

Instituto Butantan - Adalimumabe



Solução Injetável

Seringa preenchida

40 mg / 0,8 mL

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Instituto Butantan - Adalimumabe
adalimumabe

APRESENTAÇÕES

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

USO SUBCUTÂNEO

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

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida contém:

adalimumabe 40 mg

excipientes q.s.p 0,8 mL

(ácido adípico, ácido cítrico monohidratado, cloreto de sódio, manitol, polissorbato 80, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis).

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Instituto Butantan - Adalimumabe é um medicamento biossimilar ao Humira® (adalimumabe). Os estudos com **Instituto Butantan - Adalimumabe** foram realizados para demonstrar que é comparável a Humira® em relação a características físico-química, estrutural e biológica, além de eficácia e segurança (eventos adversos). Os estudos realizados foram comparativos e mostraram que **Instituto Butantan - Adalimumabe** e Humira® são similares.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é indicado para o tratamento de:

Adultos

Artrite Reumatoide

Instituto Butantan - Adalimumabe é destinado para reduzir os sinais e sintomas, induzir uma resposta clínica e remissão clínica maior, diminuir a velocidade dos danos estruturais e melhorar a capacidade física em pacientes adultos com artrite reumatoide ativa de intensidade moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada a uma ou mais drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARD).

Instituto Butantan - Adalimumabe é destinado ao tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em pacientes não tratados com metotrexato previamente.

Instituto Butantan - Adalimumabe pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com metotrexato ou outro medicamento antirreumático modificador do curso da doença (DMARD).

Artrite Psoriásica

Instituto Butantan - Adalimumabe é destinado para reduzir os sinais e sintomas da artrite psoriásica. **Instituto Butantan - Adalimumabe** pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com antirreumático modificador do curso da doença (DMARD).

Espondiloartrite Axial

- Espondilite Anquilosante (EA)

Instituto Butantan - Adalimumabe é destinado para o tratamento de espondilite anquilosante ativa em pacientes que responderam inadequadamente à terapia convencional.

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

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

Doença de Crohn

Instituto Butantan - Adalimumabe é usado para reduzir sinais e sintomas, induzir e manter a remissão clínica em pacientes adultos com doença de Crohn ativa de intensidade moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada à terapia convencional.

Instituto Butantan - Adalimumabe também é usado para reduzir sinais e sintomas e induzir remissão clínica em pacientes que passaram a não responder ou que são intolerantes ao infliximabe.

Colite Ulcerativa ou Retocolite Ulcerativa

Instituto Butantan - Adalimumabe é usado para tratar colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa ativa, de intensidade moderada a grave, em pacientes adultos, que apresentaram uma resposta inadequada à terapia convencional, incluindo corticosteroides e/ou 6-mercaptopurina (6-MP) ou azatioprina (AZA), ou em pacientes que são intolerantes ou contraindicados para estas terapias.

Instituto Butantan - Adalimumabe induz e mantém a cicatrização da mucosa nestes pacientes, reduz a hospitalização relacionada com a doença e suas causas e melhora a qualidade de vida. O uso de corticosteroide pode ser reduzido ou descontinuado.

Psoríase em placas

Instituto Butantan - Adalimumabe é usado para tratar psoríase em placas crônica, de intensidade moderada a grave, em pacientes adultos que têm indicação de terapia sistêmica.

Hidradenite Supurativa

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

Uveíte

Instituto Butantan - Adalimumabe é destinado ao tratamento de uveíte não infecciosa intermediária, posterior ou pan-uveíte, em pacientes adultos que tenham resposta inadequada ao uso de corticosteroides, que necessitem de redução/retirada de corticosteroides (corticosteroid-sparing) ou nos pacientes no qual o uso de corticosteroides é inapropriado.

Pediátricos

Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular

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

Artrite relacionada à Entesite

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

Doença de Crohn

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

Uveíte Pediátrica

Instituto Butantan - Adalimumabe é destinado para tratar uveíte não infecciosa, anterior, crônica em pacientes pediátricos com 02 anos de idade ou mais e peso $\geq 30\text{kg}$, que apresentaram uma resposta inadequada ou que são intolerantes à terapia convencional, ou quando a terapia convencional é inapropriada.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Instituto Butantan - Adalimumabe é um medicamento que diminui o processo inflamatório.

O princípio ativo de **Instituto Butantan - 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. O adalimumabe liga-se a uma proteína específica, o Fator de Necrose Tumoral Alfa ou TNF- α , que está presente em altos níveis em doenças inflamatórias como artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil poliarticular, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial não radiográfica, doença de Crohn, colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa, psoríase, hidradenite supurativa, uveíte e artrite relacionada à entesite.

O que é Artrite Reumatoide?

Artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações.

O que é Artrite Psoriásica?

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

O que é Espondiloartrite Axial?

Espondiloartrite axial (EpA axial) é um grupo de doenças que engloba a espondiloartrite axial não radiográfica (nr-AxSpA) e a espondilite anquilosante (EA). Ocorre inflamação crônica de origem autoimune preferencialmente na coluna vertebral e nas articulações da bacia. Na nr-AxSpA há inflamação nesses locais sem alteração de EA na radiografia.

O que é Espondilite Anquilosante?

Espondilite anquilosante é uma doença inflamatória da coluna vertebral com alteração na radiografia da bacia e coluna vertebral.

O que é Doença de Crohn?

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

O que é Colite Ulcerativa ou Retocolite Ulcerativa?

Colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa é uma doença inflamatória e crônica do cólon e reto (intestino grosso).

O que é Psoríase em Placas?

Psoríase é uma doença inflamatória da pele.

O que é Psoríase Ungueal?

Psoríase ungueal é uma manifestação inflamatória e dolorosa da psoríase, que afeta as unhas dos dedos das mãos e/ou dos pés.

O que é Uveíte?

Uveíte é uma doença inflamatória dos olhos, localizada no trato uveal, que é formado pela íris, corpo ciliar e a coroide (parte vascular do olho, situada próximo à retina).

O que é Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular?

Artrite idiopática juvenil poliarticular é uma doença inflamatória das articulações que ocorre em crianças.

O que é Hidradenite Supurativa?

Hidradenite supurativa é uma doença inflamatória da pele geralmente manifestada com lesões dolorosas, profundas e inflamadas nas regiões axilar, inguinal e anogenital.

O que é Artrite relacionada à Entesite?

Artrite relacionada à entesite é uma doença inflamatória das articulações, especificamente do ponto em que o tendão muscular se liga ao osso.

Instituto Butantan - Adalimumabe é um medicamento de uso crônico e as concentrações farmacológicas são atingidas após a primeira dose.

Seu médico dará a orientação necessária com relação ao tempo médio estimado para o início da ação terapêutica do medicamento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não use o **Instituto Butantan - Adalimumabe** se você for alérgico ao adalimumabe ou a qualquer outro componente da fórmula.

Instituto Butantan - Adalimumabe é contraindicado para uso em pacientes com tuberculose ativa ou outras infecções graves, nomeadamente, sepse e infecções oportunistas (ver “4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

Instituto Butantan - Adalimumabe é contraindicado para uso em pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III/IV da NYHA) - ver “4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?”.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e Precauções:

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

Infecções: se você tiver alguma infecção, inclusive infecções crônicas ou localizadas, consulte seu médico antes de iniciar o tratamento com **Instituto Butantan - Adalimumabe**, pois o tratamento com este produto não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas até que sejam controladas. Em caso de dúvida, consulte seu médico.

Durante o tratamento com **Instituto Butantan - Adalimumabe**, você pode adquirir infecções com mais facilidade. Informe ao seu médico o quanto antes se você apresentar sintomas como febre, ferimentos, cansaço excessivo ou problemas dentários. Como outros inibidores de TNF, infecções graves devido a bactérias, micobactérias, infecções fúngicas invasivas (histoplasmoze disseminada ou extrapulmonar, aspergilose, coccidioidomicose), infecções virais [como pneumonia, pielonefrite (infecção do trato urinário), artrite séptica (doença infecciosa das articulações) e septicemia (infecção disseminada através da corrente sanguínea)], casos de tuberculose e infecções oportunistas [como candidíase (infecção causada pelo fungo *Candida albicans*), listeriose (infecção provocada pela bactéria *Listeria monocytogenes*), legionelose (forma de pneumonia atípica causada pela bactéria

Legionella pneumophila) e pneumocistose (infecção causada pelo fungo *Pneumocystis jirovecii*) foram relatados em pacientes tratados com adalimumabe.

Foram relatados casos de tuberculose, incluindo reativação e nova manifestação de tuberculose, em pacientes recebendo adalimumabe. Os relatos incluíram casos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (ou seja, disseminada). 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, apatia) ou qualquer outra infecção aparecerem durante e após o tratamento com **Instituto Butantan - Adalimumabe**, avise seu médico imediatamente.

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

Se for diagnosticada tuberculose latente, antes que o tratamento com **Instituto Butantan - Adalimumabe**, seja iniciado, deve-se iniciar a profilaxia antituberculose apropriada.

Avise seu médico se você apresentar histórico de infecções recorrentes ou outras condições que aumentem o risco de contrair uma infecção.

Outras Infecções Oportunistas: infecções oportunistas, incluindo infecções fúngicas invasivas, foram observadas em pacientes que receberam adalimumabe.

Pacientes que usam bloqueadores de TNF são mais suscetíveis a infecções fúngicas graves, tais como histoplasmose, coccidioidomicose, blastomicose, aspergilose, candidíase e outras infecções oportunistas. Caso você tenha febre, mal-estar, perda de peso, sudorese (suor excessivo), tosse, dispneia (falta de ar) e/ou infiltrados pulmonares, ou outras doenças sistêmicas graves, você deve imediatamente procurar o seu médico para uma avaliação diagnóstica.

Para pacientes que residam ou viajem para regiões onde micoses são endêmicas, deve-se suspeitar de infecções fúngicas invasivas se eles desenvolverem sinais e sintomas de possível infecção fúngica sistêmica. Pacientes que desenvolvem uma infecção fúngica grave devem ser advertidos a interromper o uso de bloqueadores de TNF até que a infecção seja controlada.

Reativação da hepatite B: o uso de inibidores de TNF foi associado à reativação do vírus da hepatite B (HBV) em pacientes portadores crônicos deste vírus, sendo em alguns casos fatal. A maioria destes relatos ocorreu em pacientes que receberam concomitantemente outros medicamentos supressores do sistema imunológico, que também podem contribuir para a reativação do HBV. Pacientes com risco de contrair infecção por HBV devem ser avaliados pelo médico, quanto à evidência prévia de infecção por HBV, 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 requeiram terapia com inibidores de TNF devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas da infecção ativa por HBV durante a terapia e por vários meses após o término da mesma. Seu médico deverá suspender o uso de **Instituto Butantan - Adalimumabe** caso você desenvolva a reativação do vírus HBV. Neste caso, seu médico deverá iniciar terapia antiviral adequada.

Eventos Neurológicos: os antagonistas de TNF, incluindo **Instituto Butantan - Adalimumabe**, foram associados, em raros casos, com nova manifestação ou exacerbação de sintomas clínicos e/ou evidência radiológica de doença desmielinizante do sistema nervoso central (doença do sistema

nervoso central na qual a bainha de mielina dos neurônios é danificada), incluindo esclerose múltipla (doença neurológica crônica), neurite óptica (inflamação do nervo óptico) e doença desmielinizante periférica incluindo Síndrome de Guillain-Barré. Se você tiver esclerose múltipla ou qualquer outra doença do sistema nervoso em que a bainha de mielina dos neurônios é danificada, seu médico decidirá se você deve ou não receber **Instituto Butantan - Adalimumabe**. No caso de alguma destas desordens, procure seu médico para mais informações sobre a continuidade do tratamento com **Instituto Butantan - Adalimumabe**.

Existe uma associação conhecida entre a uveíte intermediária e as doenças desmielinizantes do sistema nervoso central. A avaliação neurológica deve ser efetuada em pacientes que apresentem uveíte intermediária não infecciosa antes do início do tratamento com **Instituto Butantan - Adalimumabe** e regularmente durante o tratamento, para avaliação de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central pré-existentes ou em desenvolvimento.

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

Em partes controladas de estudos clínicos com antagonistas de TNF, foi observado maior número de casos de malignidades, incluindo linfoma, entre os pacientes que receberam antagonistas de TNF do que entre os pacientes-controle. O tamanho do grupo-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 reumatoide com doença inflamatória de longa duração, altamente ativa, o que complica a estimativa do risco. Durante os estudos abertos de longa duração com adalimumabe, a taxa total de malignidades foi similar ao que seria esperado para idade, sexo e raça na população geral. Com o conhecimento atual, um possível risco para o desenvolvimento dos linfomas ou outras malignidades nos pacientes tratados com um antagonista de TNF não pode ser excluído.

Malignidades, algumas fatais, foram relatadas entre crianças e adolescentes que foram tratados com agentes bloqueadores de TNF. A maioria dos pacientes estava tomando concomitantemente imunossupressores.

Casos muito raros de linfoma hepatoesplênico de células T, um raro e agressivo linfoma que é frequentemente fatal, foram identificados em pacientes recebendo adalimumabe. A maioria dos pacientes foi previamente tratada com infliximabe e também recebeu terapia concomitante com azatioprina ou 6-mercaptopurina para doença inflamatória intestinal. O risco potencial com a combinação de azatioprina ou 6-mercaptopurina e **Instituto Butantan - Adalimumabe** deve ser cuidadosamente considerado pelo médico. A associação causal entre este tipo de linfoma e adalimumabe não está clara.

Nenhum estudo foi conduzido incluindo pacientes com histórico de malignidade ou pacientes que continuaram o tratamento após o diagnóstico de malignidade durante o tratamento com adalimumabe. Assim, deve-se ter cautela adicional ao se considerar o tratamento com **Instituto Butantan - Adalimumabe** nestes pacientes.

Todos os pacientes, em particular pacientes com histórico médico de extensa terapia imunossupressora ou pacientes com psoríase com histórico de tratamento com PUVA, devem ser examinados para a presença de câncer de pele não-melanoma antes e durante o tratamento com **Instituto Butantan - Adalimumabe**.

Casos de leucemia aguda e crônica foram relatados em associação com o uso de agentes bloqueadores de TNF em artrite reumatoide e outras indicações. Pacientes com artrite reumatoide

podem estar expostos a um risco maior (até 2 vezes) do que a população geral para o desenvolvimento de leucemia, mesmo na ausência de terapia de bloqueador de TNF.

Com os dados disponíveis no momento não é sabido se o tratamento com adalimumabe influencia o risco de desenvolvimento de displasia ou câncer de cólon. Todos os pacientes com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa que têm risco aumentado para displasias ou carcinoma (câncer) de cólon (por exemplo, pacientes com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa de longa data ou colangite esclerosante primária), ou que tiveram uma história prévia de displasia ou carcinoma de cólon devem ser examinados para displasia em intervalos regulares antes da terapia e durante o curso da doença. Esta avaliação deve incluir colonoscopia e biópsias conforme recomendações locais.

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

Reações Alérgicas: durante estudos clínicos, reações alérgicas graves associadas ao uso de adalimumabe foram raramente observadas. Relatos de reações alérgicas graves, incluindo reação anafilática, foram recebidos após o uso de adalimumabe. Se você apresentar reações alérgicas, tais como dificuldade para respirar, respiração ofegante, vertigens, inchaço ou erupções na pele, interrompa a aplicação de **Instituto Butantan - Adalimumabe** e procure seu médico imediatamente.

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, manchas na pele, sangramento, palidez) durante o uso de **Instituto Butantan - Adalimumabe** procure o seu médico imediatamente.

A descontinuação da terapia com **Instituto Butantan - Adalimumabe** deve ser considerada em pacientes com anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administração concomitante de DMARDs ou antagonista de TNF: infecções graves foram observadas em estudos clínicos com o uso simultâneo de anacinra e outro antagonista de TNF, etanercepte, sem benefício clínico adicional comparado com etanercepte isoladamente. Considerando-se a natureza dos eventos adversos observados na terapia combinada de etanercepte e anacinra, toxicidades similares podem também resultar da combinação de anacinra e outros antagonistas de TNF. Portanto, a combinação de adalimumabe e anacinra não é recomendada. Informe ao seu médico caso você esteja fazendo uso de medicamentos à base de anacinra.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de outro DMARD (por exemplo, anacinra e abatacepte) ou outros antagonistas de TNF, pois a administração combinada de adalimumabe com esses medicamentos não é recomendada por aumentar o risco de infecções e outras interações farmacológicas potenciais.

Imunossupressão: em um estudo com pacientes com artrite reumatoide, tratados com adalimumabe, não houve evidência de diminuição da hipersensibilidade do tipo retardada, diminuição dos níveis de

imunoglobulinas ou alterações na contagem de células T, B e NK, monócitos/macrófagos e neutrófilos (células de defesa).

Vacinações: os pacientes em tratamento com **Instituto Butantan - Adalimumabe** podem receber vacinações simultâneas, com exceção das vacinas vivas.

Se possível, recomenda-se que os pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular estejam com todas as vacinas em dia antes de iniciar o tratamento com **Instituto Butantan - Adalimumabe**.

Não é recomendado que crianças que foram expostas à **Instituto Butantan - Adalimumabe** no útero da mãe, recebam vacinas vivas por até 05 meses após a última injeção de **Instituto Butantan - Adalimumabe** administrada na mãe durante a gravidez.

Insuficiência Cardíaca Congestiva: adalimumabe não foi formalmente estudado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC – incapacidade do coração de bombear o sangue em quantidade suficiente para o corpo).

Instituto Butantan - Adalimumabe deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência cardíaca ligeira (classe I/II da NYHA). **Instituto Butantan - Adalimumabe** está contraindicado na insuficiência cardíaca moderada a grave (ver “9. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”). O tratamento com **Instituto Butantan - Adalimumabe** deve ser interrompido em pacientes que desenvolvam novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.

Doenças Autoimunes: seu médico deverá monitorá-lo quanto ao aparecimento de doenças autoimunes. O impacto de um tratamento prolongado com adalimumabe no desenvolvimento de doenças autoimunes é desconhecido.

Se um paciente desenvolver sintomas que sugiram Síndrome lúpus-símile durante o tratamento com **Instituto Butantan - Adalimumabe**, o tratamento deve ser descontinuado.

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

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: **Instituto Butantan - Adalimumabe** pode ter uma pequena influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Após a administração de **Instituto Butantan - Adalimumabe** podem ocorrer vertigens e alterações da acuidade visual (ver “8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”).

Cuidados e advertências para populações especiais:

Uso em idosos: a frequência de infecções graves entre pacientes com mais de 65 anos de idade tratados com adalimumabe foi maior do que para os pacientes com menos de 65 anos de idade. Não foram observadas diferenças em termos de eficácia entre essa população e a de indivíduos mais jovens. Não é necessário ajuste de dose para esta população. Devido a uma maior incidência de infecções na população idosa em geral, deve-se ter cautela quando do tratamento de pacientes idosos.

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

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

Uso na gravidez: os resultados de estudos em mulheres grávidas não revelaram evidências de danos fetais decorrentes de adalimumabe. Em um estudo realizado em mulheres grávidas, pelo menos durante o primeiro trimestre, não demonstrou diferenças significativas, exceto para o parto prematuro, que é consistente com o impacto das doenças subjacentes no parto prematuro. Não foram notificados natimortos ou neoplasias malignas. Desta forma, os dados não mostram risco aumentado de efeitos adversos na gravidez em mulheres com AR ou DC expostas em comparação com mulheres com AR ou DC não expostas ao adalimumabe. Além disso, os dados da vigilância pós-comercialização não estabelecem a presença de um risco associado à droga. O adalimumabe pode atravessar a placenta e entrar em contato com recém-nascidos de mulheres tratadas com o produto durante a gravidez. Este medicamento só deve ser usado durante a gravidez quando, na opinião do médico, os benefícios potenciais claramente justificarem os possíveis riscos ao feto. Consequentemente, estas crianças podem estar sob risco de infecção aumentado. A administração de vacinas vivas em recém-nascidos expostos ao adalimumabe no útero não é recomendada por 05 meses após a última injeção da mãe durante a gravidez.

Consulte seu médico sobre o uso de um método contraceptivo adequado enquanto estiver usando **Instituto Butantan – Adalimumabe**. Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

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

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

Uso na lactação: o adalimumabe é excretado no leite humano em concentrações muito baixas. A presença de adalimumabe no leite humano ocorre em concentrações de 0,1% a 1% em soro materno. As imunoglobulinas ingeridas oralmente são degradadas no intestino e têm baixa disponibilidade sistêmica. Dessa forma, os efeitos sistêmicos do adalimumabe em uma criança lactente são improváveis. Os benefícios para o desenvolvimento e para a saúde provenientes da amamentação devem ser considerados juntamente à necessidade clínica da mãe de utilizar o adalimumabe. Devem ser considerados também quaisquer efeitos adversos potenciais sobre a criança lactente causados pelo adalimumabe ou a condição materna subjacente.

Carcinogenicidade, mutagenicidade e alterações na fertilidade: não foram realizados estudos experimentais de longo prazo para avaliar o potencial carcinogênico ou os efeitos do adalimumabe sobre a fertilidade.

Não foram observados efeitos clastogênicos ou mutagênicos do adalimumabe em testes específicos.

Interações medicamentosas

Algumas vacinas, como a vacina oral para poliomielite (com vírus vivos), não devem ser tomadas durante o tratamento com **Instituto Butantan - Adalimumabe**. Consulte seu médico antes de tomar qualquer vacina.

Metotrexato: o adalimumabe foi estudado em pacientes com artrite reumatoide recebendo metotrexato concomitantemente. Os dados não sugerem a necessidade de ajuste de doses de nenhum dos dois medicamentos.

Outras: não foram realizados estudos entre adalimumabe e outras substâncias. O uso combinado de **Instituto Butantan - Adalimumabe** e outros DMARDs (por exemplo, anacina e abatacepte) não é recomendado. Vacinas vivas não devem ser administradas conjuntamente a **Instituto Butantan - Adalimumabe**. Nos estudos clínicos, não foram observadas interações quando adalimumabe foi administrado em combinação com DMARDs (sulfassalazina, hidroxicloroquina, leflunomida e ouro parenteral), glicocorticoides, salicilatos, anti-inflamatórios não esteroidais (ex.: ácido acetilsalicílico, diclofenacos, ibuprofeno) ou analgésicos.

Interação com testes laboratoriais: não são conhecidas interferências de adalimumabe em testes laboratoriais.

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.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

Manter a seringa na embalagem para proteger da luz.

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

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

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Armazenamento alternativo:

Quando necessário (por exemplo, quando você estiver viajando), o **Instituto Butantan - Adalimumabe** pode ser armazenado à temperatura ambiente (30 °C ± 2 °C) por um período máximo de 14 dias – certifique-se de protegê-lo da luz. Depois de removida do refrigerador para

armazenamento à temperatura ambiente, a seringa deve ser usada em até 14 dias ou deve ser descartada, mesmo se for, posteriormente, recolocada no refrigerador. Você deve registrar a data em que a seringa é removida do refrigerador, e a data após a qual ela deve ser descartada.

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

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

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de uso:

Instituto Butantan - Adalimumabe pode ser usado pelo próprio paciente ou seu responsável se o médico considerar apropriado e sob orientação médica. Nesses casos, o paciente e/ou seu responsável devem receber treinamento adequado para o correto manuseio do produto no momento da aplicação.

Instituto Butantan - Adalimumabe deve ser injetado sob a pele (injeção subcutânea). Você pode aplicar **Instituto Butantan - Adalimumabe** sozinho (autoaplicação) ou solicitar que outra pessoa que recebeu treinamento adequado ou seu médico aplique **Instituto Butantan - Adalimumabe** para você. Você deverá utilizar **Instituto Butantan - Adalimumabe** por todo o período indicado por seu médico.

As seguintes instruções explicam como aplicar **Instituto Butantan - Adalimumabe**. Para ajudar a evitar possíveis infecções e garantir que você use o medicamento corretamente, é importante que você siga estas instruções passo a passo. Você deverá ser instruído por seu médico quanto à técnica correta de autoaplicação. Não aplique o medicamento até que você tenha segurança de que compreendeu corretamente as instruções.

O local recomendado para a injeção é a parte frontal da coxa. Você também pode administrar na parte inferior do abdômen, com exceção da área de 5 centímetros ao redor do umbigo. Escolha um local diferente a cada autoaplicação. Não aplique a injeção em regiões de sensibilidade, hematomas, vermelhidão, escamas ou endurecimento. Evite regiões com cicatrizes ou estrias. Se você tem psoríase, NÃO deve aplicar a injeção em regiões com placas de psoríase.

Este medicamento não deve ser misturado a outros medicamentos na mesma seringa. A solução injetável deve ser inspecionada visualmente para verificar se a solução é incolor a levemente amarelada e também transparente a ligeiramente opalescente e não contém quaisquer partículas ou alterações de coloração antes de ser injetada. Se partículas ou descoloração forem observadas, o produto não deve ser utilizado.

Instituto Butantan - Adalimumabe não contém conservantes e, portanto, o material não utilizado que permanecer na seringa deve ser adequadamente descartado.

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

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

Seringa de uso único preenchida com Instituto Butantan - Adalimumabe com proteção da agulha e borda de apoio para os dedos (flange) acoplável:

É importante que você:

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

Como armazenar Instituto Butantan - Adalimumabe?

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

O que é necessário para a injeção:

Incluído na embalagem:

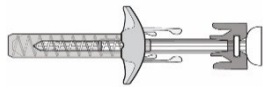
Seringa preenchida com **Instituto Butantan - Adalimumabe**. Cada seringa contém 40 mg/0,8 mL de **Instituto Butantan - Adalimumabe**.

Não incluído na embalagem:

- Lenço com álcool.
- Bola de algodão ou gaze.

Recipiente para objetos perfurocortantes (Consulte “4. Instruções para descarte”).

NÃO USE



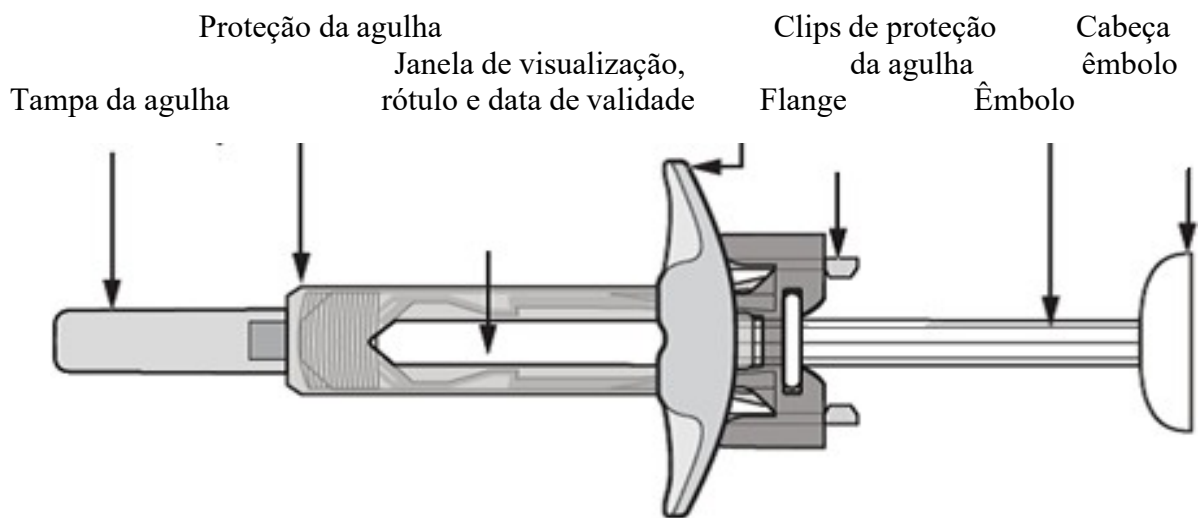
Nesta configuração, a proteção da agulha está **ATIVADA** – **NÃO USE** a seringa preenchida.

PRONTA PARA USAR



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

A seringa preenchida de Instituto Butantan - Adalimumabe com proteção da agulha e flange adicional



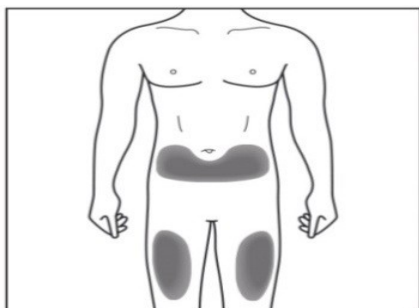
Após o medicamento ser injetado, a proteção da agulha será ativada para cobrir a agulha. Isso tem o objetivo de ajudar na proteção dos profissionais de saúde, dos pacientes que autoinjetam medicamentos prescritos pelo médico e das pessoas que ajudam pacientes a se autoinjetarem, contra lesões acidentais com a agulha.

Preparo da seringa:

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

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

1. Escolha do local da injeção:



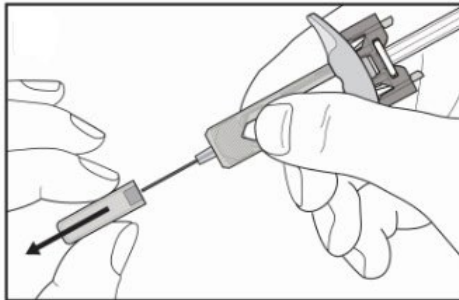
- O local recomendado para injeção é a parte frontal das coxas. Você também pode administrar na parte inferior do abdômen, **com exceção** da área de 5 centímetros ao redor do umbigo.
- Escolha um local diferente a cada aplicação.
- Não aplique em áreas em que a pele apresente sensibilidade, hematomas,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

2. Limpeza do local da injeção:

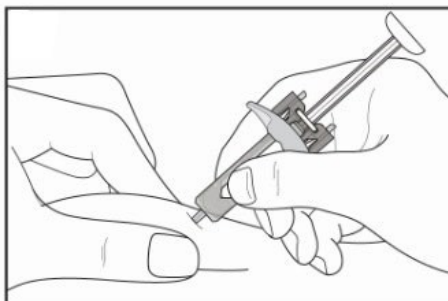


- Lave bem as mãos com água e sabão.
- Com movimentos circulares, limpe o local da injeção com álcool. Deixe secar antes da injeção.
- Não toque na região limpa antes da injeção.

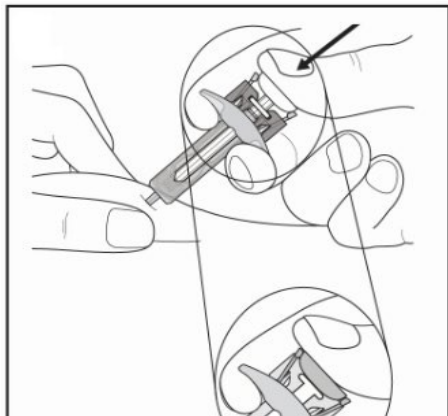
3. Como utilizar a seringa:



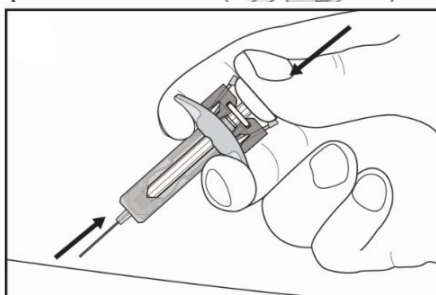
- Remova cuidadosamente a tampa da agulha da seringa.
- Descarte a tampa da agulha.
- Pode surgir uma gota de líquido na extremidade da agulha. Isso é normal.



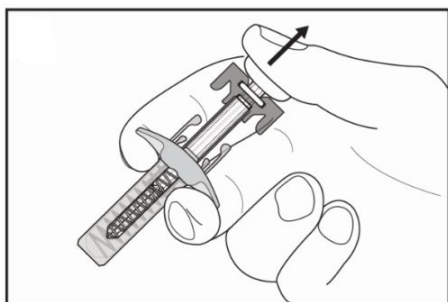
- Aperte suavemente a pele no local da injeção.
- Insira a agulha na pele, como mostrado na figura.
- Empurre a agulha até o final, para assegurar que o medicamento seja administrado por completo.



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

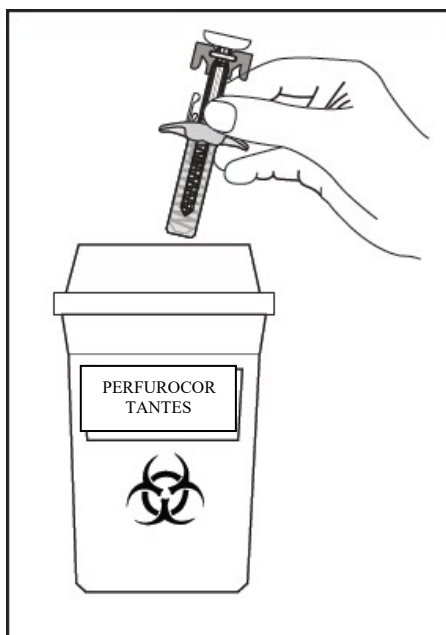


- **Mantenha o êmbolo totalmente pressionado** enquanto **retira cuidadosamente a seringa** com um movimento reto do local da injeção e solte a pele.



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

4. Instruções para descarte:



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

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

POSOLOGIA

Sempre use este medicamento exatamente conforme as instruções do médico ou do farmacêutico. Fale com o médico ou com o farmacêutico se não tiver certeza.

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

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

Adultos

Artrite Reumatoide

A dose recomendada de **Instituto Butantan - Adalimumabe** para pacientes adultos é de 40 mg de solução injetável, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias.

O tratamento com metotrexato, glicocorticoides, salicilatos, anti-inflamatórios não esteroidais, analgésicos ou outros medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença (DMARDs) pode ser mantido durante o tratamento com **Instituto Butantan - Adalimumabe**.

Alguns pacientes não tratados concomitantemente com metotrexato, podem obter benefício adicional com o aumento da frequência da administração de **Instituto Butantan - Adalimumabe** para 40 mg uma vez por semana ou 80 mg a cada 14 dias por via subcutânea.

Os dados clínicos disponíveis para artrite reumatoide sugerem que a resposta clínica normalmente é alcançada dentro de 12 semanas de tratamento. A continuação da terapia deve ser cuidadosamente reconsiderada se o paciente não responder ao tratamento dentro deste período.

Artrite Psoriásica

A dose recomendada de **Instituto Butantan - Adalimumabe** para pacientes adultos é de 40 mg de solução injetável, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias.

O tratamento com metotrexato, glicocorticoides, salicilatos, anti-inflamatórios não esteroidais, analgésicos ou outros medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença (DMARDs) pode ser mantido durante o tratamento com **Instituto Butantan - Adalimumabe**.

Espondiloartrite Axial (Espondilite Anquilosante e Espondiloartrite Axial Não Radiográfica) A dose recomendada de **Instituto Butantan - Adalimumabe** para pacientes adultos é de 40 mg de solução injetável, administradas em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias. O tratamento com metotrexato, glicocorticoides, salicilatos, anti-inflamatórios não esteroidais, analgésicos ou outras drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDs) pode ser mantido durante o tratamento com **Instituto Butantan - Adalimumabe**.

Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente obtida após 12 semanas de tratamento. A continuação do tratamento deve ser cuidadosamente considerada quando o paciente não responder durante este período de tempo.

Doença de Crohn

A dose recomendada de **Instituto Butantan - Adalimumabe** para pacientes adultos com doença de Crohn é: Início do tratamento - Semana 0: 160 mg por via subcutânea (a dose pode ser administrada em quatro injeções em um dia ou duas injeções por dia por dois dias consecutivos); Semana 2: 80 mg por via subcutânea (a dose deve ser administrada em duas injeções no mesmo dia);

Manutenção do tratamento: a partir da Semana 4, 40 mg de solução injetável a cada 14 dias por via subcutânea.

O tratamento com corticosteroides, aminosalicilatos e/ou agentes imunomoduladores (6-mercaptopurina e azatioprina) pode ser mantido durante o tratamento com **Instituto Butantan - Adalimumabe**.

Alguns pacientes podem necessitar de um aumento na frequência da dose de manutenção de **Instituto Butantan - Adalimumabe** para 40 mg de solução injetável por semana ou 80 mg a cada 14 dias por via subcutânea.

Os pacientes que não responderem ao tratamento até a Semana 4 podem continuar com a manutenção do tratamento até a Semana 12. Se não houver resposta neste período, a continuação da terapia deve ser cuidadosamente reconsiderada.

Durante a manutenção do tratamento, corticosteroides podem ser reduzidos em conformidade às diretrizes de prática clínica.

Colite Ulcerativa ou Retocolite Ulcerativa

A dose de indução recomendada de **Instituto Butantan - Adalimumabe** para pacientes adultos com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa ativa moderada a grave é:

Início do tratamento - Semana 0: 160 mg por via subcutânea (a dose pode ser administrada em quatro injeções em um dia ou duas injeções por dia por dois dias consecutivos); Semana 2: 80 mg por via subcutânea (a dose deve ser administrada em duas injeções no mesmo dia);

Manutenção do tratamento: 40 mg a cada 14 dias por via subcutânea. O tratamento com aminosalicilatos, corticosteroides e/ou agentes imunomoduladores (6-mercaptopurina e azatioprina) pode ser mantido durante o tratamento com **Instituto Butantan - Adalimumabe**.

Durante a manutenção do tratamento, corticosteroides podem ser reduzidos em conformidade às diretrizes de prática clínica.

Alguns pacientes que sofreram diminuição na resposta podem se beneficiar com um aumento na frequência da dose de manutenção de **Instituto Butantan - Adalimumabe** para 40 mg de solução injetável por semana ou 80 mg a cada 14 dias por via subcutânea.

Dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é normalmente alcançada entre 2 a 8 semanas de tratamento. **Instituto Butantan - Adalimumabe** só deve ser mantido em pacientes que tiveram resposta nas primeiras 8 semanas de tratamento.

Psoríase em Placas

A dose inicial recomendada de **Instituto Butantan - Adalimumabe** em pacientes adultos é de 80 mg administrada por via subcutânea, seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial.

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

Após 16 semanas de tratamento, os pacientes que não apresentem uma resposta adequada podem se beneficiar de um aumento da frequência de dose para 40 mg por semana. Os benefícios e riscos do tratamento continuado com **Instituto Butantan - Adalimumabe** semanal deverão ser cuidadosamente considerados em pacientes com uma resposta inadequada após o aumento da frequência de dose. Se for obtida uma resposta adequada com o aumento da frequência de dose, esta pode ser reduzida, subsequentemente, para 40 mg em semanas alternadas por via cutânea.

Hidradenite Supurativa

O esquema posológico recomendado de **Instituto Butantan - Adalimumabe** para pacientes adultos com hidradenite supurativa (HS) é de 160 mg inicialmente, no Dia 01 (administrado em quatro injeções de 40 mg em um dia OU em duas injeções de 40 mg por dia durante dois dias consecutivos), seguida de 80 mg duas semanas depois, no Dia 15 (administrado em duas injeções de 40 mg em um dia). Duas semanas depois (Dia 29) continuar com uma dose de 40 mg por semana ou 80 mg a cada 14 dias por via subcutânea.

Caso necessário, o uso de antibióticos pode ser continuado durante o tratamento com **Instituto Butantan - Adalimumabe**. No caso de interrupção do tratamento, **Instituto Butantan - Adalimumabe** pode ser reintroduzido. Em pacientes sem qualquer benefício após 12 semanas de tratamento, a continuação da terapia deve ser reconsiderada.

Uveíte

A posologia recomendada de **Instituto Butantan - Adalimumabe** para pacientes adultos com uveíte é de uma dose inicial de 80 mg por via subcutânea (duas injeções), seguida de doses de 40 mg por via subcutânea administradas em semanas alternadas, começando na semana seguinte à dose inicial.

Instituto Butantan - Adalimumabe pode ser administrado sozinho ou em combinação com corticoides, que podem ser ajustados pelo seu médico e de acordo com as práticas clínicas, ou outros agentes imunomoduladores não biológicos.

Pediátricos

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

Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular

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

Dose de Instituto Butantan - Adalimumabe em pacientes com Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular

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

O adalimumabe não foi estudado em crianças menores que 02 anos de idade ou em pacientes com peso menor que 10 kg para esta indicação.

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

Não há o uso relevante de adalimumabe em crianças menores que 02 anos de idade para esta indicação.

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

Artrite relacionada à Entesite

A dose recomendada de **Instituto Butantan - Adalimumabe** para pacientes pediátricos acima de 6 anos com artrite relacionada à entesite é baseada no peso corporal conforme apresentado na tabela a seguir. **Instituto Butantan - Adalimumabe** é administrado em semanas alternadas por injeção subcutânea.

Dose de Instituto Butantan - Adalimumabe em pacientes com Artrite relacionada à Entesite

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

O adalimumabe não foi estudado em crianças com artrite relacionada à entesite com idade menor que 06 anos.

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

Doença de Crohn

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

Dose de Instituto Butantan - Adalimumabe em pacientes pediátricos com Doença de Crohn

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

Alguns pacientes podem beneficiar-se com um aumento na frequência da dose de manutenção de **Instituto Butantan - Adalimumabe** para uma dose por semana se houver um agravamento da doença ou para pacientes que obtiveram uma resposta inadequada durante a dose de manutenção.

- ≥ 40 kg: 40 mg por via subcutânea, a cada 7 dias ou 80 mg a cada 14 dias.

O adalimumabe não foi estudado em crianças com doença de Crohn com idade menor que 6 anos.

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

Uveíte Pediátrica

A dose recomendada de adalimumabe para pacientes com uveíte não infecciosa anterior crônica, com 2 anos de idade ou mais, baseia-se no peso, como é mostrado na tabela a seguir. **Instituto Butantan - Adalimumabe** é administrado por injeção subcutânea.

Dose de Instituto Butantan - Adalimumabe para Pacientes Pediátricos com Uveíte

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

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

Quando se inicia o tratamento com **Instituto Butantan - Adalimumabe**, pode ser considerada a administração de uma dose de ataque de 80 mg para pacientes com > 30 Kg, uma semana antes do início do tratamento de manutenção. Não existem dados clínicos relevantes sobre a utilização de uma dose de ataque de adalimumabe em crianças < 6 anos de idade.

Não existem dados clínicos relevantes de adalimumabe em crianças com menos de 02 anos de idade nesta indicação.

Recomenda-se que o risco-benefício do tratamento continuado a longo prazo seja avaliado anualmente pelo médico especialista.

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

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

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE 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 de uma dose).

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

1) Reações adversas durante os estudos clínicos Estudos clínicos em pacientes demonstraram as seguintes reações adversas por órgão de sistema e por frequência, relacionadas ao tratamento com adalimumabe.

- Infestações e infecções*

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecções no trato respiratório (incluindo infecção do trato respiratório inferior e superior, pneumonia, sinusite, faringite, nasofaringite e pneumonia por herpes viral).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecções sistêmicas (incluindo sepse, candidíase e influenza), infecções intestinais [incluindo gastroenterite viral (inflamação do estômago e intestinos causada por uma infecção viral)], infecções de pele e tecidos moles [incluindo paroníquia (infecção da pele que rodeia a unha), celulite, impetigo (infecção cutânea superficial), fasciíte necrosante (infecção bacteriana destrutiva e rapidamente progressiva do tecido subcutâneo e fáscia superficial) e herpes zoster], infecções de ouvido, infecções orais (incluindo herpes simples, herpes oral e infecção dentária), infecções do trato reprodutivo (incluindo infecção vulvo vaginal micótica), infecção do trato urinário [incluindo pielonefrite (infecção que atinge os rins)], infecções fúngicas e infecções articulares.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecções oportunistas e tuberculose [incluindo coccidioidomicose e histoplasmosse (doenças pulmonares causadas por um tipo de fungo) e infecção por complexo *Mycobacterium avium*], infecções neurológicas (incluindo meningite viral), infecções dos olhos e infecções bacterianas.

- Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos)*

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): neoplasia benigna (crescimento anormal e benigno de células), câncer de pele não-melanoma (incluindo carcinoma de pele basocelular e carcinoma de pele de células escamosas).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): linfoma** (tipo de câncer que atinge o sistema linfático), neoplasia de órgãos sólidos (incluindo câncer de mamas, pulmonar e tireoide), melanoma** (tipo de câncer de pele).

Reação de frequência desconhecida: Sarcoma de Kaposi.

- Alterações no sistema sanguíneo e linfático*

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): leucopenia (redução no número de leucócitos no sangue) [incluindo neutropenia (redução dos neutrófilos no sangue) e agranulocitose (diminuição ou ausência de granulócitos)], anemia.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): trombocitopenia (redução do número de plaquetas no sangue), leucocitose (aumento no número de glóbulos brancos - células de defesa do corpo).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): púrpura trombocitopênica idiopática (diminuição do número das plaquetas no sangue).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): pancitopenia (diminuição global de elementos celulares do sangue).

- Alterações no sistema imune*

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipersensibilidade e alergia (incluindo alergia sazonal).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos).

- Alterações no metabolismo e nutrição

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento de lipídeos.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipocalemia (baixa concentração de potássio no sangue), aumento do ácido úrico, quantidade anormal de sódio no sangue, hipocalcemia (baixa concentração de cálcio no sangue), hiperglicemia (aumento de glicose no sangue), hipofosfatemia (baixa quantidade de fósforo no sangue), desidratação.

- Alterações psiquiátricas

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): alterações de humor (incluindo depressão), ansiedade, insônia.

- Alterações no sistema nervoso*

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): parestesia (sensações cutâneas, sensações de frio, calor, formigamento, etc), incluindo hipoestesia (diminuição da sensibilidade), enxaqueca, compressão de raiz nervosa (inflamação do nervo ciático).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): tremor, neuropatia (doença do sistema nervoso).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): esclerose múltipla (doença neurológica crônica).

- Alterações visuais

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): distúrbio visual, conjuntivite (inflamação da conjuntiva ocular), blefarite (inflamação das pálpebras), inchaço dos olhos.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): diplopia (visão dupla).

- Alterações no ouvido e labirinto

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): vertigem.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): surdez, tinido.

- Alterações cardíacas*

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): taquicardia (aumento da frequência cardíaca).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): arritmia (ritmo anormal dos batimentos cardíacos), insuficiência cardíaca congestiva (incapacidade do coração de bombear o sangue para o corpo em quantidade suficiente).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): parada cardíaca.

- Alterações vasculares

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): hematoma, hipertensão (aumento da pressão arterial sanguínea), rubor (vermelhidão).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): oclusão arterial vascular (obstrução de uma artéria), tromboflebite (coágulo e inflamação de uma veia), aneurisma aórtico (dilatação anormal da artéria aorta).

- Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino*

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): tosse, asma, dispneia (falta de ar).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumopatia intersticial, pneumonite (inflamação do tecido pulmonar).

- Alterações gastrointestinais

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): náusea, vômito, dor abdominal.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): hemorragia gastrointestinal (sangramento no estômago ou intestino), dispepsia (dor ou desconforto localizado na região abdominal), doença do refluxo gastroesofágico, Síndrome Sicca (doença autoimune que prejudica o funcionamento das glândulas provocando secura).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): pancreatite (inflamação do pâncreas), disfagia (dificuldade para engolir alimentos), edema (inchaço) facial.

- Alterações hepatobiliares*

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): elevação de enzimas hepáticas.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): colecistite (inflamação da vesícula biliar) e colelitíase (presença de cálculo(s) no interior da vesícula biliar), aumento da bilirrubina, esteatose hepática (fígado gorduroso).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): hepatite.

- Alterações na pele e tecido subcutâneo

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): rash (incluindo rash esfoliativo).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): prurido (coceira), urticária (alergia de pele), contusões (incluindo púrpura), dermatite (incluindo eczema), onicoclase (unhas quebradiças), hiperidrose (transpiração abundante).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): suores noturnos, manchas.

- Alterações musculoesqueléticas e no tecido conjuntivo

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor musculoesquelética.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): espasmos musculares (incluindo aumento da creatina fosfoquinase sanguínea).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): rabdomiólise (síndrome resultante de danos na musculatura), lúpus eritematoso sistêmico (doença autoimune inflamatória crônica que pode afetar vários sistemas do organismo incluindo a pele, articulações e órgãos internos).

- Alterações urinárias e renais

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): hematúria (perda de sangue pela urina), insuficiência renal.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): noctúria (eliminação de volume anormal de urina durante a noite).

- Alterações no sistema reprodutor e mamas

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): disfunção erétil.

- Alterações gerais e no local da aplicação*

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): reação no local da injeção (incluindo coloração avermelhada no local da injeção).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor torácica, edema (inchaço).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): inflamação.

- Investigações

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): alterações da coagulação e distúrbios hemorrágicos (incluindo aumento no tempo de tromboplastina parcial ativada), teste para autoanticorpos positivo (incluindo anticorpo DNA de cadeia dupla), aumento de desidrogenase láctica no sangue.

- Ferimentos, envenenamento e complicações durante procedimento

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): cicatrização prejudicada.

*Informações adicionais podem ser encontradas em outras seções desta bula.

**Inclui estudos abertos de extensão.

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

Hidradenite Supurativa: o perfil de segurança em pacientes com hidradenite supurativa tratados semanalmente com adalimumabe foi consistente com o perfil de segurança do produto.

Pacientes Pediátricos: no geral, as reações adversas em pacientes pediátricos foram similares em frequência e tipo às observadas em pacientes adultos.

Reação no local de injeção

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

Infecções

Em estudos controlados principais, realizados em adultos e crianças, as infecções consistiram principalmente de nasofaringites, infecções de vias aéreas respiratórias superiores e sinusites. A maioria dos pacientes continuou o tratamento com adalimumabe depois do controle da infecção.

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

Autoanticorpos

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

Dois dos 3989 pacientes tratados com adalimumabe em todos os estudos clínicos para artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, desenvolveram sinais clínicos sugestivos de novo aparecimento de Síndrome lúpus-símile. Tais pacientes melhoraram após a descontinuação da terapia. Nenhum paciente desenvolveu sintomas do sistema nervoso central ou nefrite associada a lúpus.

No Estudo AIJ I, os pacientes pediátricos (04-17 anos de idade) tiveram amostras de soro de autoanticorpos coletadas em múltiplos pontos temporais. Pacientes que antes tinham testes basais negativos para anticorpos ds-DNA, no final da fase aberta lead-in (após 16 semanas de adalimumabe apresentaram testes positivos em 31,8% dos pacientes tratados concomitantemente com metotrexato e 33,7% dos pacientes tratados com adalimumabe em monoterapia.

No final da fase duplo-cega (após 48 semanas de tratamento), os pacientes em tratamento concomitante com metotrexato, que antes tinham testes basais negativos para anticorpos ds-DNA, apresentaram testes positivos em 54,1% dos pacientes tratados com placebo e 52,6% dos pacientes tratados com adalimumabe. Entre os pacientes não tratados concomitantemente com metotrexato, 32,1% dos pacientes tratados com placebo e 33,3% dos pacientes tratados com adalimumabe apresentaram testes positivos.

No Estudo AIJ II, os pacientes pediátricos (02 a < 04 anos de idade) tiveram amostras de soro de autoanticorpos coletadas no baseline e na Semana 24. Neste estudo aberto, 45,2% dos pacientes, que antes apresentaram anticorpos antinucleares negativos, reportaram resultados positivos na Semana 24. Nenhum destes pacientes tinham anticorpos contra ds-DNA.

Nenhum dos 202 pacientes pediátricos tratados com adalimumabe nos Estudos AIJ I e II desenvolveram sinais clínicos sugestivos de novo aparecimento de Síndrome lúpus-símile.

O impacto da terapia prolongada com adalimumabe no desenvolvimento de doenças autoimunes é desconhecido.

Psoríase: novo aparecimento e agravamento

Casos de novo aparecimento de psoríase, incluindo psoríase pustular e psoríase palmoplantar, e casos de piora de psoríase pré-existente foram relatados com o uso de bloqueadores de TNF, incluindo adalimumabe. Muitos desses pacientes estavam usando concomitantemente imunossupressores (isto é, metotrexato, corticosteroides).

Alguns desses casos necessitaram de hospitalização. A maioria dos pacientes teve uma melhora da psoríase após a descontinuação do bloqueador de TNF. Alguns pacientes passaram por recorrência da psoríase quando iniciados em um diferente bloqueador de TNF. A descontinuação de adalimumabe deve ser considerada em casos graves e naqueles em que não há melhora ou até piora em contrapartida ao tratamento tópico.

Elevação das enzimas do fígado

Em estudos controlados com adalimumabe em pacientes com artrite reumatoide e artrite psoriásica, as elevações da enzima aminotransferase (ALT) foram mais comuns nos pacientes tratados com adalimumabe. Uma vez que muitos pacientes nestes estudos também estavam utilizando medicamentos que causam elevações de enzimas hepáticas (por exemplo, AINEs, metotrexato) a relação entre adalimumabe e a elevação das enzimas hepáticas não é clara.

Em estudos controlados com adalimumabe em pacientes com doença de Crohn, as elevações da ALT ocorreram em igual proporção para os pacientes tratados com adalimumabe e os pacientes tratados com a terapia controle.

Em estudos controlados com adalimumabe em pacientes com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa, as elevações da ALT foram mais comuns nos pacientes tratados com adalimumabe quando comparados com os pacientes tratados com a terapia controle.

Em estudos controlados com adalimumabe em pacientes com psoríase em placas, as elevações da ALT ocorreram em igual proporção para os pacientes tratados com adalimumabe e os pacientes tratados com a terapia controle. Em estudos controlados com adalimumabe em pacientes com hidradenite supurativa e com a duração do período controle variando entre 12 e 16 semanas, as elevações da ALT foram mais comuns nos pacientes tratados com o controle quando comparados com os pacientes tratados com adalimumabe.

Em estudos controlados com adalimumabe em pacientes com espondiloartrite axial (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica), as elevações da ALT foram mais comuns nos pacientes tratados com adalimumabe quando comparados com os pacientes tratados com a terapia controle.

Em estudo controlado em pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular de 04 a 17 anos, e pacientes com artrite relacionada à entesite acima de 06 anos, as elevações da ALT foram mais comuns nos pacientes tratados com adalimumabe quando comparados com os pacientes tratados com o controle. A maior elevação da ALT ocorreu durante o uso concomitante de metotrexato.

Em estudo controlado, pacientes pediátricos tratados com adalimumabe com artrite idiopática juvenil de 02 a 04 anos não apresentaram elevações da ALT.

Em estudo controlado em pacientes pediátricos tratados com adalimumabe com doença de Crohn, as elevações da ALT ocorreram em 2,6% (5/192) dos pacientes tratados com adalimumabe dos quais 4 receberam imunossupressor concomitantemente no início do estudo.

Em estudos controlados em pacientes tratados com adalimumabe com uveíte, as elevações de ALT ocorreram em igual proporção para os pacientes tratados com adalimumabe e os pacientes tratados com a terapia controle.

Nos estudos clínicos, para todas as indicações, as elevações da ALT foram assintomáticas para os pacientes e, na maioria dos casos, estas elevações foram transitórias e resolvidas com a continuação do tratamento. No entanto, houve relatos muito raros na pós-comercialização, como reações hepáticas graves, incluindo insuficiência hepática (diminuição do funcionamento do fígado), em pacientes que receberam bloqueadores de TNF, incluindo adalimumabe. A relação causal com o tratamento de adalimumabe permanece incerta.

Tratamento concomitante com azatioprina/6-mercaptopurina

Nos estudos em adultos com doença de Crohn, foi observada uma incidência maior de eventos adversos relacionados às infecções graves e malignas na combinação de adalimumabe e azatioprina/6-mercaptopurina quando comparadas com adalimumabe isoladamente.

2) Reações adversas adicionais na vigilância pós-comercialização ou estudos clínicos de Fase IV

Foram descritos eventos adversos durante o período de comercialização de adalimumabe. Esses eventos são relatados voluntariamente por populações de tamanho incerto, portanto, não é possível estimar com confiança a sua frequência ou estabelecer uma relação causal à exposição de adalimumabe.

Infecções e infestações: diverticulite (inflamação dos divertículos presentes no intestino grosso).

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos)*: linfoma hepatoesplênico de células T (tipo de linfoma das células T periféricas, que envolve o fígado e o baço), leucemia (tipo de câncer que atinge os glóbulos brancos), carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendócrino cutâneo).

Alterações do sistema imune*: anafilaxia (reação alérgica sistêmica grave), sarcoidose.

Alterações do sistema nervoso*: doenças desmielinizantes (ex.: neurite óptica, Síndrome de Guillain-Barré), acidente vascular cerebral.

Alterações respiratórias, torácicas e mediastinais: embolismo pulmonar (obstrução súbita de uma artéria pulmonar), derrame pleural (acumulação de líquido em excesso entre as pleuras), fibrose pulmonar (substituição do tecido pulmonar normal por um tecido de cicatrização).

Alterações gastrointestinais*: perfuração intestinal.

Alterações hepatobiliares*: reativação da hepatite B, insuficiência hepática (diminuição do funcionamento do fígado), hepatite, hepatite autoimune.

Alterações da pele e do tecido subcutâneo: vasculite cutânea, Síndrome de Stevens-Johnson, angioedema (inchaço subcutâneo), novo aparecimento ou piora da psoríase (incluindo psoríase pustular palmoplantar), eritema multiforme (reação imunológica das mucosas e da pele), alopecia (perda de pelos ou cabelo), reação cutânea liquenoide**, piora nos sintomas da dermatomiosite.

Alterações musculoesqueléticas ou do tecido conectivo: Síndrome lúpus-símile (desordem caracterizada pelo aparecimento de erupções cutâneas, dores articulares semelhantes ao lúpus).

Alterações cardíacas: infarto do miocárdio.

Alterações gerais e condições do local da administração: febre.

* Informações adicionais podem ser encontradas em outras seções desta bula.

** Ocorre em pacientes administrando antagonista de TNF, incluindo adalimumabe.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

A dose máxima tolerada de **Instituto Butantan – Adalimumabe** não foi determinada em humanos. Nos estudos clínicos não foi observada toxicidade limitada por doses.

Em caso de superdosagem, recomenda-se que 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 **Instituto Butantan – Adalimumabe** acidentalmente mais do que o recomendado, procure seu médico, levando a embalagem do produto, mesmo que esteja vazia.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.2234.0050

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

Fabricado por: Sandoz GmbH
Langkampfen, Áustria

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

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

Uso sob prescrição médica.

Proibida venda ao comércio.

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



Anexo B
Histórico de Submissão Eletrônica de Texto de Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/Notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|--|--|------------------|---|-------------------|--|------------------|-----------------------------------|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 16/02/2024 | - | 10463– PRODUTO BIOLÓGICO: Inclusão inicial de texto de bula (RDC 60/12) | 15/12/2022 | 5057303229 | 10569 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade (PDP) | 10/04/2023 | - Submissão Inicial - III. Dizeres Legais: Alteração do Farmacêutico Responsável | VP / VPS | 40 mg/0,8 mL solução injetável |