7031050.

INDICAÇÕES

Artrite Reumatóide

HUMIRA™ (adalimumabe) é indicado para reduzir os sinais e sintomas, inibir a progressão dos danos estruturais e melhorar a capacidade física em pacientes adultos com artrite reumatóide ativa de intensidade moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada a uma ou mais drogas anti-reumáticas modificadoras do curso da doença (DMCO). HUMIRA™ (adalimumabe) está indicado para o tratamento da artrite reumatóide grave, ativa e progressiva em pacientes não tratados com metotrexato previamente.

HUMIRA™ (adalimumabe) pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com metotrexato ou outra DMCO.

Artrite Psoríásica

HUMIRA™ (adalimumabe) é indicado para reduzir os sinais e sintomas da artrite psoríásica em pacientes adultos.

HUMIRA™ (adalimumabe) pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com drogas anti-reumáticas modificadoras do curso da doença (DMCO).

Espandilite Anquilosante

HUMIRA™ (adalimumabe) é indicado para o tratamento de adultos com espondilite anquilosante ativa que responderam inadequadamente à terapia convencional.

Doença de Crohn

HUMIRA™ (adalimumabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn ativa de intensidade moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada à terapia convencional.

HUMIRA™ (adalimumabe) também é indicado para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn ativa de intensidade moderada a grave, que perderam resposta ou que são intolerantes ao infliximabe.

Psoríase em placas

HUMIRA™ (adalimumabe) é indicado para o tratamento de psoríase em placas crônica moderada a grave em pacientes adultos que se apresentam indicação de terapia sistêmica ou fototerapia.

CONTRA-INDICAÇÕES

HUMIRA™ (adalimumabe) não deve ser administrado em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao adalimumabe ou quaisquer componentes da fórmula do produto.

MODOS DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

HUMIRA™ (adalimumabe) deve ser utilizado sob a orientação e supervisão de um médico ou profissional habilitado. Os pacientes podem se auto-aplicar sob orientação médica, conforme necessário, após treinamento adequado do paciente na técnica de injeção subcutânea. Os locais de auto-aplicação localizam-se na coxa ou no abdômen. Os locais de injeção devem ser alternados a cada aplicação. As novas injeções nunca devem ser administradas em áreas onde a pele estiver sensível, ferida, avermelhada ou áspera.

10000843-02/2620077 - BR - 5242 schw.

Soluções injetáveis devem ser inspecionadas visualmente para verificar a presença de partículas ou alterações de coloração antes de serem administradas, sempre que a embalagem primária. HUMIRA™ (adalimumabe) não deve ser misturado na mesma seringa com qualquer outro medicamento. A parte da solução não utilizada e todo o material utilizado para a injeção devem ser adequadamente descartados. NOTA: a capa branca da agulha contém borracha (látex), a qual não deve ser manuseada por pessoas sensíveis à substância. As instruções para preparo e administração de HUMIRA™ (adalimumabe) seringa de dose única pronta para uso estão indicadas no item **MODO DE USO nas INFORMAÇÕES AO PACIENTE**.

POSIOLOGIA

Artrite Reumatóide

A dose recomendada de HUMIRA™ (adalimumabe) para pacientes adultos é de 40 mg, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias. O tratamento com metotrexato, glicocorticóides, salicatos, anti-inflamatórios não esteróides, analgésicos ou outras drogas anti-reumáticas modificadoras do curso da doença (DMDCs) pode ser mantido durante o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe). Alguns pacientes, não tratados concomitantemente com metotrexato podem obter benefício adicional com o aumento da frequência da administração de HUMIRA™ (adalimumabe) para 40 mg uma vez por semana.

Artrite Psoriásica

A dose recomendada de HUMIRA™ (adalimumabe) para pacientes adultos é de 40 mg, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias. O tratamento com metotrexato, glicocorticóides, salicatos, anti-inflamatórios não esteróides, analgésicos ou outras drogas anti-reumáticas modificadoras do curso da doença (DMDCs) pode ser mantido durante o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe).

Espandilite Anquilosante

A dose recomendada de HUMIRA™ (adalimumabe) para pacientes adultos é de 40 mg, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias.

Doença de Crohn

A dose recomendada de HUMIRA™ (adalimumabe) para pacientes adultos com doença de Crohn é: Início do tratamento – Semana 0: 160 mg por via subcutânea (a dose pode ser administrada em quatro injeções em um dia ou duas injeções por dia por dois dias consecutivos); Semana 2: 80 mg por via subcutânea (a dose deve ser administrada em duas injeções no mesmo dia); Manutenção do tratamento: na Semana 4, 40 mg por via subcutânea e, a partir daí, 40 mg a cada 14 dias por via subcutânea.

O tratamento com corticosteróides, antimicrobianos ou agentes imunomoduladores pode ser mantido durante o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe). Alguns pacientes podem necessitar um aumento na frequência da dose de manutenção de HUMIRA™ (adalimumabe) para 40 mg por semana.

Psoríase

A posologia recomendada de HUMIRA™ (adalimumabe) para pacientes adultos é de uma dose inicial de 80 mg por via subcutânea, seguida de doses de 40 mg por via subcutânea administradas em semanas alternadas, começando na semana seguinte à dose inicial. Caso o paciente não apresente resposta dentro de 16 semanas de tratamento, a terapia deve ser cuidadosamente reavaliada.

ADVERTÊNCIAS

Infecções: foram relatadas infecções graves, sepsis, casos de tuberculose e infecções oportunistas, inclusive com casos fatais, em pacientes tratados com antagonistas do TNF, inclusive com HUMIRA™ (adalimumabe). Outras infecções graves como pneumonia, pielitefeite, artrite séptica e septicemia foram relatadas em estudos clínicos. Muitas das infecções graves ocorreram em pacientes tratados concomitantemente com imunossupressores, que, além da própria AR, podem predispor a infecções. O tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe) não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas, incluindo infecções crônicas ou localizadas, até que as infecções estejam controladas. Assim como com outros antagonistas do TNF, durante e após o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe) os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto à presença de infecções, incluindo tuberculose. Pacientes que desenvolverem nova infecção durante o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe) devem ser monitorados cuidadosamente. A administração de HUMIRA™ (adalimumabe) deve ser interrompida se o paciente desenvolver infecção grave até que a infecção esteja controlada. Recomenda-se cautela quando se decidir utilizar HUMIRA™ (adalimumabe) em pacientes com histórico de infecções de repetição ou com doença de base que possa predispor o paciente a infecções.

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

Eventos neurológicos: os antagonistas de TNF, incluindo o HUMIRA™ (adalimumabe), foram associados, em raros casos, com exacerbação de sintomas e/ou evidência radiológica de doença desmielinizante. Deve-se ter cautela ao considerar o uso do HUMIRA™ (adalimumabe) em pacientes com doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, de início recente ou pré-existentes.

Malignidades: em partes controladas de estudos clínicos com antagonistas de TNF, foi observado maior número de casos de linfoma entre os pacientes que receberam antagonistas de TNF do que entre os pacientes controle. O tamanho do grupo de controle e a duração limitada das partes controladas dos estudos não permitem chegar a conclusões concretas. Além disso, há maior risco de linfoma em pacientes com artrite reumatóide com doença inflamatória de longa duração, altamente ativa, o que complica a estimativa do risco. Durante os estudos abertos de longo prazo com HUMIRA™ (adalimumabe), a taxa total de malignidades foi similar ao que seria esperado para idade, sexo e raça na população geral. Com o conhecimento atual, um risco possível para o desenvolvimento dos linfomas ou outras malignidades nos pacientes tratados com um antagonista de TNF não pode ser excluído. Nenhum estudo foi conduzido incluindo pacientes com histórico de malignidade ou pacientes que continuaram o tratamento após o diagnóstico de malignidade durante o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe). Assim, deve-se ter cautela adicional ao se considerar o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe) nestes pacientes.

PRECAUÇÕES

Alergia: durante estudos clínicos, reações alérgicas graves associadas ao uso de HUMIRA™ (adalimumabe) foram raramente observadas. Em estudos de pós-comercialização, reações alérgicas graves, incluindo reação anafilática, foram raramente relatadas após o uso de HUMIRA™ (adalimumabe). Se uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave ocorrer, a administração de HUMIRA™ (adalimumabe) deve ser interrompida imediatamente e deve-se iniciar o tratamento apropriado.

A tampa da agulha da seringa contém borracha natural (látex). Pacientes sensíveis ao látex podem ter reações alérgicas graves.

Tuberculose e outras infecções oportunistas: assim como observado com outros antagonistas de TNF, foram relatados casos de tuberculose (frequentemente disseminada ou extrapulmonar) associados ao HUMIRA™ (adalimumabe) durante os estudos clínicos. Embora os casos tenham ocorrido com todos os níveis de doses, a incidência de reativação de tuberculose foi particularmente aumentada com doses de HUMIRA™ (adalimumabe) maiores do que as doses recomendadas. Infecções fúngicas invasivas e outras infecções oportunistas foram observadas em pacientes recebendo HUMIRA™ (adalimumabe). Algumas destas infecções, incluindo a tuberculose, foram fatais (ver **Advertências**). Antes de iniciar o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe) todos os pacientes devem ser avaliados quanto à presença de tuberculose ativa ou latente (tântica). Esta avaliação deve incluir anamnese detalhada, com identificação de exposição prévia a pacientes com tuberculose ativa e tratamento prévio e/ou atual com imunossupressores. Testes de triagem apropriados (ex.: radiografia da tórax e teste tuberculínico - PPD) devem ser realizados conforme as recomendações locais. O tratamento antituberculoso de pacientes com tuberculose latente reduz o risco da reativação em pacientes recebendo HUMIRA™ (adalimumabe). No entanto, alguns pacientes, cujas triagens para tuberculose latente deram negativas, e que receberam HUMIRA™ (adalimumabe), desenvolveram tuberculose ativa. Deve-se considerar o risco de resultados falso-negativos para o teste tuberculínico, especialmente em pacientes portadores doentes ou imunocomprometidos. Se for diagnosticada tuberculose ativa, o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe) não deve ser iniciado. Se for diagnosticada tuberculose latente antes de se iniciar o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe), deve-se iniciar a profilaxia antituberculosa apropriada de acordo com as recomendações locais. Os pacientes devem ser instruídos a procurar atendimento médico se apresentarem sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (ex.: tosse persistente, perda de peso, febre baixa).

Eventos hematológicos: raros relatos de pancitopenia, incluindo anemia aplásica, foram observados com agentes bloqueadores de TNF. Eventos adversos do sistema hematológico, incluindo citopenia clinicamente significante (por exemplo trombocitopenia, leucopenia), foram raramente relatados com HUMIRA™ (adalimumabe). A relação causal desses relatos com HUMIRA™ (adalimumabe) é incerta. Todos os pacientes devem ser orientados a procurar atenção médica imediata caso desenvolvam os sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas (por exemplo, febre persistente, contusões, sangramento, palidez) durante o uso de HUMIRA™ (adalimumabe).

A descontinuação da terapia com HUMIRA™ (adalimumabe) deve ser considerada em pacientes com anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Uso com anakinra: infecções graves foram observadas em estudos clínicos com o uso simultâneo de anakinra e outro antagonista de TNF, etanercept, sem benefício clínico adicional comparado com etanercept isoladamente. Considerando-se a natureza dos eventos adversos observados na terapia combinada de etanercept e anakinra, toxicidades similares podem também resultar da combinação de outros antagonistas de TNF. Portanto, a combinação de adalimumabe e anakinra não é recomendada.

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

Níveis protetores: num estudo placebo-controlado, duplo-cego, randomizado, com 226 pacientes adultos com artrite reumatóide, tratados com HUMIRA™ (adalimumabe), foram avaliadas as respostas dos anticorpos a vacinas concomitantes de pneumococo e influenza. Imunizadores de anticorpos foram atingidos em 86% dos pacientes no grupo de HUMIRA™ (adalimumabe) comparados a 82% no grupo placebo. Um total de 37% dos indivíduos tratados com HUMIRA™ (adalimumabe) e de 40% dos indivíduos com placebo atingiram aumento de pelo menos 2 vezes em pelo menos 3 dos 5 antígenos de pneumococo. No mesmo estudo, 98% dos pacientes no grupo de HUMIRA™ (adalimumabe) e 95% daqueles no grupo placebo atingiram níveis protetores de anticorpos contra antígenos do influenza. Um total de 52% dos indivíduos tratados com HUMIRA™ (adalimumabe) e de 53% dos indivíduos em placebo alcançaram aumento de pelo menos 4 vezes em pelo menos 2 dos 3 antígenos do influenza. Os pacientes em tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe) podem receber vacinações simultâneas, com exceção das vacinas vivas. Não há dados disponíveis quanto à transmissão secundária de infecções por vacinas vivas em pacientes recebendo HUMIRA™ (adalimumabe).

Insuficiência cardíaca congestiva: HUMIRA™ (adalimumabe) não foi formalmente estudado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Entretanto, em estudos clínicos com outro antagonista de TNF, uma taxa mais elevada de eventos adversos sérios relacionados à ICC foi relatada, incluindo piora da ICC e novo episódio de ICC. Casos de piora da ICC também foram relatados em pacientes recebendo HUMIRA™ (adalimumabe). Médicos devem ter cautela quando escolherem a terapia com HUMIRA™ (adalimumabe) para pacientes que têm insuficiência cardíaca, e monitorá-los cuidadosamente.

Processos auto-ímmunes: o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe) pode resultar na formação de anticorpos auto-ímmunes. O impacto de um longo tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe) no desenvolvimento de doenças auto-ímmunes é desconhecido. Se um paciente desenvolver um processo auto-ímmune, este medicamento só deve ser usado durante a gravidez quando, na opinião do médico, os benefícios potenciais claramente justificarem os possíveis riscos ao feto. Mulheres em idade reprodutiva devem ser advertidas a não engravidar durante o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe).

Trabalho de parto ou parto: não existem efeitos conhecidos de HUMIRA™ (adalimumabe) sobre o trabalho de parto ou parto.

Lactação: não se sabe se o adalimumabe é excretado no leite humano ou se é absorvido sistemicamente após ingestão. Considerando que vários medicamentos e imunoglobulinas são excretados no leite humano, e devido ao potencial de reações adversas do adalimumabe nas lactações em contato com HUMIRA™ (adalimumabe) ou interromper o aleitamento, levando em conta a importância do medicamento para a mãe.

Uso pediátrico: não foram estudadas eficácia e segurança em pacientes pediátricos.

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Farmacocinética em Populações Especiais

Idade: a idade parece exercer um efeito mínimo sobre a depuração aparente do adalimumabe. Em análise populacional, a depuração média (ajustada segundo peso corpóreo), em pacientes de 40 a 65 anos (n=850) e ≥ 65 anos (n=287) foi de 0,33 e 0,30mL/h/kg, respectivamente. Do total de pacientes incluídos nos estudos clínicos com HUMIRA™ (adalimumabe), 22% apresentavam idade ≥ 65 anos, enquanto aproximadamente 5% apresentavam ≥ 75 anos. Não foram observadas diferenças em termos de segurança e eficácia entre essa população e a de indivíduos mais jovens. Entretanto, apesar disso, não se pode afastar a possibilidade de maior sensibilidade de alguns indivíduos idosos.

Sexo: HUMIRA™ (adalimumabe) não foi estudado em população pediátrica.

Etna: não foram observadas diferenças farmacocinéticas relacionadas com o sexo após correção para o peso corporal dos pacientes.

Etna: não são esperadas diferenças na depuração de imunoglobulinas entre indivíduos de diferentes etnias. Com base em dados limitados em pacientes não caucasianos, não foram observadas diferenças farmacocinéticas importantes para o adalimumabe.

Insuficiência renal e hepática: nenhum dado de farmacocinética está disponível em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Pacientes com artrite psoriásica: a farmacocinética foi a mesma em portadores de artrite reumatóide e em portadores de artrite psoriásica, este medicamento só deve ser usado durante a gravidez quando, na opinião do médico, os benefícios potenciais claramente justificarem os possíveis riscos ao feto. Mulheres em idade reprodutiva devem ser advertidas a não engravidar durante o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe).

Interações com metotrexato: quando HUMIRA™ (adalimumabe) foi administrado a 21 pacientes sob terapia estável com metotrexato, não houve alteração estatisticamente significante no perfil da concentração plasmática de metotrexato. Entretanto, após dose única e dose múltipla, metotrexato reduziu a depuração aparente de adalimumabe para 29% e 44%, respectivamente (ver **Interações Medicamentosas**).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Metotrexato: HUMIRA™ (adalimumabe) foi estudado em pacientes com artrite reumatóide recebendo metotrexato concomitantemente. Os dados não sugerem a necessidade de ajuste de doses de nenhum dos dois medicamentos.

Outras: não foram realizados estudos formais de farmacocinética entre HUMIRA™ (adalimumabe) e outras substâncias. Nos estudos clínicos, não foram observadas interações quando HUMIRA™ (adalimumabe) foi administrado concomitantemente com DMDCs (sulfassazina, hidróxicloroquina, infliximab e ouro parenteral), glicocorticóides, salicatos, anti-inflamatórios não hormonais ou analgésicos.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

HUMIRA™ (adalimumabe) foi estudado em 5685 pacientes em estudos abertos e controlados. Estes estudos incluíam pacientes com artrite reumatóide tanto com diagnóstico recente quanto de longa duração, artrite psoriásica, espondilite anquilosante e psoríase. Os dados apresentados a seguir baseiam-se em estudos controlados, envolvendo 3336 pacientes recebendo HUMIRA™ (adalimumabe) e 1922 pacientes recebendo placebo ou comparador ativo durante o período de controle. A população apresentada tinha média de 54,5 anos, 71% eram mulheres, 91% caucasianos, e apresentava artrite reumatóide ativa moderada a grave. A maioria dos pacientes recebeu 40 mg de HUMIRA™ (adalimumabe) a cada 14 dias. A proporção de pacientes que interromperam o tratamento devido a reações adversas durante o período de controle dos estudos com artrite reumatóide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante e psoríase foi de 4,2% para os pacientes tratados com HUMIRA™ (adalimumabe) e de 3,1% para os pacientes controle. Os índices globais de descontinuação foram de 12,7% para os pacientes tratados com HUMIRA™ (adalimumabe) e de 16,8% para os pacientes controle. As razões mais frequentes de descontinuação no grupo tratado com HUMIRA™ (adalimumabe) foram: reações adversas (6,6%), falta de eficácia (2,4%) e retirada do consentimento (1,9%). As reações adversas pelo menos possivelmente relacionadas com o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe) são mostradas na Tabela 1 a seguir.

Tabela 1: Reações adversas observadas em estudos clínicos		
Classe Sistêmica	Frequência*	Reações adversas
Infecções e infestações	Comum	Infecções do trato respiratório superior, Infecções do trato respiratório inferior (incluindo pneumonia, bronquite), infecção do trato urinário, infecção por herpes (incluindo os tipos simplex e zoster).
	Incomum	Sepsis; infecção articular; infecção de ferimentos, abscessos, infecção de pele (incluindo celulite e impetigo), infecções de folículos pilosos (incluindo furúnculos e carbúnculos), paroníquia, erupção pustular, infecção dentária ou periodôntica, infecções do ouvido, gastroenterite, candidíase orofaríngea, infecção vaginal (incluindo infecções fúngicas), infecções virais e outras, infecções, influenza, infecções fúngicas superficiais (incluindo pele, unha e pés), pielitefeite.
Neoplasmas benignos e malignos (incluindo cistos e pólipos)	Incomum	Papiloma cutâneo
Alterações do sistema hematológico e linfático	Comum	Linfopenia
	Incomum	Anemia, Leucopenia, leucocitose, linfadenopatia, neutropenia, trombocitopenia
Alterações do sistema imune	Incomum	Hipersensibilidade, alergia sazonal
Alterações nutricionais e metabólicas	Incomum	Hipercolesterolemia, hiperuricemia, anorexia, diminuição de apetite, aumento de apetite, hipertriglicéridemia
Alterações psiquiátricas	Incomum	Depressão, ansiedade (incluindo nervosismo e agitação), insônia, estado confusional
Alterações do sistema nervoso	Comum	Dor de cabeça, vertigem, parosismo
	Incomum	Dor de cabeça, enxaqueca, sonolência, síncope, tremor, neuralgia, neuropatia
Alterações visuais	Incomum	Distúrbio visual, conjuntivite, inflamação dos olhos (incluindo inchaço, dor, vermelhidão), edema da pálpebra, glaucoma, bifearte (incluindo a formação de crostas na margem da pálpebra), secura dos olhos
Alterações do ouvido e labirinto	Incomum	Vertigem, dor de ouvido ou congestão, zumbido, tinnitus
Alterações cardíacas	Incomum	Palpitação, taquicardia
Alterações vasculares	Incomum	Eritema, hematoma
Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino	Comum	Tosse, dor nasofaríngea.
	Incomum	Congestão nasal, dispnéia, asma, disfonía, úlcera nasal, eritema faríngeo, chiado efusão pleural, crepitação pulmonar.
Alterações gastrointestinais	Comum	Náusea, dor abdominal, diarreia, dispêxia, ulceração na boca
	Incomum	Diarréia, ulceração na boca, vômito, inchaço abdominal, constipação, refluxo gastroesofágico, gastrite, dor de dente, secura na boca, gengivite, ulceração na língua, disfagia, estomatite (incluindo estomatite aftosa)
Alterações de pele e tecido subcutâneo	Comum	Erupção cutânea, prurido, queda de cabelo
	Incomum	Erupção macular ou papular, erupção eritematosa, erupção prurítica, ressecamento da pele, eczema, dermatite, hiperidrose, psoríase, lesões epiteliais, urticária, equimose e aumento de contusões, púrpura, úlcera na pele, angiodema, reações na pele, distúrbios na unha, suores noturnos, reações de fotossensibilidade
Alterações músculo-esqueléticas, de tecidos de conexão e ósseas	Comum	Artrite reumatóide
	Incomum	Artrite, artralgia, dores nas extremidades, mialgia, dor nas costas, espasmos musculares, edema articular, sinovite, bursite, dor nos flancos, tendinite, nódulo reumatóide, dor no ombro, dor nos músculos torácicos.
Alterações renais e urinárias	Incomum	Hematuria, disúria, polaciúria.
	Incomum	Memória, menstruação irregular.
Alterações na mama e sistema reprodutivo	Muito comum	Reação no local de injeção (incluindo dor, edema, vermelhidão e prurido)
	Comum	Fadiga (incluindo astenia e mal estar).
	Incomum	Pirexia, calores, catárris, dor torácica, edema, dificuldade de cicatrização, dor, sintomas semelhantes aos da gripe.
Exames laboratoriais	Comum	Aumento das enzimas hepáticas (incluindo alanina-aminotransferase e aspartato-aminotransferase)
	Incomum	Aumento do triglicérides sanguíneo, tempo prolongado de alívio parcial da trombolastina, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da creatina-fosfoquinase sanguínea, diminuição do potássio sanguíneo, aumento do lactato-desidrogenase sanguínea, diminuição da contagem de neutrófilos, perda de peso, aumento de peso, aumento da uréia sanguínea, aumento da creatinina sanguínea, anticorpo anti- DNA positivo, anticorpo antinuclear positivo, teste positivo para anticorpo não caracterizado
Lesão e intoxicação	Incomum	Contusão

* Frequências
Muito comum: $\geq 1/10$
Comum: $\geq 1/100$ e $< 1/10$
Incomum: $\geq 1/1000$ e $< 1/100$

Reação no local de injeção: Em 12 estudos controlados, 14% dos pacientes tratados com HUMIRA™ (adalimumabe) desenvolveram reações no local da injeção (eritema e/ou prurido, hemorragia, dor ou edema), comparados com 8% dos pacientes controle. A maioria das reações locais foi descrita como leve e não levou à descontinuação do tratamento.

Infecções: em 12 estudos controlados, o índice de infecções foi de 1,46 por paciente-ano no grupo tratado com HUMIRA™ (adalimumabe) e 1,33 por paciente-ano no grupo controle. A incidência de infecções sérias foi de 0,03 por paciente-ano no grupo tratado com HUMIRA™ (adalimumabe) e 0,02 por paciente-ano no grupo controle. As infecções consistiram principalmente de infecções respiratórias superiores, bronquites e infecções do trato urinário. A maioria dos pacientes continuou o tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe) depois do controle da infecção.

Em estudos controlados e abertos com HUMIRA™ (adalimumabe), infecções sérias (incluindo raros casos fatais) foram reportadas, incluindo casos de tuberculose (inclusive miliar e extrapulmonar) e infecções oportunistas invasivas (por exemplo, histoplasmoze disseminada, pneumonia por *Pneumocystis carinii*, aspergilose e listeriose).

Malignidades: durante as fases controladas de 12 estudos clínicos de HUMIRA™ (adalimumabe) em pacientes com artrite reumatóide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante ou psoríase moderadas a graves, outras malignidades, que não linfoma e câncer de pele não-melanoma, foram observadas a uma taxa (intervalo de confiança de 95%) de 6,7 (3,9, 11,2) por 1000 pacientes-ano dentre 3336 pacientes tratados com HUMIRA™ (adalimumabe) contra uma taxa de 3,7 (1,4, 10,0) por 1000 pacientes-ano dentre 1922 pacientes controle (a duração média do tratamento com HUMIRA™ (adalimumabe) foi de 5,5 meses, e 4,0 meses para pacientes controle).

A taxa (95% de intervalo de confiança) de câncer de pele não-melanoma foi de 10,0 (6,5, 15,3) por 1000 pacientes-ano dentre os pacientes tratados com HUMIRA™ (adalimumabe) e 2,8 (0,9, 8,7) por 1000 pacientes-ano dentre os pacientes controle.

A taxa (95% de intervalo de confiança) de linfomas foi de 1,0 (0,2, 3,8) por 1000 pacientes-ano dentre os pacientes tratados com HUMIRA™ (adalimumabe) e 0,9 (0,1, 6,7) por 1000 pacientes-ano dentre os pacientes controle.

Combinações de 12 estudos clínicos controlados e estudos clínicos abertos de extensão em andamento com duração média de aproximadamente 1,7 anos incluindo 5685 pacientes e mais de 14000 pacientes-ano de terapia, a taxa de malignidades, que não linfoma e câncer de pele não-melanoma, é de aproximadamente 10,5 por 1000 pacientes-ano. A taxa observada de câncer de pele não-melanoma é de 9,3 por 1000 pacientes-ano, e a taxa de linfoma observada é de aproximadamente 1,2 por 1000 pacientes-ano.

Auto-anticorpos: amostras séricas de pacientes foram testadas para auto-anticorpos em diversos momentos durante os estudos clínicos para artrite reumatóide. Nestes estudos controlados, 11,9% dos pacientes tratados com HUMIRA™ (adalimumabe) e 8,1% de pacientes tratados com placebo e controle ativo que anteriormente tiveram resultado negativo para auto-anticorpos reportaram resultados positivos na 2ª semana.

Dos dos 3441 pacientes tratados com HUMIRA™ (adalimumabe) em todos os estudos clínicos para artrite reumatóide, artrite psoriásica, desenvolveram sinais clínicos sugestivos de síndrome lúpus-like. Tais pacientes melhoraram após a descontinuação da terapia. Nenhum paciente desenvolveu sintomas do sistema nervoso central ou nefrite associada a lúpus. O impacto da terapia prolongada com HUMIRA™ (adalimumabe) no desenvolvimento de doenças auto-ímmunes é desconhecido.

Reações adversas adicionais a partir da vigilância pós-comercialização ou estudos clínicos de fase IV

Foram descritos eventos adversos durante o uso pós-aprovação de HUMIRA™ (adalimumabe). Esses eventos são relatados voluntariamente por populações de tamanho incerto, portanto, não é possível estimar sempre de modo confiável a sua frequência ou estabelecer uma relação causal à exposição de HUMIRA™ (adalimumabe).

Alterações do sistema imune: anafilaxia, edema angioneurotic.

Alterações respiratórias, torácicas e mediastinais: doença pulmonar intersticial, incluindo fibrose pulmonar; **Alterações hepatoliliares:** reativação da hepatite B; **Alterações da pele e do tecido subcutâneo:** vasculite cutânea.

SUPERDOSSAGEM

A dose máxima tolerada de HUMIRA™ (adalimumabe) não foi determinada em humanos. Nos estudos clínicos não foi observada toxicidade limitada por doses. Doses múltiplas de até 10 mg/kg foram administradas a pacientes nos estudos clínicos, sem evidência de toxicidade limitada pelas doses. Em caso de superdosagem, recomenda-se que o paciente seja monitorado quanto à presença de sinais ou sintomas de reações adversas e o tratamento sintomático e de suporte apropriado deve ser instituído imediatamente.

ARMAZENAGEM

A seringa pronta para uso de HUMIRA™ (adalimumabe) devem ser mantidas em sua embalagem original e armazenadas entre 2 e 8°C (na geladeira). Não congelar. Nessas condições o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade indicado na embalagem do produto.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Este produto é um novo medicamento, e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis, ainda não descritas ou conhecidas. Em caso de suspeita de reação adversa, o médico responsável deve ser notificado.

ABBOTT CENTER
Central Intertiva
0200726200
www.abbott.com.br

Nº do lote, data de fabricação e validade: vide rótulo e cartucho.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS: 1.0553.0294
Farm. Resp.: Fábio Bussinger da Silva - CRF-RJ nº 9277

Seringa preenchida fabricada por:
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Ravensburg, Alemanha
Importado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 2400 – Rio de Janeiro - RJ
CNPJ nº 56.998.701/0012-79 - **INDÚSTRIA BRASILEIRA** - V2

