

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kromeya 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia de 0,8 ml para dose única contém 40 mg de adalimumab.

Kromeya 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide

Kromeya em associação com metotrexato está indicado:

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

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

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

Artrite idiopática juvenil

Artrite idiopática juvenil poliarticular

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

Artrite relacionada com entesite

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

Espondilartrite axial

Espondilite anquilosante (EA)

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

Espondilartrite axial sem evidência radiográfica de EA

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

Artrite psoriática

Kromeia está indicado no tratamento da artrite psoriática ativa e progressiva em doentes adultos quando a resposta a um tratamento prévio com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença foi inadequada.

Adalimumab demonstrou melhorar a função física e reduzir a taxa de progressão das lesões articulares periféricas, avaliada através de radiografia em doentes com subtipos poliarticulares simétricos da doença (ver secção 5.1).

Psoríase

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

Psoríase pediátrica em placas

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

Doença de Crohn

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

Doença de Crohn pediátrica

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

Colite ulcerosa

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

Uveíte

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

Uveíte Pediátrica

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

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

Posologia

Artrite reumatoide

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

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

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

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

Kromeya pode estar disponível em outras apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

Interrupção de dose

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

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

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

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

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

Psoríase

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

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

Após 16 semanas de tratamento, os doentes que não apresentem uma resposta adequada com Kromeya 40 mg em semanas alternadas podem beneficiar de um aumento da dose para 40 mg por semana ou 80 mg em semanas alternadas. Os benefícios e riscos do tratamento continuado com 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas deverão ser cuidadosamente considerados em doentes com uma resposta inadequada após o aumento da dose (ver secção 5.1). Se for obtida uma resposta adequada com 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas, esta pode ser reduzida, subsequentemente, para 40 mg em semanas alternadas.

Kromeya pode estar disponível em outras apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

Doença de Crohn

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

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

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

Alguns doentes que apresentaram diminuição na sua resposta terapêutica com Kromeya 40 mg em semanas alternadas, podem beneficiar com um aumento da dose para 40 mg de Kromeya todas as semanas ou 80 mg em semanas alternadas.

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

Kromeya pode estar disponível em outras apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

Colite ulcerosa

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

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

Alguns doentes que apresentaram diminuição na sua resposta terapêutica com Kromeya 40 mg em semanas alternadas, podem beneficiar com um aumento da dose para 40 mg de Kromeya todas as semanas ou 80 mg em semanas alternadas.

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

Kromeya pode estar disponível em outras apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

Uveíte

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

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

Kromeya pode estar disponível em outras apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário efetuar ajustes posológicos.

Compromisso renal e/ou hepático

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

População pediátrica

Artrite idiopática juvenil

Artrite idiopática juvenil poliarticular a partir dos 2 anos de idade

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

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

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

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

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

Kromea pode estar disponível em outras apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

Artrite relacionada com entesite

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

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

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

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

Kromea pode estar disponível em outras apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

Psoríase pediátrica em placas

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

Tabela 3. Dose de Kromeia em doentes com psoríase em placas

Peso do doente	Regime posológico
15 kg até < 30 kg	Dose inicial de 20 mg, seguida de 20 mg em semanas alternadas com início uma semana após a dose inicial
≥ 30 kg	Dose inicial de 40 mg, seguida de 40 mg em semanas alternadas com início uma semana após a dose inicial

Uma terapêutica continuada para além das 16 semanas deve ser cuidadosamente reconsiderada nos doentes que não apresentarem resposta terapêutica dentro deste período de tempo.

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

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

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

Kromeia pode estar disponível em outras apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

Doença de Crohn pediátrica

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

Tabela 4. Dose de Kromeia em doentes com doença de Crohn pediátrica

Peso do doente	Dose de indução	Dose de manutenção com início na semana 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg na semana 0 e 20 mg na semana 2 <p>No caso de haver necessidade de uma resposta mais rápida à terapêutica, sendo que o risco de acontecimentos adversos pode ser superior com o uso de uma dose de indução maior, pode ser usada a seguinte dose:</p> <ul style="list-style-type: none">• 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2	20 mg em semanas alternadas
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2 <p>No caso de haver necessidade de uma resposta mais rápida à terapêutica, sendo que o risco de acontecimentos adversos pode ser superior com o uso de uma dose de indução maior, pode ser usada a seguinte dose:</p> <ul style="list-style-type: none">• 160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2	40 mg em semanas alternadas

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

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

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

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

Kromea pode estar disponível em outras apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

Uveíte Pediátrica

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

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

Tabela 5. Dose de Kromea em doentes com uveíte pediátrica

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

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

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

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

Kromea pode estar disponível em outras apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

Colite ulcerosa pediátrica

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

Artrite psoriática e espondilartrite axial incluindo espondilite anquilosante

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

Modo de administração

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

Kromea está disponível em outras apresentações.

4.3 Contraindicações

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

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Infeções

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

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

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

Infeções graves

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

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

Tuberculose

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

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

sobre o risco de resultados falsos negativos nos testes de tuberculina, especialmente nos doentes em estado grave ou imunocomprometidos.

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

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

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

Em caso de diagnóstico de tuberculose latente, deve ser iniciada uma profilaxia antituberculosa apropriada ao tratamento, antes do início do tratamento com Kromeia, e de acordo com as recomendações locais.

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

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

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

Outras infeções oportunistas

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

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

Reativação da hepatite B

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

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

Efeitos neurológicos

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

Reações alérgicas

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

Imunossupressão

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

Doenças linfoproliferativas e neoplasias

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

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

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

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

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

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

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

Reações hematológicas

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

Vacinação

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

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

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

Insuficiência cardíaca congestiva

Num ensaio clínico realizado com outro antagonista-TNF observou-se agravamento da insuficiência cardíaca congestiva e aumento da mortalidade por insuficiência cardíaca congestiva. Foram

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

Processos autoimunes

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

Administração concomitante de biológicos DMARDs ou antagonistas-TNF

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

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

Cirurgia

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

Obstrução do intestino delgado

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

Idosos

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

População pediátrica

Ver Vacinação acima.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,8 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil

As mulheres em idade fértil devem considerar a utilização de um método contraceutivo adequado para evitar a gravidez e continuar a utilizá-lo durante pelo menos cinco meses após o último tratamento com Kromeia.

Gravidez

Um grande número de gravidezes (aproximadamente 2100) recolhidas de forma prospetiva, em que ocorreu exposição a adalimumab, resultando em nados vivos com desfecho conhecido e incluindo mais de 1500 com exposição durante o primeiro trimestre, não indica um aumento na taxa de malformações no recém-nascido.

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

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

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

O adalimumab pode atravessar a placenta para o soro das crianças nascidas de mulheres tratadas com adalimumab, durante a gravidez. Por conseguinte, estas crianças podem ter um risco aumentado de infeção. Não se recomenda a administração de vacinas vivas (p. ex., vacina da BCG) às crianças com

exposição intrauterina ao adalimumab durante 5 meses após a última injeção de adalimumab da mãe durante a gravidez.

Amamentação

Informação limitada publicada na literatura indica que adalimumab é excretado no leite materno em concentrações muito baixas, com a presença de adalimumab no leite humano em concentrações de 0,1% a 1% do nível sérico materno. Quando administradas oralmente, as imunoglobulinas G sofrem proteólise intestinal e apresentam baixa biodisponibilidade. Não é esperado qualquer efeito nos recém-nascidos/lactentes amamentados. Consequentemente, Kromea pode ser usado durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Os estudos clínicos em doentes com hidradenite supurativa presentes nesta secção são incluídos apenas por razões de saúde pública. Contudo, por favor note que o Kromea não está indicado nem autorizado para o tratamento da hidradenite supurativa.

Resumo do perfil de segurança

Adalimumab foi estudado em 9506 doentes no âmbito de ensaios principais controlados e de fase aberta até 60 meses ou mais. Estes ensaios incluíram doentes com artrite reumatoide de curta evolução e com doença de evolução prolongada artrite idiopática juvenil (artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite), bem como doentes com espondilartrite axial (espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de EA), artrite psoriática, doença de Crohn, colite ulcerosa, psoríase, hidradenite supurativa e uveíte. Os estudos principais controlados envolveram 6089 doentes que receberam adalimumab e 3801 doentes que receberam placebo ou o comparador ativo durante o período controlado.

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

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

Foram notificadas reações adversas graves com adalimumab. Antagonistas-TNF, tais como adalimumab, atuam no sistema imunitário e a sua utilização pode afetar os mecanismos de defesa contra infeções e cancro.

Durante o tratamento com adalimumab, foram também notificadas infeções fatais e potencialmente fatais (incluindo sepsia, infeções oportunistas e TB), reativação de HBV e várias neoplasias (incluindo leucemia, linfoma e HSTCL).

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

População pediátrica

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

Tabela de reações adversas

As reações adversas, baseadas na experiência em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização são indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência na Tabela 6 abaixo: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) e desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. Foi incluída a frequência mais elevada observada nas várias indicações. Caso estejam disponíveis informações adicionais nas secções 4.3, 4.4 e 4.8 aparece um asterisco (*) na coluna das Classes de Sistema de Órgãos (CSO).

Tabela 6
Efeitos indesejáveis

Classes de Sistema de Órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações *	Muito frequentes	Infeções do trato respiratório (incluindo infeção do trato respiratório superior e inferior, pneumonia, sinusite, faringite, nasofaringite e pneumonia a herpes viral)
	Frequentes	Infeções sistémicas (incluindo sépsis, candidíase e influenza), infeções intestinais (incluindo gastroenterite viral), infeções da pele e tecidos moles (incluindo paroníquia, celulite, impetigo, fasciite necrosante e herpes zóster), infeções auriculares, infeções orais (incluindo herpes simplex, herpes oral e infeções odontológicas), infeções no sistema reprodutor (incluindo infeção micótica vulvovaginal), infeções do trato urinário (incluindo pielonefrite), infeções fúngicas, infeções articulares
	Pouco frequentes	Infeções neurológicas (incluindo meningite viral), infeções oportunistas e tuberculose (incluindo coccidioidomicose, histoplasmose e infeção a complexo <i>mycobacterium avium</i>), infeções bacterianas, infeções oculares, diverticulite ¹⁾
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)*	Frequentes	Cancro de pele excluindo melanoma (incluindo carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas), neoplasias benignas
	Pouco frequentes	Linfoma**, neoplasias dos órgãos sólidos (incluindo cancro da mama, neoplasias do pulmão e

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

Classes de Sistema de Órgãos	Frequência	Reações adversas
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Vertigem
	Pouco frequentes	Surdez, zumbido
Cardiopatias *	Frequentes	Taquicardia
	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio ¹⁾ , arritmia, insuficiência cardíaca congestiva
	Raros	Paragem cardíaca
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão, vasodilatação, hematoma
	Pouco frequentes	Aneurisma da aorta, oclusão vascular arterial, tromboflebite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino *	Frequentes	Asma, dispneia, tosse
	Pouco frequentes	Embolismo pulmonar ¹⁾ , doença pulmonar intersticial, doença pulmonar crónica obstrutiva, pneumonia, derrame pleural ¹⁾
	Raros	Fibrose pulmonar ¹⁾
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Dor abdominal, náuseas e vômitos
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, doença de refluxo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Pouco frequentes	Pancreatite, disfagia, edema da face
	Raros	Perfuração intestinal ¹⁾
Afeções hepatobiliares *	Muito frequentes	Aumento de enzimas hepáticas
	Pouco frequentes	Colecistite e colelitíase, esteatose hepática, aumento de bilirrubina
	Raros	Hepatite, reativação da hepatite B ¹⁾ , hepatite autoimune ¹⁾
	Desconhecido	Insuficiência hepática ¹⁾
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea (incluindo erupção esfoliativa)
	Frequentes	Início e ou agravamento da psoríase (incluindo psoríase pustular palmoplantar ¹⁾ , urticária,

Classes de Sistema de Órgãos	Frequência	Reações adversas
		equimoses (incluindo púrpura), dermatite (incluindo eczema), onicoclase, hiperidrose, alopecia ¹⁾ , prurido
	Pouco frequentes	Suores noturnos, escara
	Raros	Eritema multiforme ¹⁾ , síndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , vasculite cutânea ¹⁾ reação cutânea liquenoide ¹⁾
	Desconhecido	Agravamento dos sintomas de dermatomiosite ¹⁾
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor musculoesquelética
	Frequentes	Espasmo muscular (incluindo nível sérico de creatinafosfoquinase aumentado)
	Pouco frequentes	Rabdomiólise, lúpus eritematoso sistémico
	Raros	Síndrome tipo lúpus ¹⁾
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Compromisso renal, hematúria
	Pouco frequentes	Noctúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Disfunção erétil
Perturbações gerais e alterações no local de administração *	Muito frequentes	Reação no local da injeção (incluindo eritema no local de injeção)
	Frequentes	Dor torácica, edema, febre ¹⁾
	Pouco frequentes	Inflamação
Exames complementares de diagnóstico*	Frequentes	Alterações da coagulação e hemorragia (incluindo tempo de tromboplastina parcial ativada aumentada), teste positivo de autoanticorpos (incluindo anticorpos contra a dupla cadeia de DNA), nível de desidrogenase láctica aumentado
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	Alteração de cicatrização

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

** incluindo estudos de extensão de fase aberta

¹⁾ incluindo dados de notificações espontâneas

Hidradenite supurativa

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

Uveíte

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local da injeção

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

Infeções

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

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

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

Neoplasias e doenças linfoproliferativas

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

Durante a parte controlada dos principais ensaios clínicos em adultos com adalimumab com pelo menos 12 semanas de duração em doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave, espondilite anquilosante, espondilartrite axial sem evidência radiográfica de EA, artrite psoriática, psoríase, hidradenite supurativa, doença de Crohn, colite ulcerosa e uveíte, foram observadas neoplasias, para além de linfomas e neoplasias cutâneas não melanomas numa taxa (intervalo de confiança 95%) de 6,8 (4,4; 10,5) por 1000 doentes/ano entre os 5291 doentes tratados com adalimumab contra uma taxa de 6,3 (3,4; 11,8) por 1000 doentes/ano entre os 3.444 doentes tratados com controlo (a duração média de tratamento foi 4,0 meses para adalimumab e 3,8 meses para os doentes do grupo controlo). A taxa

(intervalo de confiança 95%) observada de neoplasias cutâneas não melanomas foi de 8,8 (6,0; 13,0) por 1000 doentes/ano em doentes tratados com adalimumab e 3,2 (1,3; 7,6) por 1000 doentes/ano em doentes controlo. Destas neoplasias cutâneas, ocorreram carcinomas celulares escamosos numa taxa (intervalo de confiança 95%) de 2,7 (1,4; 5,4) por 1000 doentes/ano em doentes tratados com adalimumab e 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 doentes/ano em doentes controlo. A taxa (intervalo de confiança 95%) de linfomas foi 0,7 (0,2; 2,7) por 1000 doentes/ano em doentes tratados com adalimumab e 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 doentes/ano em doentes controlo.

Quando associados estes ensaios controlados com os estudos de extensão de fase aberta a decorrerem e completados, com uma média de duração de aproximadamente 3,3 anos incluindo 6427 doentes e mais de 26439 doentes/ano de terapêutica, a taxa observada de neoplasias, para além de linfomas e neoplasias cutâneas não melanomas é de aproximadamente 8,5 por 1000 doentes/ano. A taxa observada de neoplasias cutâneas não-melanomas é de aproximadamente 9,6 por 1000 doentes/ano, e a taxa observada de linfomas é de aproximadamente 1,3 por 1000 doentes/ano.

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

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

Autoanticorpos

Foram colhidas amostras de soro dos doentes em múltiplos pontos temporais para pesquisa de autoanticorpos nos estudos I-V na artrite reumatoide. Nestes ensaios, 11,9% dos doentes tratados com adalimumab e 8,1% dos doentes tratados com placebo e controlo ativo, cujos títulos de anticorpos antinucleares eram negativos no início do estudo, apresentavam títulos positivos na semana 24. Dois dos 3441 doentes tratados com adalimumab nos estudos da artrite reumatoide e artrite psoriática desenvolveram, pela primeira vez, sinais clínicos sugestivos de uma síndrome tipo lúpus. O estado dos doentes melhorou após a suspensão da terapêutica. Nenhum doente desenvolveu nefrite lúpica ou sintomas a nível do sistema nervoso central.

Efeitos hepatobiliares

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

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

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

No ensaio clínico de Fase 3 de adalimumab, em doentes com doença de Crohn pediátrica, que avaliou a eficácia e segurança de dois regimes posológicos de manutenção e indução ajustados ao peso

corporal durante 52 semanas de tratamento, os aumentos de ALT \geq 3 LNS ocorreram em 2,6% (5/192) dos doentes que quais 4 receberam medicação imunossupressora concomitante no início do tratamento.

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

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

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

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

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

Administração concomitante com azatioprina/6-mercaptopurina

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Kromea é um medicamento biossimilar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Mecanismo de ação

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

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

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

Eficácia e segurança clínicas

Artrite reumatoide

Adalimumab foi avaliado em mais de 3000 doentes com artrite reumatoide que participaram em todos os ensaios clínicos. A eficácia e segurança de adalimumab no tratamento da artrite reumatoide foram avaliadas em cinco estudos com distribuição aleatória, com dupla ocultação, bem controlados. Alguns doentes foram tratados durante um período até 120 meses.

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

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

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

adalimumab em semanas alternadas com injeções de placebo em semanas alternadas. Após completarem as primeiras 52 semanas de tratamento, 457 doentes foram incluídos numa extensão de fase aberta aos quais foram administrados 40 mg de adalimumab/MTX em semanas alternadas até 10 anos.

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

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

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

Resposta ACR

A percentagem de doentes tratados com adalimumab que atingiram respostas ACR 20, 50 e 70 foi consistente em todos os estudos AR I, II e III. Na Tabela 7, apresenta-se um resumo dos resultados obtidos com a dose de 40 mg administrada em semanas alternadas.

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

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

^a Estudo AR I na semana 24, Estudo AR II na semana 26 e Estudo AR III nas semanas 24 e 52

^b 40 mg de adalimumab administrados em semanas alternadas

^c MTX =metotrexato

**p < 0,01, adalimumab *versus* placebo

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

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

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

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

No estudo AR V em doentes com artrite reumatoide precoce não tratados previamente com metotrexato, a associação terapêutica adalimumab e metotrexato originou respostas ACR mais rápidas e significativamente superiores do que metotrexato e adalimumab em monoterapia na semana 52, sendo as respostas mantidas até à semana 104 (ver Tabela 8).

Tabela 8
Respostas ACR no estudo AR V
(percentagem de doentes)

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

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

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

Na semana 52, 42,9% dos doentes tratados com a associação terapêutica adalimumab/metotrexato atingiram remissão clínica (DAS 28 (PCR) < 2,5) comparativamente com 20,6% dos doentes tratados com metotrexato em monoterapia e 23,4% dos doentes tratados com adalimumab em monoterapia. Em doentes recentemente diagnosticados com artrite reumatoide moderada a grave, a associação terapêutica adalimumab/metotrexato foi clinicamente e estatisticamente superior para o metotrexato ($p < 0,001$) e adalimumab em monoterapia ($p < 0,001$) originando uma redução na atividade da doença. A resposta foi similar nos dois braços de monoterapia ($p = 0,447$).

Dos 342 doentes incluídos na extensão de fase aberta do estudo, originalmente aleatorizados com adalimumab em monoterapia ou associação terapêutica adalimumab/metotrexato, 171 doentes completaram 10 anos de tratamento com adalimumab. Entre estes, 109 doentes (63,7%) apresentaram remissão aos 10 anos.

Resposta radiológica

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

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

doentes não apresentaram progressão da lesão estrutural, definida por uma alteração desde o início do estudo de 0,5 ou menos na mTSS.

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

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg em semanas alternadas	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95% intervalo de confiança ^b)	p-valor
Escala total de sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Escala de Erosão	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Escala de JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a Metotrexato

^b Intervalo de confiança de 95% para as diferenças nas alterações das escalas entre metotrexato e adalimumab.

^c Com base em análise estatística

^d Estreitamento do Espaço Articular

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

Tabela 10
Alteração Média Radiológica durante a Semana 52 no Estudo AR V

	MTX n = 257 (95% intervalo de confiança)	Adalimumab n = 274 (95% intervalo de confiança)	Adalimumab/ MTX n = 258 (95% intervalo de confiança)	p-valor ^a	p-valor ^b	p-valor ^c
Escala total de sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Escala de Erosão	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Escala de JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

^c valores-p comparativos emparelhados de adalimumab e metotrexato em monoterapia usando o teste de Mann-Whitney U.

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

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

Qualidade de vida e função física

A qualidade de vida relacionada com a saúde e a função física foram avaliadas utilizando o índice de incapacidade do Questionário de Avaliação da Saúde (HAQ - *Health Assessment Questionnaire*) nos

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

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

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

Artrite idiopática juvenil (AIJ)

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

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

AIJp -I

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, paralelo, em 171 crianças (4-17 anos de idade) com AIJ poliarticular. Na fase aberta de introdução (OL LI) os doentes foram distribuídos por dois grupos, tratados com MTX (metotrexato) e não tratados com MTX. Os doentes que se encontravam no grupo dos não tratados com MTX eram doentes sem terapêutica com MTX ou que haviam abandonado o MTX pelo menos duas semanas antes da administração do medicamento em estudo. Os doentes permaneceram com doses estáveis de AINEs e ou prednisona ($\leq 0,2$ mg/kg/dia ou 10 mg/dia no máximo). Na fase OL LI todos os doentes receberam 24 mg/m² até um máximo de 40 mg de adalimumab, em semanas alternadas, durante 16 semanas. A distribuição dos doentes por idade e a dose mínima, média e máxima recebida durante a fase OL LI são apresentadas na Tabela 11.

Tabela 11
Distribuição dos doentes por idade e dose de adalimumab recebida durante a fase OL LI

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

Os doentes com uma resposta Pediátrica ACR 30 à semana 16 foram elegíveis para aleatorização na fase duplamente cego (DB) e receberam 24 mg/m² de adalimumab até um máximo de 40 mg, ou

placebo, em semanas alternadas, por mais 32 semanas ou até agravamento da doença. Os critérios de agravamento da doença foram definidos como um agravamento $\geq 30\%$ na avaliação basal em ≥ 3 de 6 critérios principais do ACR Pediátrico, ≥ 2 articulações ativas e melhoria $\geq 30\%$ em não mais de 1 em 6 critérios. Após 32 semanas ou em caso de agravamento da doença, os doentes eram elegíveis para participação na extensão da fase aberta.

Tabela 12
Respostas pediátricas ACR 30 no estudo AIJ

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

^a Respostas Ped ACR 30/50/70 à semana 48 significativamente superiores às observadas nos doentes tratados com placebo

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

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

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

AIJp – II

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo multicêntrico aberto em 32 crianças (com 2 e menos de 4 anos ou com 4 ou mais 4 anos de idade e com peso < 15 kg) com AIJ poliarticular ativa moderada a grave. Os doentes receberam 24 mg/m² de área de superfície corporal até uma dose máxima única de 20 mg de adalimumab administrada em semanas alternadas, por injeção subcutânea durante cerca de 24 semanas. Durante o estudo a maior parte dos doentes foi tratada concomitantemente com MTX e poucos reportaram o uso de corticoides ou AINEs.

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

Artrite relacionada com entesite

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, em 46 doentes pediátricos (entre os 6 e os 17 anos de idade) com artrite relacionada com entesite moderada. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receberem 24 mg/m² de área de superfície corporal (BSA) de adalimumab até uma dose máxima de 40 mg, ou placebo, em semanas alternadas, durante 12 semanas. O período em dupla-ocultação é seguido de um período aberto (OL), durante o qual os doentes receberam 24 mg/m² de área de superfície corporal BSA de adalimumab até uma dose máxima de 40 mg, em semanas alternadas, por via subcutânea, adicionalmente até um máximo de 192 semanas. O objetivo primário foi a variação percentual, da avaliação inicial à semana 12, do número de articulações ativas com artrite (tumefação não devida a deformidade ou articulações com limitação de movimento além de dor e / ou dor à palpação, a qual foi conseguida com uma diminuição percentual média de -62,6% (variação percentual média -88,9%) no grupo de doentes que receberam adalimumab, comparativamente com -11,6% (variação percentual média -50%) no grupo de doentes tratados com placebo. A melhoria no número de articulações ativas com artrite foi mantida durante o período aberto (OL) até à semana 156 para 26 dos 31 doentes (84%) do grupo adalimumab que permaneceram no estudo. Embora sem significância estatística, a maioria dos doentes demonstraram melhoria clínica nos objetivos secundários, tais como número com locais de entesite, contagem de articulações dolorosas (TJC), contagem de articulações tumefactas (SJC), respostas Pediátricas ACR 50 e respostas Pediátricas ACR 70.

Espondilartrite axial

Espondilite anquilosante (EA)

Adalimumab 40 mg em semanas alternadas foi avaliado em dois estudos aleatórios, em dupla ocultação, controlados com placebo durante 24 semanas em 393 doentes com espondilite anquilosante (EA) ativa (valores médios basais da atividade da doença [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)*] foi 6,3 em todos os grupos) que apresentaram uma resposta inadequada à terapêutica convencional. Setenta e nove doentes (20,1%) foram tratados concomitantemente com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença e 37 doentes (9,4%) com glucocorticoides. Após o período de dupla ocultação, seguiu-se um período de fase aberta durante o qual os doentes receberam adalimumab 40 mg por via subcutânea, em semanas alternadas, por mais 28 semanas. Os doentes (n = 215, 54,7%) que não atingiram ASAS 20 nas semanas 12, ou 16 ou 20 receberam 40 mg de adalimumab por via subcutânea em semanas alternadas em resgate precoce de fase aberta e foram considerados subsequentemente como não respondedores na análise estatística de dupla ocultação.

No estudo mais amplo, EA I, envolvendo 315 doentes, os resultados mostraram uma melhoria estatisticamente significativa dos sinais e sintomas da espondilite anquilosante em doentes tratados com adalimumab comparativamente com os doentes tratados com placebo. Observou-se uma primeira resposta significativa na semana 2 que se manteve durante as 24 semanas (Tabela 13).

Tabela 13
Resultados de eficácia num estudo controlado com placebo na espondilite anquilosante -Estudo I
redução de sinais e sintomas

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

***, ** Estatisticamente significativa $p < 0,001$, $< 0,01$ para todas as comparações entre adalimumab e placebo nas semanas 2, 12 e 24

^a Avaliação da Espondilite Anquilosante

^b *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

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

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

Espondilartrite axial sem evidência radiográfica de EA

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

Estudo I na EAX-nr

No Estudo I na EAX-nr, adalimumab 40 mg em semanas alternadas foi avaliado num estudo randomizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, durante 12 semanas em 185 doentes com EAX-nr ativa (os valores médios basais da atividade da doença (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* [BASDAI]) foram 6,4 nos doentes tratados com adalimumab e 6,5 nos doentes que receberam placebo), que tiveram uma resposta inadequada, ou uma intolerância a ≥ 1 AINEs, ou uma contraindicação aos AINEs.

Trinta e três doentes (18%) foram tratados concomitantemente com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença e 146 (79%) com AINEs aquando da avaliação basal. Após o período de dupla-ocultação, seguiu-se um período de fase aberta durante o qual os doentes receberam adalimumab 40 mg por via subcutânea, em semanas alternadas, por mais 144 semanas. Os resultados

na semana 12, mostraram uma melhoria estatisticamente significativa dos sinais e sintomas da EAx-nr ativa em doentes tratados com adalimumab, comparativamente com doentes tratados com placebo (Tabela 14).

Tabela 14
Resultados de Eficácia no estudo I controlado com placebo na EAx-nr

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

^a ASAS = *Assessment of SpondyloArthritis international Society*

^b *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

^c *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*

^d valores médios da avaliação inicial

^e n=91 placebo e n=87 Adalimumab

^f Proteína C Reativa de alta sensibilidade (mg/L)

^g n=73 placebo e n=70 Adalimumab

^h *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*

ⁱ n=84 placebo e Adalimumab

^j n=82 placebo e n=85 Adalimumab

***, **, * Estatisticamente significativa $p < 0,001$, $< 0,01$, e $< 0,05$, respetivamente, para todas as comparações entre adalimumab e placebo

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

Inibição da inflamação

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

Qualidade de vida e função física

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

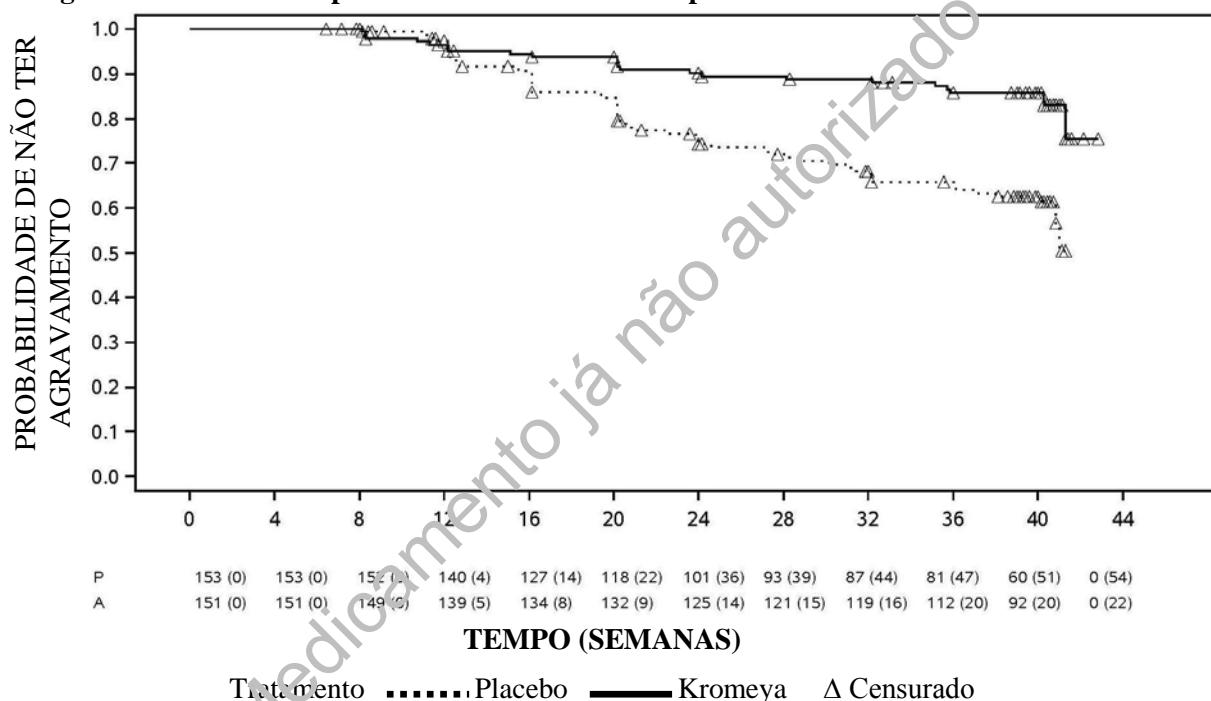
Estudo II na EAx-nr

673 doentes com EAx-nr ativa (o valor médio inicial da atividade da doença [BASDAI] foi 7,0) que tiveram uma resposta inadequada a ≥ 2 AINEs, ou uma intolerância ou uma contraindicação aos AINEs, foram incluídos no período de fase aberta do Estudo II na EAx-nr, receberam adalimumab 40 mg em semanas alternadas durante 28 semanas.

Estes doentes apresentaram também uma evidência objetiva de inflamação nas articulações sacroilíacas ou da coluna vertebral por Ressonância Magnética (RMN) ou PCR-as elevada. Os doentes que alcançaram uma remissão sustentada durante pelo menos 12 semanas (N=305) (ASDAS <1,3 às semanas 16, 20, 24 e 28) durante o período de fase aberta foram então aleatorizados para continuarem o tratamento com adalimumab 40 mg em semanas alternadas (N=152) ou receberem placebo (N=153) durante um período adicional de 40 semanas em dupla-ocultação controlado com placebo, (duração total do estudo 68 semanas). Os indivíduos que tiveram um agravamento durante o período em dupla-ocultação receberam adalimumab 40 mg em semanas alternadas, como terapêutica de emergência, durante pelo menos 12 semanas.

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

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



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

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

Na semana 68, os doentes que receberam tratamento contínuo com Kromeia apresentaram uma melhoria superior dos sinais e sintomas da EAx não-radiográfica ativa estatisticamente significativa comparativamente com os doentes alocados à descontinuação do tratamento durante o período em dupla-ocultação do estudo. (Tabela 15).

Tabela 15
Resultados de eficácia no período controlado com placebo do estudo II na EAx-nr

Dupla-ocultação resposta à semana 68	Placebo N=153	Adalimumab N=152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4% ***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8% ***
ASAS ^a remissão parcial	26,8%	42,1% **
ASDAS ^c doença inativa	33,3%	57,2% ***
Agravamento parcial ^d	64,1%	40,8% ***

^a *Assessment of SpondyloArthritis international Society*

^b A avaliação inicial é definida como a avaliação inicial em fase aberta quando os doentes têm doença ativa.

^c *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*

^d O agravamento parcial é definido como ASDAS \geq 1,3 mas $<$ 2,1 em 2 visitas consecutivas.

***, ** Estatisticamente significativo $p < 0,001$ e $< 0,01$, respectivamente, para todas as comparações entre adalimumab e placebo.

Artrite psoriática

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

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

Tabela 16
Respostas ACR nos Ensaios controlados com Placebo em doentes com Artrite Psoriática (Percentagem de doentes)

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

*** $p < 0,001$ para todas as comparações entre adalimumab e placebo

* $p < 0,05$ para todas as comparações entre adalimumab e placebo

N/A não aplicável

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

Nos estudos na artrite psoriática foram avaliadas as alterações radiográficas. Obtiveram-se radiografias das mãos, punhos e pés na avaliação basal e na semana 24, durante a fase de dupla ocultação quando

os doentes receberam adalimumab ou placebo e na semana 48 quando todos os doentes foram incluídos no estudo aberto de adalimumab. Foi utilizada a escala total de Sharp modificada (mTSS), que incluiu articulações interfalângicas distais (não idêntica à TSS utilizada na artrite reumatoide).

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

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

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

Psoríase

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

O estudo I na Psoríase (REVEAL) avaliou 1212 doentes em três períodos de tratamento. No período A, os doentes receberam placebo ou adalimumab numa dose inicial de 80 mg seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Os doentes que atingiram pelo menos uma resposta PASI 75 (melhoria de pelo menos 75% no PASI em relação à avaliação basal), após 16 semanas de terapêutica, entraram no período B e receberam 40 mg de adalimumab em fase aberta, em semanas alternadas. Os doentes que mantiveram uma resposta \geq PASI 75 na semana 33 e foram originalmente randomizados para uma terapêutica ativa no Período A, foram de novo randomizados no período C para receberem 40 mg de adalimumab em semanas alternadas ou placebo, por um período adicional de 19 semanas. Em todos os grupos de tratamento, a pontuação basal média PASI foi 18,9 e o *Physician's Global Assessment* (PGA) foi classificado entre “moderada” (53% dos doentes incluídos) a “grave” (41%) a “muito grave” (6%).

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

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

Nos estudos I e II na Psoríase, o objetivo primário foi a percentagem de doentes que atingiram uma resposta PASI 75, desde a avaliação basal, na semana 16 (ver Tabelas 17 e 18).

Tabela 17
Estudo I na Psoríase (REVEAL) - resultados de eficácia às 16 Semanas

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N=814 n (%)
≥PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Limpo/mínimo	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Percentagem de doentes que atingiram uma resposta PASI75 calculada como uma taxa ajustada

^b p<0,001, adalimumab vs. placebo

Tabela 18
Estudo II na Psoríase (CHAMPION) - resultados de eficácia às 16 Semanas

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 N (%)	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N=108 n (%)
≥PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: Limpo/mínimo	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p<0,001 adalimumab vs. placebo

^b p<0,001 adalimumab vs. metotrexato

^c p<0,01 adalimumab vs. placebo

^d p<0,05 adalimumab vs. metotrexato

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

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

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

respetivamente). Durante o novo tratamento, foi observado um perfil de segurança semelhante ao observado antes da suspensão.

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

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

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

O estudo IV na Psoríase comparou a eficácia e a segurança de adalimumab *versus* placebo em 217 doentes adultos com psoríase ungueal moderada a grave. Os doentes receberam adalimumab numa dose inicial de 80 mg, seguida de 40 mg em semanas alternadas (uma semana após a dose inicial) ou placebo, durante 26 semanas, seguida de um tratamento em fase aberta com adalimumab durante mais 26 semanas. As avaliações da psoríase ungueal incluíram o Índice de Gravidade Modificada da Psoríase Ungueal (mNAPSI), a Avaliação Global dos Médicos da Psoríase Ungueal (PGA-F) e o Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal (NAPSI) (ver Tabela 19). Adalimumab demonstrou um benefício de tratamento em doentes com psoríase ungueal com diferentes graus de envolvimento cutâneo (BSA \geq 10% [60% dos doentes] e BSA $<$ 10% e \geq 5% [40% dos doentes]).

Tabela 19
Tabela 19: Estudo IV na Psoríase - resultados de eficácia às 16, 26 e 52 Semanas

Objetivo	Semana 16 controlado por placebo		Semana 26 controlado por placebo		Semana 52 fase aberta
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N=109	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N=80
\geq mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F limpo/mínimo e \geq 2-índice de melhoria (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Alteração percentual na avaliação ungueal total NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p<0,001, adalimumab vs. placebo

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

Psoríase pediátrica em placas

A eficácia do adalimumab foi avaliada num estudo randomizado em dupla ocultação, controlado, em 114 doentes pediátricos a partir dos 4 anos de idade, com psoríase em placas crónica grave (definida

por PGA ≥ 4 ou envolvimento BSA $>20\%$ ou envolvimento BSA $>10\%$ com lesões muito espessas, ou PASI ≥ 20 ou ≥ 10 com envolvimento clinicamente relevantes facial, genital ou das mãos/pés), que não estavam controlados adequadamente com tratamento tópico e helioterapia ou fototerapia.

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

Tabela 20: Resultados de eficácia às 16 semanas na psoríase pediátrica em placas

	MTX ^a N=37	Adalimumab 0,8 mg/kg em semanas alternadas N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Limpo/mínimo ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotrexato

^b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

^c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

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

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

Doença de Crohn

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

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

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

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

Tabela 21
Indução da remissão e resposta clínica
(percentagem de doentes)

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

Todos os valores-p são comparativos emparelhados entre adalimumab *versus* placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

Tabela 22
Manutenção da remissão e resposta clínica
(percentagem de doentes)

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

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

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

^a Dos que receberam corticosteroides no início do estudo

Entre os doentes que não responderam na semana 4, 4,43% dos doentes em manutenção com adalimumab responderam na semana 12 comparativamente com 30% de doentes em manutenção com

placebo. Estes resultados sugerem que alguns doentes que não responderam na semana 4 beneficiam de uma terapêutica de manutenção continuada durante a semana 12. A terapêutica combinada para além das 12 semanas não resultou em significativamente mais respostas (ver secção 4.2).

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

Qualidade de vida

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

Doença de Crohn pediátrica

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

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

Na semana 4, os doentes foram randomizados 1:1 com base no seu peso corporal aquando da definição do regime de manutenção da Baixa Dose ou da Dose Padrão, conforme Tabela 23.

Tabela 23
Regime de manutenção

Peso do doente	Baixa dose	Dose padrão
< 40 kg	10 mg em semanas alternadas	20 mg em semanas alternadas
≥ 40 kg	20 mg em semanas alternadas	40 mg em semanas alternadas

Resultados de eficácia

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

Taxas de remissão clínica e de resposta clínica (definida como uma redução na escala PCDAI de pelo menos 15 pontos desde a avaliação basal) são apresentadas na Tabela 24. Taxas de descontinuação de corticosteroides ou imunomoduladores são apresentados na Tabela 25.

Tabela 24
Estudo de DC Pediátrica
resposta e remissão clínica PCDAI

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

*p valor para comparação Dose Padrão *versus* Baixa Dose.

Tabela 25
estudo de DC Pediátrica
Descontinuação de corticosteroides ou imunomoduladores e remissão das fístulas

	Dose-Padrão 40/20 mg em semanas alternadas	Baixa Dose 20/10 mg em semanas alternadas	p valor¹
Descontinuação de corticosteroides	N= 33	N=38	
Semana 26	84,8%	65,8%	0,066
Semana 52	69,7%	60,5%	0,420
Descontinuação de Imunomoduladores²	N=60	N=57	
Semana 52	30,0%	29,8%	0,983
Remissão das fístulas³	N=15	N=21	
Semana 26	46,7%	38,1%	0,608
Semana 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ p valor para comparação Dose-Padrão *versus* Baixa Dose.

² terapêutica imunossupressora só pode ser descontinuada durante ou após a semana 26, a critério do investigador, se o doente alcançar o critério de resposta clínica.

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

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

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

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

Colite ulcerosa

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

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

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

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

Os resultados da população global do estudo UC-II estão apresentados na Tabela 26.

Tabela 26
Resposta clínica, remissão e cicatrização da mucosa no estudo UC-II
(percentagem de doentes)

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

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

Diminuição da resposta clínica desde a linha de base da pontuação de Mayo ≥ 3 pontos e $\geq 30\%$, acompanhado de uma redução na subpontuação de hemorragia retal de ≥ 1 ou um resultado absoluto de hemorragia retal de 0 ou 1.

* $p < 0,05$ para adalimumab *versus* placebo em proporções comparativas emparelhadas

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

^a Dos que receberam corticosteroides no início do estudo

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

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

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

Taxas de hospitalização

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

Qualidade de vida

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

Uveíte

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

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

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

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

Resposta Clínica

Os resultados de ambos os estudos demonstraram uma redução estatisticamente significativa do risco de falha do tratamento em doentes tratados com adalimumab versus doentes que receberam placebo (Ver Tabela 27). Ambos os estudos demonstraram um efeito precoce e sustentado do adalimumab, na taxa de falha do tratamento versus placebo (ver Figura 2).

Tabela 27
Tempo até à falha do tratamento nos estudos UV I e UV II

Análise do Tratamento	N	Falha N (%)	Mediana do tempo até à falha do tratamento (meses)	TRa	IC 95% para TRa	Valor p ^b
Tempo até à falha do tratamento na ou após a semana 6 no estudo UV I						
Análise primária (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Tempo até à falha do tratamento na ou após a semana 2 no estudo UV II						
Análise primária (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

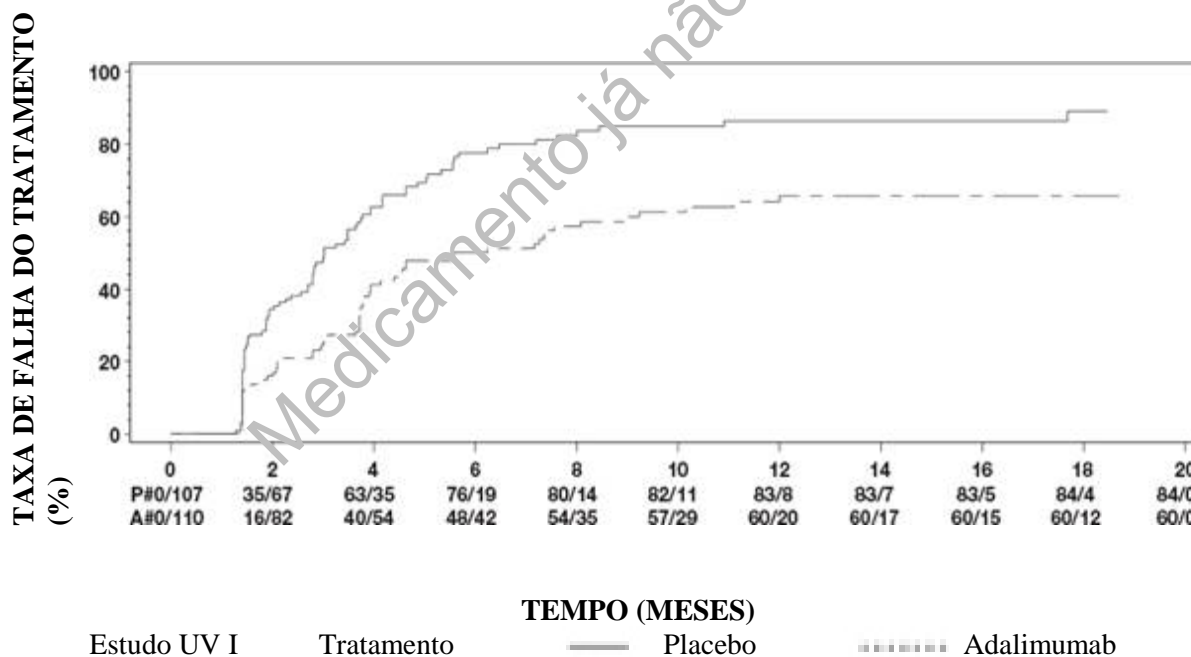
Nota: O tempo até à falha do tratamento na ou após a semana 6 (estudo UV I), ou na semana ou após a semana 2 (Estudo UV II), foi registado como evento. Os doentes que abandonaram o estudo por outras razões, que não a falha de tratamento, foram criticados no momento dos abandonos.

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

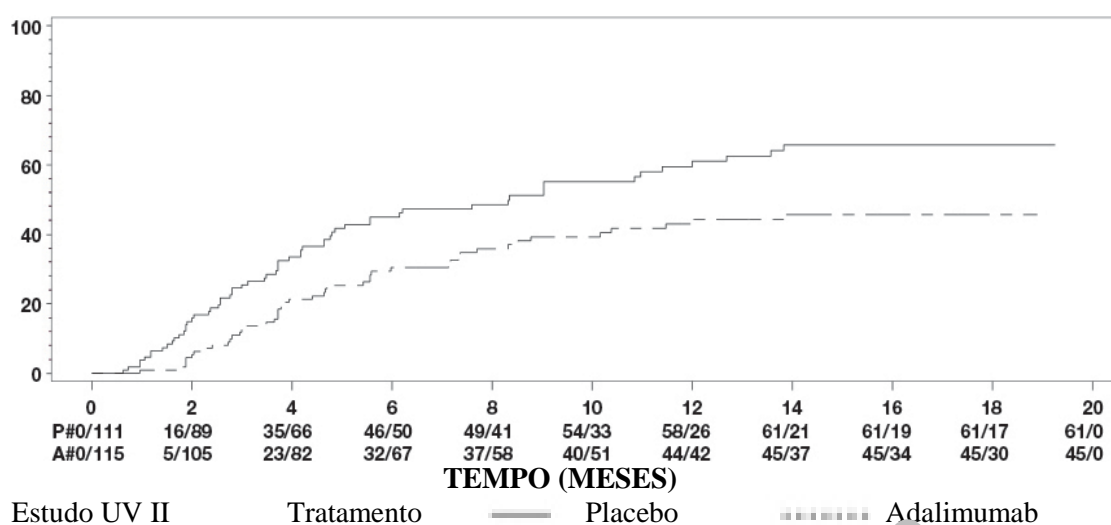
^b 2-lados valor P do teste logarítmico.

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

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



TAXA DE FALHA DE TRATAMENTO (%)



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

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

Dos 417 indivíduos incluídos na extensão de fase não-controlada a longo prazo dos estudos UV I e UV II, 46 indivíduos foram considerados inelegíveis (p. ex. desenvolveram complicações secundárias à retinopatia diabética, devido a cirurgia de catarata ou vitrectomia) e foram excluídos da análise de eficácia primária. Dos 371 doentes restantes, 276 doentes avaliáveis atingiram as 78 semanas de tratamento com adalimumab na fase aberta. Com base na abordagem de dados observada, 222 (80,4%) estavam em fase de repouso (sem lesões inflamatórias ativas, grau de células AC $\leq 0,5+$, grau VH $\leq 0,5+$) com uma dose concomitante de esteroides $\leq 7,5$ mg por dia, e 184 (66,7%) estavam em repouso isentos de esteroides. Na semana 78, o BCVA foi melhorado ou mantido (< 5 letras de deterioração) nos olhos em 88,4%. Entre os doentes que descontinuaram o estudo antes da semana 78, 11% descontinuaram devido a acontecimentos adversos, e 5% devido a uma resposta terapêutica insuficiente com adalimumab.

Qualidade de Vida

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

Uveíte Pediátrica

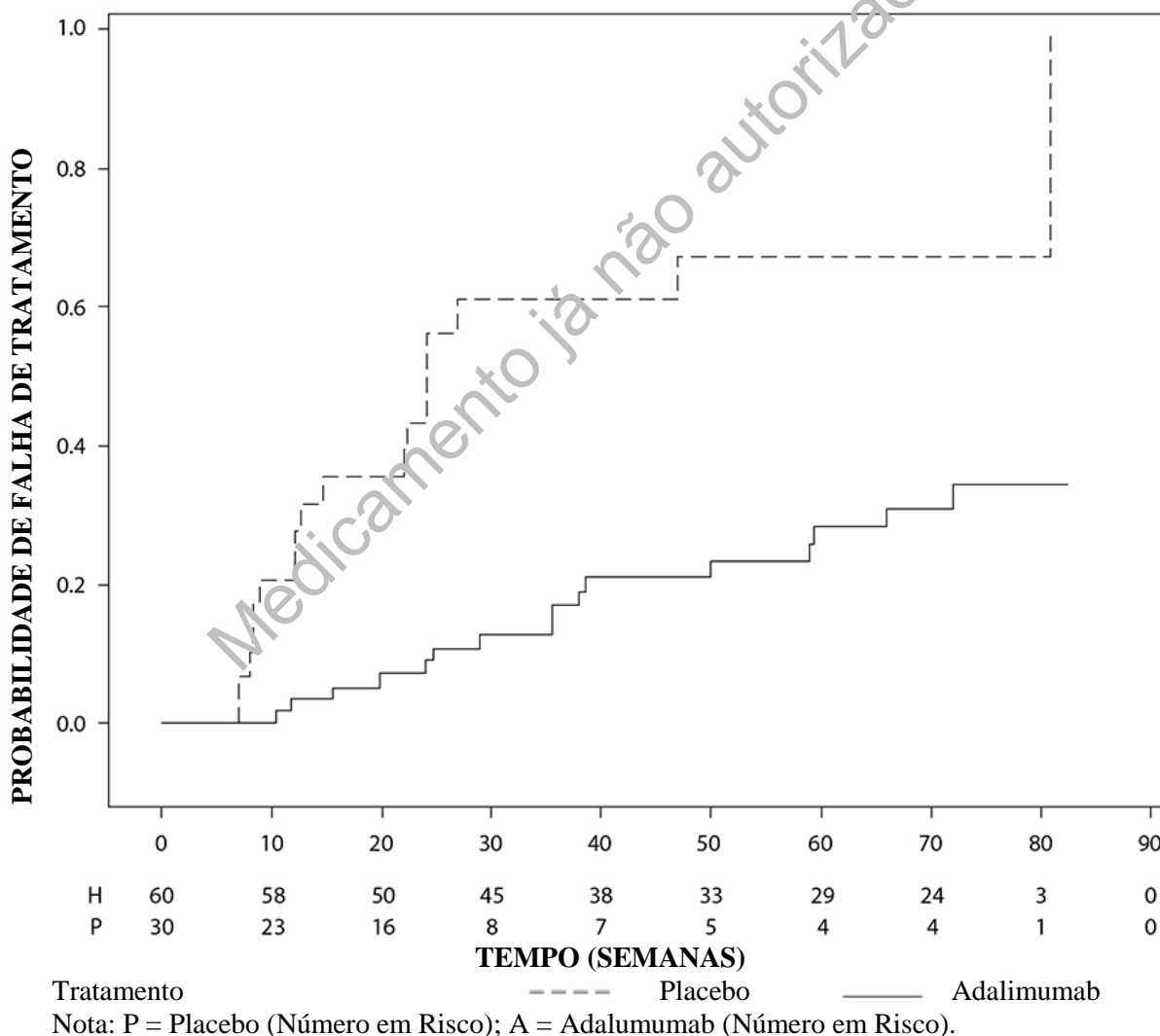
A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo randomizado, controlado, em dupla ocultação, realizado em 90 doentes pediátricos com idade desde os 2 a < 18 anos com uveíte não infecciosa, anterior, associada a artrite idiopática juvenil (AIJ) ativa, que foram refratários durante pelo menos 12 semanas de tratamento com metotrexato. Os doentes receberam placebo ou 20 mg de adalimumab (se < 30 kg) ou 40 mg de adalimumab (se ≥ 30 kg) em semanas alternadas em associação com a dose inicial de metotrexato.

O objetivo primário foi o “tempo até à falha do tratamento”. Os critérios determinantes para a falha de tratamento foram o agravamento ou a ausência de melhoria sustentada da inflamação ocular, melhoria parcial com desenvolvimento de comorbilidades oculares sustentadas ou agravamento das comorbilidades oculares, utilização de medicações concomitantes não permitidas e descontinuação do tratamento durante um longo período de tempo.

Resposta clínica

O adalimumab reduziu significativamente o tempo até à falha do tratamento, em comparação com o placebo (ver Figura 3, $p < 0,0001$ do teste logarítmico). O tempo médio até à falha do tratamento foi 24,1 semanas em indivíduos tratados com placebo, enquanto que o tempo médio até à falha do tratamento em indivíduos tratados com adalimumab não foi calculável, uma vez que menos de metade destes indivíduos experimentaram falha do tratamento. Adalimumab reduziu significativamente o risco de falha de tratamento em 75% relativamente ao placebo, conforme demonstrado pela taxa de risco (TR = 0,25 [IC 95%: 0,12; 0,49]).

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier resumindo o tempo até à falha do tratamento no estudo da uveíte pediátrica



Imunogenicidade

Podem ser desenvolvidos anticorpos anti-adalimumab durante o tratamento com adalimumab. A formação de anticorpos anti-adalimumab está associada com a depuração aumentada e eficácia

reduzida de adalimumab. Não há aparente correlação entre a presença de anticorpos anti-adalimumab e a ocorrência de acontecimentos adversos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados de estudos com o medicamento de referência que contém adalimumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica, na colite ulcerosa, ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

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

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

Após a administração de 24 mg/m² (até um máximo de 40 mg) por via subcutânea, em semanas alternadas, em doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJ) as concentrações séricas médias de adalimumab na região de vale da curva no estado estacionário (valores medidos da semana 20 à 48) foram de 5,6±5,6 µg/ml (102% CV) com adalimumab em monoterapia e 10,9±5,2 µg/ml (47,7% CV) com metotrexato concomitante.

Em doentes com AIJ poliarticular com 2 anos ou menos de 4 ou com 4 anos de idade e com peso < 15 kg que receberam 24 mg/m² de adalimumab, as concentrações séricas médias de adalimumab na região de vale da curva no estado estacionário foram de 6,0± 6,1 µg/ml (101% CV) com adalimumab sem metotrexato concomitante e 7,9±5,6 µg/ml (71,2% CV) com metotrexato concomitante.

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

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

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

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

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

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

Nos doentes que mantiveram a terapêutica randomizada, a média (\pm DP) das concentrações séricas de adalimumab na semana 52 foram de 9,5 \pm 5,6 µg/ml para o grupo Dose-Padrão e 3,5 \pm 2,2 µg/ml para o grupo de Baixa Dose. As médias das concentrações mínimas foram mantidas em doentes que continuaram a receber o tratamento com adalimumab, em semanas alternadas, durante 52 semanas. Nos doentes em que a dose foi alterada do regime de semanas alternadas para regime semanal, a média (\pm DP) das concentrações séricas de adalimumab na semana 52 foram de 15,3 \pm 11,4 µg/ml (40/20 mg, semanalmente) e 6,7 \pm 3,5 µg/ml (20/10 mg, semanalmente).

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

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

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

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

Relação de exposição-resposta em doentes pediátricos

Com base nos dados obtidos dos ensaios clínicos efetuados em doentes com AIJ (AIJ poliarticular e ARE), foi estabelecida uma relação da exposição-resposta entre as concentrações plasmáticas e a resposta PedACR 50. A concentração plasmática aparente de adalimumab que produz metade da probabilidade máxima de resposta PedACR 50 (EC50) foi de 3 µg/ml (IC 95%: 1-6 µg/ml).

As relações de exposição-resposta entre a concentração de adalimumab e a eficácia em doentes pediátricos com psoríase em placas crónica foram estabelecidas em PASI 75 e PGA limpo ou mínimo,

respetivamente. PASI 75 e PGA limpo ou mínimo aumentaram com o aumento das concentrações de adalimumab, ambas com um EC50 aparentemente idêntico de aproximadamente 4,5 µg/ml (IC 95% 0,4-47,6 e 1,9-10,5, respetivamente).

Eliminação

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

Compromisso renal e/ou hepático

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia dentro da sua embalagem exterior para proteger da luz.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Kromeya 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia

0,8 ml de solução em seringa pré-cheia (vidro tipo I), com uma agulha de 29G *Thin Wall*, de ½ polegada, com uma tampa de agulha isenta de látex, um êmbolo (borracha sintética), rebordos prolongados para os dedos e uma proteção passiva da agulha.

Tamanhos de embalagem:

- 2 seringas pré-cheias, com 2 compressas embebidas em álcool
- 6 seringas pré-cheias, com 6 compressas embebidas em álcool

Kromeya 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia

0,8 ml de solução em caneta Physioject™ pré-cheia contendo uma seringa pré-cheia (vidro tipo I), com uma agulha de 29G *Thin Wall*, de ½ polegada, com uma tampa de agulha isenta de látex e um êmbolo (borracha sintética). A caneta é um dispositivo de injeção mecânica, manual, de utilização única, descartável.

Tamanhos de embalagem:

- 2 canetas pré-cheias, com 2 compressas embebidas em álcool
- 6 canetas pré-cheias, com 6 compressas embebidas em álcool

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fresenius Kabi Deutschland
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Alemanha

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Kromeya 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

Kromeya 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

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

Data da primeira autorização: 02 abril 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite idiopática juvenil

Artrite idiopática juvenil poliarticular

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

Artrite relacionada com entesite

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

Psoríase pediátrica em placas

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

Doença de Crohn pediátrica

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

Uveíte Pediátrica

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

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

Posologia

População pediátrica

Artrite idiopática juvenil

Artrite idiopática juvenil poliarticular a partir dos 2 anos de idade

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

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

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

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

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

Kromeya pode estar disponível em outras apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

Artrite relacionada com entesite

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

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

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

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

Kromea pode estar disponível em outras apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

Psoríase pediátrica em placas

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

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

Peso do doente	Regime posológico
15 kg até < 30 kg	Dose inicial de 20 mg, seguida de 20 mg em semanas alternadas com início uma semana após a dose inicial
≥ 30 kg	Dose inicial de 40 mg, seguida de 40 mg em semanas alternadas com início uma semana após a dose inicial

Uma terapêutica continuada para além das 16 semanas deve ser cuidadosamente reconsiderada nos doentes que não apresentarem resposta terapêutica dentro deste período de tempo.

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

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

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

Kromea pode estar disponível em outras apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

Doença de Crohn Pediátrica

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

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

Peso do doente	Dose de indução	Dose de manutenção com início na semana 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg na semana 0 e 20 mg na semana 2 No caso de haver necessidade de uma resposta mais rápida à terapêutica, sendo que o risco de acontecimentos adversos pode ser superior com o uso de uma dose de indução maior, pode ser usada a seguinte dose: <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2 	20 mg em semanas alternadas
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2 No caso de haver necessidade de uma resposta mais rápida à terapêutica, sendo que o risco de acontecimentos adversos pode ser superior com o uso de uma dose de indução maior, pode ser usada a seguinte dose: <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2 	40 mg em semanas alternadas

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

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

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

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

Kromeia pode estar disponível em outras apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

Uveíte Pediátrica

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

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

Tabela 5. Dose de Kromeia em doentes pediátricos com uveíte

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

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

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

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

Kromeya pode estar disponível em outras apresentações dependendo das necessidades de cada doente.

Compromisso renal e/ou hepático

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

Modo de administração

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

Kromeya está disponível em outras apresentações.

4.3 Contraindicações

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

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Infeções

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

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

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

Infeções graves

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

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

Tuberculose

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Outras infecções oportunistas

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

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

Reativação da hepatite B

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

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

Efeitos neurológicos

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

Reações alérgicas

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

Imunossupressão

Num estudo realizado em 64 doentes com artrite reumatoide tratados com adalimumab, não se observou qualquer evidência de redução da hipersensibilidade de tipo tardio, redução dos níveis de

imunoglobulina ou alteração do número de linfócitos efetores T, B, células NK, monócitos/macrófagos e neutrófilos.

Doenças linfoproliferativas e neoplasias

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

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

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

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

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

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

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

Reações hematológicas

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

Vacinação

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

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

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

Insuficiência cardíaca congestiva

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

Processos autoimunes

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

Administração concomitante de biológicos-DMARDs ou antagonistas-TNF

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

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

Cirurgia

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

Obstrução do intestino delgado

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

Idosos

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

População pediátrica

Ver Vacinação acima.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,8 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil

As mulheres em idade fértil devem considerar a utilização de um método contraceptivo adequado para evitar a gravidez e continuar a utilizá-lo durante pelo menos cinco meses após o último tratamento com Kromeya.

Gravidez

Um grande número de gravidezes (aproximadamente 2100) recolhidas de forma prospetiva, em que ocorreu exposição a adalimumab, resultando em nados vivos com desfecho conhecido e incluindo

mais de 1.500 com exposição durante o primeiro trimestre, não indica um aumento na taxa de malformações no recém-nascido.

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

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

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

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

Amamentação

Informação limitada publicada na literatura indica que adalimumab é excretado no leite materno em concentrações muito baixas, com a presença de adalimumab no leite humano em concentrações de 0,1% a 1% do nível sérico materno. Quando administradas oralmente, as imunoglobulinas G sofrem proteólise intestinal e apresentam baixa biodisponibilidade. Não é esperado qualquer efeito nos recém-nascidos/lactentes amamentados. Consequentemente, Kromea pode ser usado durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Os estudos clínicos em doentes com hidradenite supurativa presentes nesta secção são incluídos apenas por razões de saúde pública. Contudo, por favor note que o Kromea não está indicado nem autorizado para o tratamento da hidradenite supurativa.

Resumo do perfil de segurança

Adalimumab foi estudado em 9506 doentes no âmbito de ensaios principais controlados e de fase aberta até 60 meses ou mais. Estes ensaios incluíram doentes com artrite reumatoide de curta evolução e com doença de evolução prolongada, artrite idiopática juvenil (artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite), bem como doentes com espondilartrite axial (espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de EA), artrite psoriática, doença de Crohn, colite ulcerosa, psoríase, hidradenite supurativa e uveíte. Os estudos principais controlados envolveram 6089 doentes que receberam adalimumab e 3801 doentes que receberam placebo ou o comparador ativo durante o período.

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

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

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

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

População pediátrica

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

Tabela de reações adversas

As reações adversas, baseadas na experiência em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, são indicadas por sistemas de órgãos e frequência na Tabela 6 abaixo: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$), raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. Foi incluída a frequência mais elevada observada nas várias indicações. Caso estejam disponíveis informações adicionais nas secções 4.3, 4.4 e 4.8 aparece um asterisco (*) na coluna das Classes de Sistema de Órgãos (CSO).

Tabela 6
Efeitos indesejáveis

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

Classes de Sistema de Órgãos	Frequência	Reações adversas
	Frequentes	Infeções sistêmicas (incluindo sépsis, candidíase e influenza), infeções intestinais (incluindo gastroenterite viral), infeções da pele e tecidos moles (incluindo paroníquia, celulite, impetigo, fasciite necrosante e herpes <i>zoster</i>), infeções auriculares, infeções orais (incluindo herpes simplex, herpes oral e infeções odontológicas), infeções no sistema reprodutor (incluindo infeção micótica vulvovaginal), infeções do trato urinário (incluindo pielonefrite), infeções fúngicas, infeções articulares
	Pouco frequentes	Infeções neurológicas (incluindo meningite viral), infeções oportunistas e tuberculose (incluindo coccidioidomicose, histoplasmose e infeção a complexo <i>Mycobacterium avium</i>), infeções bacterianas, infeções oculares, divericulite ¹⁾
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)*	Frequentes	Cancro de pele excluindo melanoma (incluindo carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas), neoplasias benignas
	Pouco frequentes	Linfoma**, neoplasias dos órgãos sólidos (incluindo cancro da mama, neoplasias do pulmão e tiroide), melanoma**
	Raros	Leucemia ¹⁾
	Desconhecido	Linfoma hepatoesplénico de células T ¹⁾ carcinoma das células de Merkel (carcinoma neuroendócrino da pele) ¹⁾
Doenças do sangue e do sistema linfático *	Muito frequentes	Leucopenia (incluindo neutropenia e agranulocitose), anemia
	Frequentes	Leucocitose, trombocitopenia
	Pouco frequentes	Púrpura trombocitopénica idiopática

Classes de Sistema de Órgãos	Frequência	Reações adversas
	Raros	Pancitopenia
Doenças do sistema imunitário *	Frequentes	Hipersensibilidade, alergias (incluindo alergia sazonal)
	Pouco frequentes	Sarcoidose ¹⁾ vasculite
	Raros	Anafilaxia ¹⁾
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Aumento dos lípidos
	Frequentes	Hipocaliemia, aumento do ácido úrico, nível de sódio anormal, hipocalcemia, hiperglicemia, hipofosfatemia, desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Alterações de humor (incluindo depressão), ansiedade, insónia
Doenças do sistema nervoso *	Muito frequentes	Cefaleias
	Frequentes	Parestesias (incluindo hipoestesia), enxaqueca, compressão da raiz nervosa
	Pouco frequentes	Acidente cerebrovascular ¹⁾ , tremor, neuropatia
	Raros	Esclerose múltipla, perturbações desmielinizantes (p. ex. neurite ótica, síndrome de Guillain-Barré) ¹⁾
Afeções oculares	Frequentes	Alterações da visão, conjuntivite, blefarite, inchaço dos olhos
	Pouco frequentes	Diplopia
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Vertigem
	Pouco frequentes	Surdez, zumbido

Classes de Sistema de Órgãos	Frequência	Reações adversas
Cardiopatias *	Frequentes	Taquicardia
	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio ¹⁾ , arritmia, insuficiência cardíaca congestiva
	Raros	Paragem cardíaca
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão, vasodilatação, hematoma
	Pouco frequentes	Aneurisma da aorta, oclusão vascular arterial, tromboflebite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino *	Frequentes	Asma, dispneia, tosse
	Pouco frequentes	Embolismo pulmonar ¹⁾ , doença pulmonar intersticial, doença pulmonar crónica obstrutiva, pneumonite, derrame pleural ¹⁾
	Raros	Fibrose pulmonar ¹⁾
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Dor abdominal, náuseas e vômitos
	Frequentes	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, doença de refluxo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Pouco frequentes	Pancreatite, disfagia, edema da face
	Raros	Perfuração intestinal ¹⁾
Afeções hepatobiliares *	Muito frequentes	Aumento de enzimas hepáticas
	Pouco frequentes	Colecistite e colelitíase, esteatose hepática, aumento de bilirrubina
	Raros	Hepatite,

Classes de Sistema de Órgãos	Frequência	Reações adversas
		reativação da hepatite B ¹⁾ , hepatite autoimune ¹⁾
	Desconhecido	Insuficiência hepática ¹⁾
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea (incluindo erupção esfoliativa)
	Frequentes	Início e ou agravamento da psoríase (incluindo psoríase pustular palmoplantar) ¹⁾ , urticária, equimoses (incluindo púrpura), dermatite (incluindo eczema), onicoclase, hiperidrose, alopecia ¹⁾ , prurido
	Pouco frequentes	Suores noturnos, escara
	Raros	Eritema multiforme ¹⁾ , síndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , vasculite cutânea ¹⁾ , reação cutânea liquenoide ¹⁾
	Desconhecido	Agravamento dos sintomas de dermatomiosite ¹⁾
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor musculoesquelética
	Frequentes	Espasmo muscular (incluindo nível sérico de creatinafosfoquinase aumentado)
	Pouco frequentes	Rabdomiólise, lúpus eritematoso sistémico
	Raros	Síndrome tipo lúpus ¹⁾
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Compromisso renal, hematúria
	Pouco frequentes	Noctúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Disfunção erétil
Perturbações gerais e alterações no local de administração *	Muito frequentes	Reação no local da injeção (incluindo eritema no local de injeção)
	Frequentes	Dor torácica,

Classes de Sistema de Órgãos	Frequência	Reações adversas
		edema, febre ¹⁾
	Pouco frequentes	Inflamação
Exames complementares de diagnóstico*	Frequentes	Alterações da coagulação e hemorragia (incluindo tempo de tromboplastina parcial ativada aumentada), teste positivo de autoanticorpos (incluindo anticorpos contra a dupla cadeia de DNA), nível de desidrogenase láctica aumentado
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	Alteração de cicatrização

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

** incluindo estudos de extensão de fase aberta

¹⁾ incluindo dados de notificações espontâneas

Hidradenite supurativa

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

Uveíte

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local da injeção

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

Infeções

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

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

Em estudos com adultos e pediátricos controlados e de fase aberta com adalimumab, foram notificadas infeções graves (incluindo infeções fatais, as quais ocorreram raramente), que incluíram casos de

tuberculose (incluindo localizações miliares e extrapulmonares) e infecções oportunistas invasivas (p.e. histoplasmose disseminada ou extrapulmonar, blastomicose, coccidioidomicose, pneumocistose, candidíase, aspergilose e listeriose). A maioria dos casos de tuberculose ocorreu nos primeiros oito meses após o início do tratamento e pode refletir um agravamento de doença latente.

Neoplasias e doenças linfoproliferativas

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

Durante a parte controlada dos principais ensaios clínicos com adalimumab em adultos com pelo menos 12 semanas de duração em doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave, espondilite anquilosante, espondilartrite axial sem evidência radiográfica de EA, artrite psoriática, psoríase, hidradenite supurativa, doença de Crohn, colite ulcerosa e uveíte, foram observadas neoplasias, para além de linfomas e neoplasias cutâneas não-melanomas numa taxa (intervalo de confiança 95%) de 6,8 (4,4; 10,5) por 1.000 doentes/ano entre os 5291 doentes tratados com adalimumab contra uma taxa de 6,3 (3,4; 11,8) por 1.000 doentes/ano entre os 3444 doentes tratados com controlo (a duração média de tratamento foi 4,0 meses para adalimumab e 3,8 meses para os doentes do grupo controlo). A taxa (intervalo de confiança 95%) observada de neoplasias cutâneas não melanomas foi de 8,8 (6,0; 13,0) por 1000 doentes/ano em doentes tratados com adalimumab e 3,2 (1,3; 7,6) por 1000 doentes/ano em doentes controlo. Destas neoplasias cutâneas, ocorreram carcinomas celulares escamosos numa taxa (intervalo de confiança 95%) de 2,7 (1,4; 5,4) por 1000 doentes/ano em doentes tratados com adalimumab e 0,6 (0,1; 4,5) por 1.000 doentes/ano em doentes controlo. A taxa (intervalo de confiança 95%) de linfomas foi 0,7 (0,2; 2,7) por 1000 doentes/ano em doentes tratados com adalimumab e 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 doentes/ano em doentes controlo.

Quando associados estes ensaios controlados com os estudos de extensão de fase aberta a decorrerem e completados, com uma média de duração de aproximadamente 3,3 anos incluindo 6427 doentes e mais de 26439 doentes/ano de terapêutica, a taxa observada de neoplasias, para além de linfomas e neoplasias cutâneas não-melanomas é de aproximadamente 8,5 por 1000 doentes/ano. A taxa observada de neoplasias cutâneas não melanomas é de aproximadamente 9,6 por 1000 doentes/ano, e a taxa observada de linfomas é de aproximadamente 1,3 por 1000 doentes/ano.

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

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

Autoanticorpos

Foram colhidas amostras de soro dos doentes em múltiplos pontos temporais para pesquisa de autoanticorpos nos estudos I-V na artrite reumatoide. Nestes ensaios, 11,9% dos doentes tratados com adalimumab e 8,1% dos doentes tratados com placebo e controlo ativo, cujos títulos de anticorpos antinucleares eram negativos no início do estudo, apresentavam títulos positivos na semana 24. Dois dos 3441 doentes tratados com adalimumab nos estudos da artrite reumatoide e artrite psoriática desenvolveram, pela primeira vez, sinais clínicos sugestivos de uma síndrome tipo lúpus. O estado dos

doentes melhorou após a suspensão da terapêutica. Nenhum doente desenvolveu nefrite lúpica ou sintomas a nível do sistema nervoso central.

Efeitos hepatobiliares

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Administração concomitante com azatioprina/6-mercaptopurina

Em ensaios realizados em adultos com doença de Crohn, com administração concomitante de adalimumab e azatioprina/6-mercaptopurina, foram observados acontecimentos adversos com uma

maior incidência de neoplasias e infeções graves, quando comparados com a utilização de adalimumab isoladamente.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Kromeia é um medicamento biossimilar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Mecanismo de ação

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

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

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

Eficácia e segurança clínicas

Artrite idiopática juvenil (AIJ)

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

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

AIJp I

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, paralelo, em 171 crianças (4-17 anos de idade) com AIJ poliarticular. Na fase aberta de introdução (OL LI) os doentes foram distribuídos por dois grupos, tratados com MTX (metotrexato) e não tratados com MTX. Os doentes que se encontravam no grupo dos não tratados com MTX eram doentes sem terapêutica com MTX ou que haviam abandonado o MTX pelo menos duas semanas antes da administração do medicamento em estudo. Os doentes permaneceram com doses estáveis de AINEs e ou prednisona ($\leq 0,2$ mg/kg/dia ou 10 mg/dia no máximo). Na fase OL LI todos os doentes receberam 24 mg/m² até um máximo de 40 mg de adalimumab, em semanas alternadas, durante 16 semanas. A distribuição dos doentes por idade e a dose mínima, média e máxima recebida durante a fase OL LI são apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7
Distribuição dos doentes por idade e dose de adalimumab recebida durante a fase OL LI

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

Os doentes com uma resposta pediátrica ACR 30 na semana 16 foram elegíveis para aleatorização na fase duplamente cego (DB) e receberam 24 mg/m² de adalimumab até um máximo de 40 mg, ou placebo, em semanas alternadas, por mais 32 semanas ou até agravamento da doença. Os critérios de agravamento da doença foram definidos como um agravamento $\geq 30\%$ na avaliação basal em ≥ 3 dos 6 critérios principais do ACR pediátrico, ≥ 2 articulações ativas e melhoria $> 30\%$ em não mais de 1 dos 6 critérios. Após 32 semanas ou em caso de agravamento da doença, os doentes eram elegíveis para participação na extensão da fase aberta.

Tabela 8
Respostas pediátricas ACR 30 no estudo AIJ

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

^a Respostas ped ACR 30/50/70 à semana 48 significativamente superiores às observadas nos doentes tratados com placebo

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

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

AIJp II

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo multicêntrico aberto em 32 crianças (com 2 e menos de 4 anos ou com 4 ou mais 4 anos de idade e com peso < 15 kg) com AIJ poliarticular ativa moderada a grave. Os doentes receberam 24 mg/m² de área de superfície corporal até uma dose máxima única de 20 mg de adalimumab administrada em semanas alternadas, por injeção subcutânea durante cerca de 24 semanas. Durante o estudo, a maior parte dos doentes foi tratada concomitantemente com MTX e poucos reportaram o uso de corticoides ou AINEs.

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

Artrite relacionada com entesite

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, em 46 doentes pediátricos (entre os 6 e os 17 anos de idade) com artrite relacionada com entesite moderada. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receberem 24 mg/m² de área de superfície corporal (BSA) de adalimumab até uma dose máxima de 40 mg, ou placebo, em

semanas alternadas, durante 12 semanas. O período em dupla-ocultação é seguido de um período aberto (OL), durante o qual os doentes receberam 24 mg/m² de área de superfície corporal BSA de adalimumab até uma dose máxima de 40 mg, em semanas alternadas, por via subcutânea, adicionalmente até um máximo de 192 semanas. O objetivo primário foi a variação percentual, da avaliação inicial à semana 12, do número de articulações ativas com artrite (tumefação não devido a deformidade ou articulações com limitação de movimento além de dor e / ou dor à palpação, a qual foi conseguida com uma diminuição percentual média de -62,6% (variação percentual média -88,9%) no grupo de doentes que receberam adalimumab, comparativamente com -11,6% (variação percentual média -50%) no grupo de doentes tratados com placebo. A melhoria no número de articulações ativas com artrite foi mantida durante o período aberto (OL) até à semana 156 para 26 dos 31 doentes (84%) do grupo adalimumab que permaneceram no estudo. Embora sem significância estatística, a maioria dos doentes demonstraram melhoria clínica nos objetivos secundários, tais como número de locais com entesite, contagem de articulações dolorosas (TJC), contagem de articulações tumefactas (SJC), respostas Pediátricas ACR 50, e respostas Pediátricas ACR 70.

Adultos com artrite reumatoide

Adalimumab foi avaliado em mais de 3000 doentes com artrite reumatoide que participaram em todos os ensaios clínicos. A eficácia e segurança de adalimumab foram avaliadas em cinco estudos com distribuição aleatória, com dupla ocultação, bem controlados. Alguns doentes foram tratados durante um período até 120 meses.

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

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

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

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

O estudo AR V avaliou 799 doentes não tratados previamente com metotrexato, doentes adultos com artrite reumatoide precoce ativa moderada a grave (doença com uma duração média inferior a 9 meses). Este estudo avaliou em 104 semanas, a eficácia da associação terapêutica adalimumab 40 mg

em semanas alternadas/metotrexato, adalimumab 40 mg em semanas alternadas em monoterapia e metotrexato em monoterapia na redução de sinais e sintomas e na redução da taxa de progressão da lesão das articulações em doentes com artrite reumatoide. Após a conclusão das primeiras 104 semanas, 497 doentes foram incluídos numa extensão de fase aberta aos quais foram administrados 40 mg de adalimumab em semanas alternadas até 10 anos.

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

Resposta ACR

A percentagem de doentes tratados com adalimumab que atingiram respostas ACR 20, 50 e 70 foi consistente em todos os estudos AR I, II e III. Na Tabela 9, apresenta-se um resumo dos resultados obtidos com a dose de 40 mg administrada em semanas alternadas.

Tabela 9
Respostas ACR nos ensaios controlados com placebo
(percentagem de doentes)

Resposta	Estudo AR Ia **		Estudo AR IIa **		Estudo AR IIIa **	
	Placebo/ MTXc n=60	Adalimumab/ MTXc n=63	Placebo n=119	Adalimumab n=113	Placebo/ MTXc n=200	Adalimumab/ MTXc n=207
ACR 20						
6 meses	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 meses	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 meses	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 meses	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 meses	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 meses	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^a Estudo AR I na semana 24, Estudo AR II na semana 26 e Estudo AR III nas semanas 24 e 52

^b 40 mg de adalimumab administrados em semanas alternadas

^c MTX = metotrexato

**p < 0,01, adalimumab *versus* placebo

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

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

ACR 70. Dos 207 doentes, 81 doentes continuaram com adalimumab 40 mg, em semanas alternadas, durante 10 anos. Entre estes, 64 doentes (79%) obtiveram uma resposta ACR 20; 56 doentes (69,1%) obtiveram uma resposta ACR 50; e 43 doentes (53,1%) obtiveram uma resposta ACR 70.

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

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

No estudo AR V em doentes com artrite reumatoide precoce não tratados previamente com metotrexato, a associação terapêutica adalimumab e metotrexato originou respostas ACR mais rápidas e significativamente superiores do que metotrexato e adalimumab em monoterapia na semana 52, sendo as respostas mantidas até à semana 104 (ver Tabela 10).

Tabela 10
Respostas ACR no estudo AR V
(percentagem de doentes)

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

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

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

^c valores-p comparativos emparelhados de adalimumab e metotrexato em monoterapia usando o teste de Mann-Whitney U.

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

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

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

Resposta radiológica

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

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

Tabela 11
Alteração Média Radiológica durante 12 meses no Estudo AR III

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

^a Metotrexato

^b Intervalo de confiança de 95% para as diferenças nas alterações das escalas entre metotrexato e adalimumab.

^c Com base em análise estatística

^d Estreitamento do Espaço Articular

No estudo AR V, a lesão estrutural articular foi avaliada radiologicamente e expressa como alteração na Escala Total de Sharp modificada (ver Tabela 12).

Tabela 12
Alteração Média Radiológica durante a semana 52 no Estudo AR V

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

JSN						
-----	--	--	--	--	--	--

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

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

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

Qualidade de vida e função física

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

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

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

Psoríase pediátrica em placas

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

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

Tabela 13: Resultados de eficácia às 16 semanas na psoríase pediátrica em placas

	MTX ^a N=37	Adalimumab 0,8 mg/kg em semanas alternadas N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Limpo/mínimo ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotrexato

^b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

^c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

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

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

Psoríase em placas no adulto

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

O estudo I na Psoríase (REVEAL) avaliou 1212 doentes em três períodos de tratamento. No período A, os doentes receberam placebo ou adalimumab numa dose inicial de 80 mg seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Os doentes que atingiram pelo menos uma resposta PASI 75 (melhoria de pelo menos 75% no PASI em relação à avaliação basal), após 16 semanas de terapêutica, entraram no período B e receberam 40 mg de adalimumab em fase aberta, em semanas alternadas. Os doentes que mantiveram uma resposta \geq PASI 75 na semana 33 e foram originalmente randomizados para uma terapêutica ativa no Período A, foram de novo randomizados no período C para receberem 40 mg de adalimumab em semanas alternadas ou placebo, por um período adicional de 19 semanas. Em todos os grupos de tratamento, a pontuação basal média PASI foi 18,9 e o PGA foi classificado entre “moderada” (53% dos doentes incluídos) a “grave” (41%) a “muito grave” (6%).

O estudo II na Psoríase (CHAMPION) comparou a eficácia e segurança de adalimumab versus metotrexato e placebo em 271 doentes. Os doentes receberam placebo, numa dose inicial de 7,5 mg de MTX com um aumento de dose à semana 12, com uma dose máxima de 25 mg ou uma dose inicial de 80 mg de adalimumab seguida de 40 mg em semanas alternadas (uma semana após a dose inicial), durante 16 semanas. Não existem dados disponíveis sobre a comparação de adalimumab e MTX para além de 16 semanas de terapêutica. Os doentes tratados com MTX que atingiram uma resposta \geq PASI

50 na semana 8 e/ou 12, não receberam mais aumentos de dose. Em todos os grupos de tratamento, a pontuação basal média PASI foi 19,7 e o PGA foi classificado entre “ligeiro” (< 1%) a “moderado” (48%) a “grave” (46%) a “muito grave” (6%).

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

Nos estudos I e II na Psoríase, o objetivo primário foi a percentagem de doentes que atingiram uma resposta PASI 75, desde a avaliação basal, na semana 16 (ver Tabelas 14 e 15).

Tabela 14
Estudo I na Psoríase (REVEAL) - resultados de eficácia às 16 Semanas

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N=814 n (%)
≥PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Limpo/mínimo	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Percentagem de doentes que atingiram uma resposta PASI75 calculada como uma taxa ajustada

^b p<0,001, adalimumab vs. placebo

Tabela 15
Estudo II na Psoríase (CHAMPION) - resultados de eficácia às 16 Semanas

	Placebo N=55 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N=108 n (%)
≥PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: Limpo/mínimo	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p<0,001 adalimumab vs. placebo

^b p<0,001 adalimumab vs. metotrexato

^c p<0,01 adalimumab vs. placebo

^d p<0,05 adalimumab vs. metotrexato

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

Um total de 233 doentes que tiveram uma resposta PASI 75 na semana 16 e semana 33, receberam tratamento contínuo com adalimumab no Estudo I na Psoríase, durante 52 semanas, e continuaram com adalimumab no ensaio de extensão de fase aberta. A taxa de resposta PASI 75 e PGA “limpo” ou “mínimo” nestes doentes foi de 74,7% e 59,0% respetivamente, após um tratamento adicional de 108

semanas em fase aberta (total de 160 semanas). Numa análise em que todos os doentes que abandonaram o estudo, devido a acontecimentos adversos ou por falta de eficácia, ou por escalonamento de dose, foram considerados não-respondedores, as taxas de resposta PASI 75 e PGA "limpo" ou "mínimo" nestes doentes foram de 69,6% e 55,7% respetivamente, após um tratamento adicional de 108 semanas em fase aberta (total de 160 semanas).

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

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

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

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

O estudo IV na Psoríase comparou a eficácia e a segurança de adalimumab *versus* placebo em 217 doentes adultos com psoríase ungueal moderada a grave. Os doentes receberam adalimumab numa dose inicial de 80 mg, seguida de 40 mg em semanas alternadas (uma semana após a dose inicial) ou placebo, durante 26 semanas, seguida de um tratamento em fase aberta com adalimumab durante mais 26 semanas. As avaliações da psoríase ungueal incluíram o Índice de Gravidade Modificada da Psoríase Ungueal (mNAPSI), a Avaliação Global dos Médicos da Psoríase Ungueal (PGA-F) e o Índice de Gravidade da Psoríase Ungueal (NAPSI) (ver Tabela 16). Adalimumab demonstrou um benefício de tratamento em doentes com psoríase ungueal com diferentes graus de envolvimento cutâneo (BSA \geq 10% (60% dos doentes) e BSA < 10% e \geq 5% (40% dos doentes)).

Tabela 16

Tabela 13: Estudo IV na Psoríase resultados de eficácia às 16, 26 e 52 semanas

Objetivo	Semana 16 controlado por Placebo		Semana 26 controlado por Placebo		Semana 52 fase aberta
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N=109	Adalimumab 40 mg em semanas alternadas N=80
\geq mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F limpo/mínimo e \geq 2-	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3

Índice de melhoria (%)					
Alteração percentual na Avaliação Ungueal Total NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0.001, adalimumab vs. placebo

Os doentes tratados com adalimumab revelaram melhorias estatisticamente significativas na semana 26 comparativamente com placebo, avaliadas pelo *Dermatology Life Quality Index* (DLQI).

Hidradenite supurativa no adolescente

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

Doença de Crohn pediátrica

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

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

Na semana 4, os doentes foram randomizados 1:1 com base no seu peso corporal aquando da definição do regime de manutenção da Baixa Dose ou da Dose Padrão, conforme Tabela 17.

Tabela 17
Regime de manutenção

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

Resultados de eficácia

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

Taxas de remissão clínica e de resposta clínica (definida como uma redução na escala PCDAI de pelo menos 15 pontos desde a avaliação basal) são apresentadas na Tabela 18. Taxas de descontinuação de corticosteróides ou imunomoduladores são apresentados na Tabela 19.

Tabela 18
Estudo de DC Pediátrica
resposta e remissão clínica PCDAI

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

*p valor para comparação Dose Padrão *versus* Baixa Dose.

Tabela 19
Estudo de DC Pediátrica
descontinuação de corticosteroides ou imunomoduladores e remissão das fístulas

	Dose padrão 40/20 mg em semanas alternadas	Baixa dose 20/10 mg em semanas alternadas	p valor¹
Descontinuação de corticosteroides	N= 33	N=38	
Semana 26	84,8%	65,8%	0,066
Semana 52	69,7%	60,5%	0,420
Descontinuação de Imunomoduladores²	N=6	N=57	
Semana 52	30,0%	29,8%	0,983
Remissão das fístulas³	N=15	N=21	
Semana 26	46,7%	38,1%	0,608
Semana 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ p valor para comparação Dose Padrão *versus* Baixa Dose.

² terapêutica imunossupressora só pode ser descontinuada durante ou após a semana 26, a critério do investigador, se o doente alcançar o critério de resposta clínica.

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

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

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

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

Doença de Crohn no adulto

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

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

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

As taxas de indução de remissão e de resposta dos estudos DC I e DC II são apresentadas na Tabela 20.

Tabela 20
Indução da remissão e resposta clínica
(Porcentagem de Doentes)

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

Todos os valores-p são comparativos emparelhados entre adalimumab *versus* placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

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

No estudo DC III, na semana 4, 58% (499/854) dos doentes apresentaram resposta clínica e foram avaliados na análise primária. Dos doentes com resposta clínica na semana 4, 48% foram previamente expostos a outros antagonistas-TNF. As taxas de manutenção da remissão e de resposta são apresentadas na Tabela 21. Os resultados de remissão clínica permaneceram relativamente constantes independentemente de uma exposição prévia a antagonistas de TNF.

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

Tabela 21
Manutenção da remissão e resposta clínica
(percentagem de doentes)

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

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

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

^a Dos que receberam corticosteroides no início do estudo

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

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

Qualidade de vida

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

Uveíte Pediátrica

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas num estudo randomizado, controlado, em dupla ocultação, realizado em 90 doentes pediátricos com idade desde os 2 a < 18 anos com uveíte não infecciosa, anterior, associada a artrite idiopática juvenil (AIJ) ativa, que foram refratários durante pelo menos 12 semanas de tratamento com metotrexato. Os doentes receberam placebo ou 20 mg de adalimumab (se < 30 kg) ou 40 mg de adalimumab (se ≥ 30 kg) em semanas alternadas em associação com a dose inicial de metotrexato.

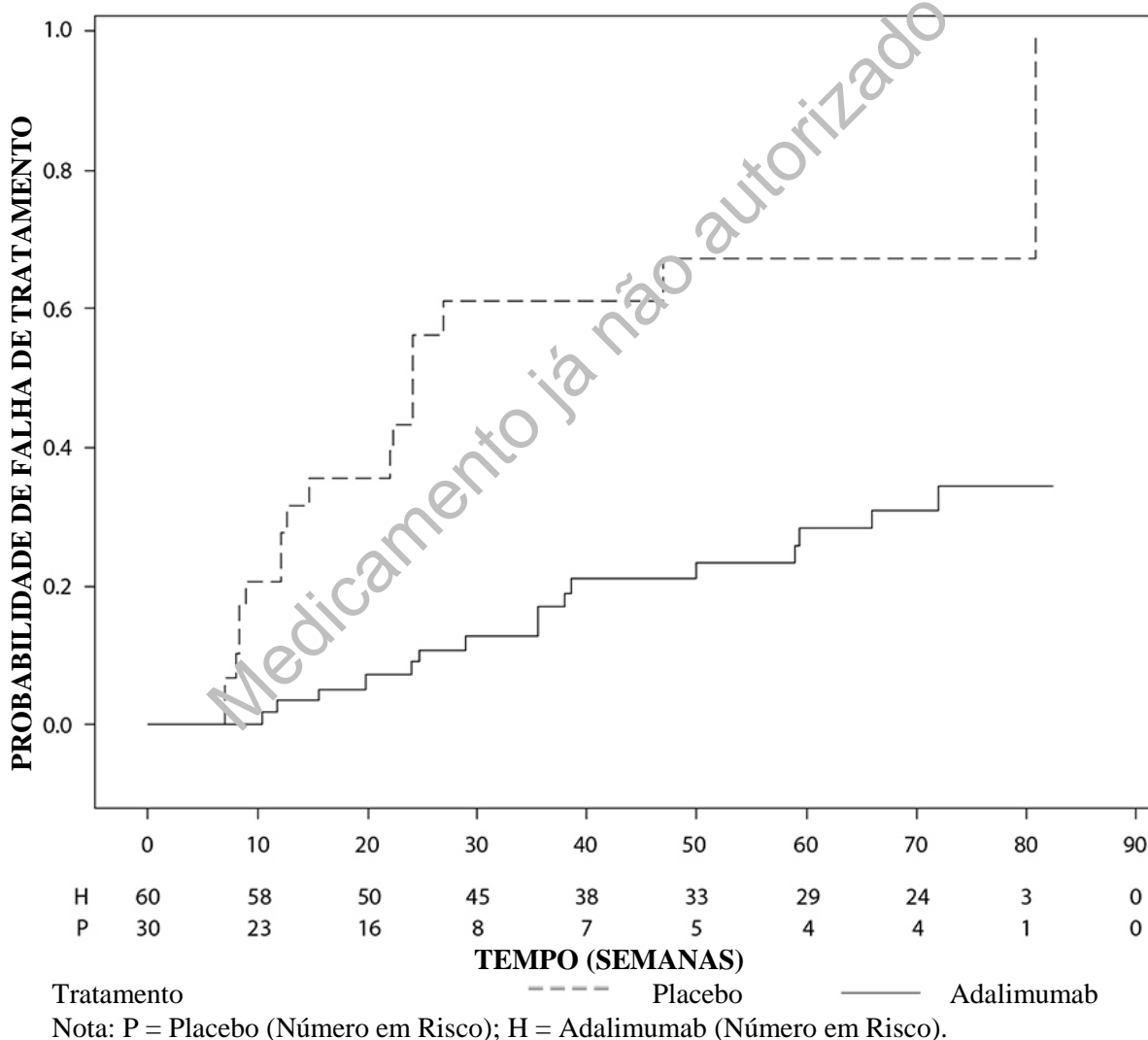
O objetivo primário foi o “tempo até à falha do tratamento”. Os critérios determinantes para a falha de tratamento foram o agravamento ou a ausência de melhoria sustentada da inflamação ocular, melhoria

parcial com desenvolvimento de comorbidades oculares sustentadas ou agravamento das comorbidades oculares, utilização de medicações concomitantes não permitidas e descontinuação do tratamento durante um longo período de tempo.

Resposta clínica

O adalimumab reduziu significativamente o tempo até à falha do tratamento, em comparação com o placebo (ver Figura 1, $P < 0,0001$ do teste logarítmico). O tempo médio até à falha do tratamento foi 24,1 semanas em indivíduos tratados com placebo, enquanto que o tempo médio até à falha do tratamento em indivíduos tratados com adalimumab não foi calculável, uma vez que menos de metade destes indivíduos experimentaram falha do tratamento. Adalimumab reduziu significativamente o risco de falha de tratamento em 75% relativamente ao placebo, conforme demonstrado pela taxa de risco (TR = 0,25 [IC 95%: 0,12; 0,49]).

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier resumindo o tempo até à falha do tratamento no estudo da uveíte pediátrica



Uveíte no Adulto

A segurança e eficácia de adalimumab foram avaliadas em doentes adultos com uveíte não infecciosa intermédia, posterior, e panuveíte, excluindo doentes com uveíte anterior isolada, em dois estudos randomizados, em dupla ocultação, controlados com placebo (UV I e II). Os doentes receberam placebo ou adalimumab numa dose inicial de 80 mg seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma

semana após a dose inicial. Foram permitidas doses concomitantes estáveis de um imunossupressor não biológico.

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

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

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

Resposta clínica

Os resultados de ambos os estudos demonstraram uma redução estatisticamente significativa do risco de falha do tratamento em doentes tratados com adalimumab versus doentes que receberam placebo (Ver Tabela 22). Ambos os estudos demonstraram um efeito precoce e sustentado do adalimumab, na taxa de falha do tratamento versus placebo (ver Figura 2).

Tabela 22
Tempo até à falha do tratamento nos estudos UV I e UV II

Análise do tratamento	N	Falha N (%)	Mediana do tempo até falha do tratamento (meses)	TR^a	IC 95% para TR^a	Valor p^b
Tempo até à falha do tratamento na ou após a semana 6 no estudo UV I						
Análise primária (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Tempo até à falha do tratamento na ou após a semana 2 no estudo UV II						
Análise primária (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

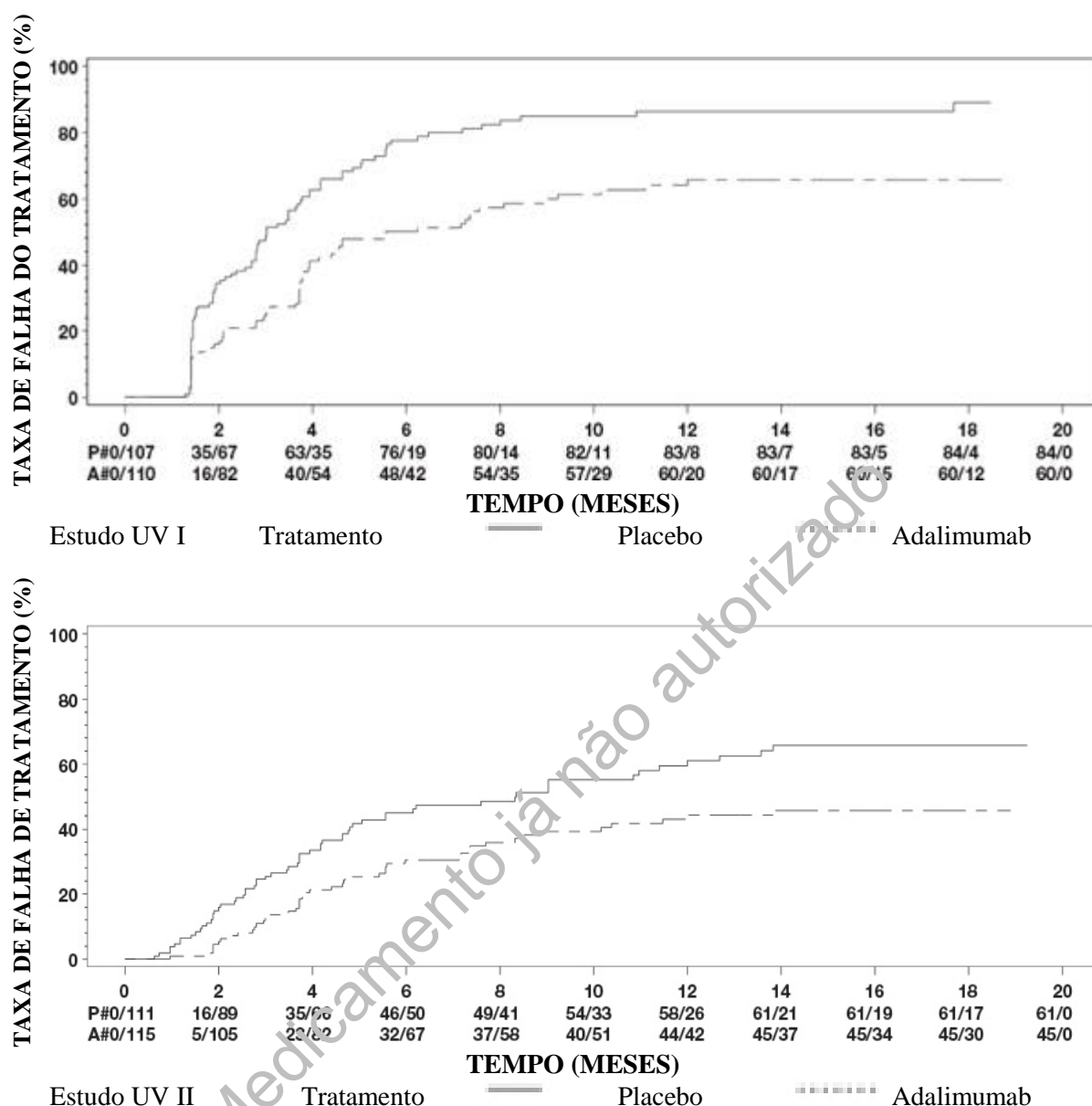
Nota: A falha do tratamento na ou após a semana 6 (estudo UV I), ou à ou após a semana 2 (estudo UV II), foi registado como evento. Os doentes que abandonaram o estudo por outras razões, que não a falha de tratamento, foram criticados no momento dos abandonos.

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

^b 2-lados valor *P* do teste logarítmico.

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

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



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

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

Dos 417 indivíduos incluídos na extensão de fase não-controlada a longo prazo dos estudos UV I e UV II, 46 indivíduos foram considerados inelegíveis (p. ex. desenvolveram complicações secundárias à retinopatia diabética, devido a cirurgia de catarata ou vitrectomia) e foram excluídos da análise de eficácia primária. Dos 371 doentes restantes, 276 doentes avaliáveis atingiram as 78 semanas de tratamento com adalimumab na fase aberta. Com base na abordagem de dados observada, 222 (80,4%) estavam em fase de repouso (sem lesões inflamatórias ativas, grau de células AC $\leq 0,5+$, grau VH $\leq 0,5+$) com uma dose concomitante de esteroides $\leq 7,5$ mg por dia, e 184 (66,7%) estavam em repouso isentos de esteroides. Na semana 78, o BCVA foi melhorado ou mantido (< 5 letras de deterioração) nos olhos em 88,4%. Entre os doentes que descontinuaram o estudo antes da semana

78,11% descontinuaram devido a acontecimentos adversos, e 5% devido a uma resposta terapêutica insuficiente com adalimumab.

Qualidade de vida

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

Imunogenicidade

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

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados de estudos com o medicamento de referência que contém adalimumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica, na colite ulcerosa, ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

Após a administração de 24 mg/m² (até um máximo de 40 mg) por via subcutânea, em semanas alternadas, em doentes com AIJ poliarticular com idade entre os 4 e os 17 anos, as concentrações séricas médias de adalimumab na região de vale da curva no estado estacionário (valores medidos da semana 20 à 48) foram de 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) com adalimumab sem metotrexato concomitante e 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) com metotrexato concomitante.

Em doentes com AIJ poliarticular com 2 anos ou menos de 4 ou com 4 anos de idade e com peso < 15 kg que receberam 24 mg/m² de adalimumab, as concentrações séricas médias de adalimumab na região de vale da curva no estado estacionário foram de 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) com adalimumab sem metotrexato concomitante e 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) com metotrexato concomitante.

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

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

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

4 foi $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ para doentes ≥ 40 kg (160/80 mg) e $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ para doentes < 40 kg (80/40 mg).

Nos doentes que mantiveram a terapêutica randomizada, a média (\pm DP) das concentrações séricas de adalimumab na semana 52 foram de $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ para o grupo Dose Padrão e $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ para o grupo de Baixa Dose. As médias das concentrações mínimas foram mantidas em doentes que continuaram a receber o tratamento com adalimumab, em semanas alternadas, durante 52 semanas. Nos doentes em que a dose foi alterada do regime semanas alternadas para semanal, a média (\pm DP) das concentrações séricas de adalimumab na semana 52 foram $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, semanalmente) e $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, semanalmente).

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

Relação da exposição-resposta na população pediátrica

Com base nos dados obtidos dos ensaios clínicos efetuados em doentes com AIJ (AIJ poliarticular e ARE), foi estabelecida uma relação da exposição-resposta entre as concentrações plasmáticas e a resposta PedACR 50. A concentração plasmática aparente de adalimumab que produz metade da probabilidade máxima de resposta PedACR 50 (EC50) foi de 3 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95%: 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

As relações de exposição-resposta entre a concentração de adalimumab e a eficácia em doentes pediátricos com psoríase em placas crónica foram estabelecidas em PASI 75 e PGA limpo ou mínimo, respetivamente. PASI 75 e PGA limpo ou mínimo aumentaram com o aumento das concentrações de adalimumab, ambas com um EC50 aparentemente idêntico de aproximadamente 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95% 0,4-47,6 e 1,9-10,5, respetivamente).

Adultos

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

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

Em doentes com psoríase em tratamento com adalimumab 40 mg em semanas alternadas, em monoterapia, a concentração da linha média em estado de equilíbrio foi de 5 $\mu\text{g/ml}$.

Em doentes com doença de Crohn, a dose de carga de 80 mg de adalimumab na semana 0 seguida de 40 mg de adalimumab na semana 2 atinge uma concentração sérica de adalimumab de aproximadamente 5,5 $\mu\text{g/ml}$ durante o período de indução. Uma dose de carga de 160 mg de adalimumab na semana 0 seguida de 80 mg de adalimumab na semana 2 alcança uma concentração sérica de adalimumab de aproximadamente 12 $\mu\text{g/ml}$ durante o período de indução. Observaram-se

níveis médios em estado de equilíbrio de aproximadamente 7 µg/ml em doentes com doença de Crohn que receberam uma dose de manutenção de 40 mg de adalimumab em semanas alternadas.

Em doentes adultos com uveíte, a dose de carga de 80 mg de adalimumab na semana 0 seguida de 40 mg de adalimumab em semanas alternadas, com início na semana 1, atinge uma concentração sérica de adalimumab de aproximadamente 8 a 10 µg/ml.

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

Eliminação

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

Compromisso renal e/ou hepático

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Um estudo de toxicidade do desenvolvimento embriofetal/desenvolvimento perinatal, efetuado em macacos *cynomolgus* com doses de 0,36 e 100 mg/kg (9-17 macacos/grupo), não revelou qualquer evidência de lesão fetal resultante do adalimumab. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade nem avaliações de rotina da fertilidade e da toxicidade pós-natal de adalimumab devido à ausência de modelos apropriados para um anticorpo com reatividade cruzada limitada ao TNF em roedores e ao desenvolvimento de anticorpos neutralizadores em roedores.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Kromeya 40mg/0,8 ml solução injetável para uso pediátrico pode ser conservada a temperaturas até um máximo de 25°C, por um período até 14 dias. O frasco para injetáveis deve ser protegido da luz e eliminado se não for utilizado dentro do período de 14 dias.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Kromeya 40 mg/0,8 ml solução injetável para uso pediátrico em frasco para injetáveis para dose única
0,8 ml de solução em frasco para injetáveis (vidro tipo I) com uma rolha de borracha (borracha sintética) selo de alumínio.

Cada caixa contém 1 frasco para injetáveis, 1 seringa esterilizada vazia, 1 agulha esterilizada, 1 adaptador de frasco para injetáveis e 2 compressas embebidas em álcool.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Alemanha

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1357/001

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

Data da primeira autorização: 02 abril 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICÁCIA DO MEDICAMENTO**

Medicamento já não autorizado

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da substância ativa de origem biológica

Merck Serono S.A.
Succursale de Corsier-sur-Vevey
Chemin du Fenil
Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
Suíça

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Áustria

Merck Serono S.p.a.
Via delle Magnolie 15
Loc. frazione Zona Industriale
70026 - Modugno (BA)
Itália

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107c (7) da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICÁCIA DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Cartão de Segurança do Doente (adulto e pediátrico) inclui os seguintes elementos-chave:

- infeções, incluindo tuberculose
- cancro
- doenças do sistema nervoso
- vacinas

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kromea 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia de 0,8 ml contém 40 mg de adalimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, manitol, cloreto de sódio, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

2 seringas pré-cheias

2 compressas embebidas em álcool

6 seringas pré-cheias

6 compressas embebidas em álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea

Apenas para utilização única.

Abrir aqui

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1357/002
EU/1/19/1357/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Kromeya 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Kromeya 40 mg injetável
adalimumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,8 ml

6. OUTROS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kromeya 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma caneta pré-cheia de 0,8 ml contém 40 mg de adalimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, manitol, cloreto de sódio, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

2 canetas pré-cheias

2 compressas embebidas em álcool

6 canetas pré-cheias

6 compressas embebidas em álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea

Apenas para utilização única.

Abrir aqui

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Consulte o folheto informativo para detalhes de conservação alternativa.

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1357/003
EU/1/19/1357/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Kromeya 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Kromeya 40 mg injetável
adalimumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,8 ml

6. OUTROS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kromea 40 mg/0,8 ml solução injetável para uso pediátrico
adalimumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 0,8 ml contém 40 mg de adalimumab

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, manitol, cloreto de sódio, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**Solução injetável**

1 frasco para injetáveis
1 seringa para injetáveis esterilizada
1 agulha esterilizada
1 adaptador de frasco para injetáveis
2 compressas embebidas em álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea
Cada item é apenas para utilização única.

Abrir aqui

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1357/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO A DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kromea 40 mg/0,8 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Kromeya 40 mg/0,8 ml injetável
adalimumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

40 mg/0,8 ml

6. OUTROS

Apenas para utilização única.

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

Kromeya 40 mg solução injetável em seringa pré-cheia adalimumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico vai dar-lhe também um cartão de segurança do doente, que contém informação de segurança importante que precisa conhecer, antes e durante o tratamento com Kromeya. Mantenha o cartão de segurança do doente consigo durante o seu tratamento e nos 4 meses após a sua (ou da sua criança) última injeção de Kromeya.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Kromeya e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Kromeya
3. Como utilizar Kromeya
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Kromeya
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

1. O que é Kromeya e para que é utilizado

Kromeya contém adalimumab como substância ativa, um medicamento que atua no sistema imunitário (defesa) do seu corpo.

Kromeya é usado no tratamento das seguintes doenças inflamatórias:

- artrite reumatoide,
- artrite idiopática juvenil poliarticular,
- artrite relacionada com entesite,
- espondilite anquilosante,
- espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante,
- artrite psoriática,
- psoríase,
- doença de Crohn,
- colite ulcerosa e
- uveíte não infecciosa

A substância ativa de Kromeya, adalimumab, é um anticorpo monoclonal. Os anticorpos monoclonais são proteínas que se ligam a um alvo específico no corpo.

O alvo de adalimumab é uma outra proteína denominada fator de necrose tumoral (TNF α), que está presente em níveis aumentados nas doenças inflamatórias acima mencionadas. Ao ligar-se ao TNF α , Kromeya bloqueia a sua ação e reduz a inflamação destas doenças.

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações.

Kromea é usado no tratamento da artrite reumatoide no adulto. Se tem artrite reumatoide ativa moderada a grave, é possível que tenha sido previamente tratado com outros medicamentos modificadores da doença, como metotrexato. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, ser-lhe-á administrado Kromea para tratar a sua artrite reumatoide.

Kromea pode também ser usado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva sem tratamento prévio com metotrexato.

Kromea pode retardar a lesão da cartilagem e osso das articulações causada pela doença e melhorar a função física.

Kromea é usado habitualmente com metotrexato. Se o médico considerar que metotrexato não é adequado, Kromea pode ser administrado isoladamente.

Artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite

A artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite são doenças inflamatórias das articulações que geralmente aparecem na infância.

Kromea é usado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular em crianças e adolescentes com idade entre os 2 e os 17 anos e artrite relacionada com entesite em crianças e adolescentes com idade entre os 6 e os 17 anos. Os doentes podem ser tratados inicialmente com outros medicamentos modificadores da doença, como por exemplo o metotrexato. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, os doentes receberão Kromea para tratar a sua artrite idiopática juvenil poliarticular ou artrite relacionada com entesite.

Espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante

A espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante são doenças inflamatórias da espinha dorsal.

Kromea é usado em adultos para tratar estas doenças. No caso de sofrer de espondilite anquilosante ou espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante, receberá primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, receberá Kromea para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

Artrite psoriática

A artrite psoriática é uma doença inflamatória das articulações associada a psoríase.

Kromea é usado no tratamento da artrite psoriática em adultos. Kromea pode retardar a lesão da cartilagem e osso das articulações causada pela doença e melhorar a função física.

Psoríase em placas em adultos e crianças

Psoríase em placas é uma doença inflamatória da pele que provoca manchas avermelhadas, secas e com placas na pele, cobertas de escamas prateadas. A psoríase em placas pode também afetar as unhas, causando a sua desintegração, tornando-as espessas e descoladas da base da unha, o que pode ser doloroso. Pensa-se que a psoríase pode ser causada por alterações do sistema imunitário do corpo, que provocam um aumento da produção de células epiteliais.

Kromea é usado no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, em adultos. Kromea também é usado no tratamento da psoríase em placas grave em crianças e adolescentes com idades

entre os 4 e os 17 anos de idade, para os quais os medicamentos aplicados na pele e o tratamento com luz UV não resultaram ou são inadequados.

Doença de Crohn em crianças e adultos

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do intestino.

Kromeya é usado no tratamento da doença de Crohn em adultos e crianças entre os 6 e os 17 anos. No caso de sofrer de doença de Crohn receberá primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, receberá Kromeya para reduzir os sinais e sintomas da sua doença de Crohn.

Colite ulcerosa

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória do intestino grosso.

Kromeya é usado no tratamento da colite ulcerosa em adultos. No caso de sofrer de colite ulcerosa receberá primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, receberá Kromeya para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

Uveíte não infecciosa em adultos e crianças

A uveíte não infecciosa é uma doença inflamatória que afeta diferentes partes do olho.

A inflamação leva a uma diminuição da visão e/ou à presença de moscas volantes no olho (pontos pretos ou linhas finas que se movem através do campo de visão). Kromeya atua através da redução da inflamação.

Kromeya é usado no tratamento da

- uveíte não infecciosa com inflamação, afetando a parte de trás do olho, em adultos
- uveíte não infecciosa, crónica, com inflamação, afetando a parte da frente do olho, em crianças a partir dos 2 anos de idade.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Kromeya

Não utilize Kromeya

- se tem alergia ao adalimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma infeção grave, incluindo tuberculose, sépsis (envenenamento do sangue) ou outras doenças oportunistas (infeções pouco comuns associadas a um sistema imunitário enfraquecido). Deve contactar o seu médico se tiver sintomas de infeção, tais como febre, feridas, sensação de cansaço, problemas dentários (ver “Advertências e precauções”).
- se tem insuficiência cardíaca moderada ou grave. É importante que informe o seu médico se tem ou se teve alterações cardíacas graves (ver “Advertências e precauções”).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Kromeya.

Reação alérgica

- Se tiver reações alérgicas com sintomas, tais como dificuldade em respirar, respiração ofegante, tonturas, inchaço ou pele irritada, interrompa a administração de Kromeya e contacte

imediatamente o seu médico uma vez que, em casos raros, estas reações podem ser potencialmente fatais.

Infeção

- Se tiver uma infeção, incluindo uma infeção crónica ou uma infeção em qualquer parte do seu corpo (por exemplo, úlcera da perna) informe o seu médico antes de iniciar o tratamento com Kromeya. Se tiver quaisquer dúvidas, deve contactar o seu médico.
- Pode contrair mais facilmente infeções enquanto estiver a ser tratado com Kromeya. Este risco pode aumentar se a sua função pulmonar estiver diminuída. Estas infeções podem ser mais graves e incluem tuberculose, infeções causadas por vírus, fungos, parasitas ou bactérias, ou outros organismos infecciosos pouco habituais e sépsis (envenenamento do sangue). Em casos raros, estas infeções podem pôr a vida em risco. Deve informar o seu médico se tiver sintomas, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Kromeya.

Tuberculose (TB)

- Uma vez que foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com adalimumab, o seu médico irá avaliá-lo para despiste de sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar a terapêutica com Kromeya. Esta avaliação irá incluir uma história clínica pormenorizada e exames de despiste (por exemplo, uma radiografia do tórax e um teste de tuberculina). A realização e o resultado destes exames devem ser registados no cartão de segurança do doente. É muito importante que informe o seu médico se já sofreu de tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém com esta doença. A tuberculose pode vir a manifestar-se durante o tratamento, ainda que tenha efetuado tratamento de profilaxia da tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, fraqueza, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico.

Viagens/infeções recorrentes

- Informe o seu médico se residiu ou viajou em regiões nas quais as infeções fúngicas tais como histoplasmoze, coccidioidomicose ou blastomicose são comuns.
- Informe o seu médico se tem antecedentes de infeções recorrentes ou quaisquer outros problemas que aumentem o risco de infeções.

Vírus da Hepatite B

- Informe o seu médico se é um portador do vírus da Hepatite B (HBV), se tem infeção ativa do HBV ou se pensa que pode estar em risco de contrair HBV. O seu médico deve avaliá-lo para determinar se tem HBV. Adalimumab pode reativar a infeção por HBV em pessoas portadoras deste vírus. Em alguns casos raros, especialmente se tomar outros medicamentos que suprimem o sistema imunitário, a reativação da infeção por HBV pode pôr a sua vida em risco.

Idade superior a 65 anos

- Se tem mais de 65 anos pode estar mais suscetível a infeções enquanto estiver a ser tratado com Kromeya. Em conjunto com o seu médico, deve tomar especial atenção a sinais de infeção enquanto estiver a ser tratado com Kromeya. É importante informar o seu médico se tiver sintomas de infeções, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários.

Intervenção cirúrgica ou dentária

- Se vai ser submetido a uma intervenção cirúrgica ou dentária, informe o seu médico que está a tomar Kromeya. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Kromeya.

Doença desmielinizante

- Se sofre ou vier a desenvolver uma doença desmielinizante (doença que afeta a camada isoladora à volta dos nervos, tal como esclerose múltipla), o seu médico irá decidir se pode utilizar ou continuar a utilizar Kromeya. Se tiver sintomas, tais como alterações na visão, fraqueza nos braços ou pernas ou dormência ou formigamento em qualquer parte do corpo, informe imediatamente o seu médico.

Vacinas

- Certas vacinas contêm formas vivas, mas enfraquecidas, de bactérias ou vírus causadores de doenças e não devem ser administradas durante o tratamento com Kromeya no caso de provocarem infeções. Confirme com o seu médico antes de receber qualquer vacina. Recomenda-se que, se possível, as crianças recebam todas as vacinas de acordo com o atual plano de vacinação nacional antes de iniciarem o tratamento com Kromeya. Se recebeu Kromeya durante a gravidez, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção até cerca cinco meses após a última dose que administrou durante a gravidez. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Kromeya durante a sua gravidez, para que estes possam decidir quando pode ser dada qualquer vacina ao seu bebé.

Insuficiência cardíaca

- É importante que informe o seu médico se sofre ou já sofreu de algum problema cardíaco grave. Se sofre de insuficiência cardíaca ligeira e está a ser tratado com Kromeya, o estado da sua insuficiência cardíaca deve ser controlado cuidadosamente pelo seu médico. Caso se verifique desenvolvimento de novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca (por exemplo, falta de ar ou inchaço dos pés), deve contactar o seu médico imediatamente.

Febre, nódos negros, hemorragias ou aspeto pálido

- Em alguns doentes o organismo pode ser incapaz de produzir suficientes células sanguíneas que combatem infeções ou ajudam a parar hemorragias. Caso verifique febre que se mantenha, ou se tiver nódos negros ou perdas de sangue muito facilmente ou se apresentar um aspeto muito pálido, informe imediatamente o seu médico. O seu médico pode decidir suspender o tratamento.

Cancro

- Têm ocorrido, em casos muito raros, certos tipos de cancro em crianças e adultos tratados com adalimumab ou com outros antagonistas-TNF α . Doentes com artrite reumatoide muito grave que tenham doença prolongada podem ter um maior risco médio de aparecimento de linfoma e leucemia (cancros que afetam as células sanguíneas e a medula óssea). Se toma Kromeya o risco de ter linfoma, leucemia, ou outro tipo de cancro pode aumentar. Em raras ocasiões, em doentes tratados com adalimumab, foi notificado um tipo de linfoma pouco frequente e grave. Alguns destes doentes foram também tratados com os medicamentos azatioprina ou mercaptopurina. Diga ao seu médico se está a tomar azatioprina ou mercaptopurina com Kromeya.
- Adicionalmente foram observados casos de neoplasias cutâneas não-melanomas em doentes tratados com adalimumab. Se aparecerem novas áreas de pele danificada durante ou depois do tratamento, ou se existirem marcas ou áreas de lesão existentes cujo aspeto se alterou, informe o seu médico.
- Existem casos de cancros, para além de linfoma, em doentes com um tipo específico de doença pulmonar denominada doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) tratados com outros antagonistas-TNF α . Se tem DPOC, ou se fuma muito, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com um bloqueador-TNF α é apropriado para si.

- Em raras ocasiões, o tratamento com Kromeya pode dar origem a sintomas sugestivos de uma síndrome tipo lúpus. Contacte o seu médico se ocorrerem sintomas tais como inesperada erupção cutânea persistente, febre, dor nas articulações ou cansaço.

Crianças e adolescentes

- Vacinação: se possível, antes de iniciar Kromeya, a sua criança deve ter todas as vacinas atualizadas.
- Não utilizar Kromeya em crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idade inferior a 2 anos.
- Não utilizar a seringa pré-cheia de 40 mg ou a caneta pré-cheia de 40 mg se forem recomendadas doses diferentes de 40 mg.

Outros medicamentos e Kromeya

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Kromeya pode ser utilizado em conjunto com metotrexato ou com certos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (por exemplo, sulfassalazina, hidroxiquina, leflunomida e preparações injetáveis de sais de ouro), corticosteroides ou medicamentos analgésicos, incluindo fármacos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

Não deve tomar Kromeya com medicamentos contendo as substâncias ativas anakinra ou abatacept devido ao risco elevado de infeções graves. A associação de adalimumab, bem como de outros antagonistas-TNF α , com anakinra ou abatacept não é recomendada tendo em conta o possível aumento do risco de infeções, incluindo infeções graves e outras potenciais interações farmacológicas. Se tiver qualquer dúvida, por favor pergunte ao seu médico.

Gravidez e amamentação

Se pensa que pode estar grávida ou se planeia engravidar, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar esta terapêutica.

É aconselhada a evitar engravidar e tem de utilizar um método contraceutivo adequado enquanto utilizar Kromeya e durante pelo menos 5 meses após a última injeção de Kromeya. Se engravidar, deve consultar o seu médico.

Kromeya só deve ser utilizado durante a gravidez se necessário.

De acordo com um estudo na gravidez, não houve risco mais elevado de malformações congénitas quando a mãe recebeu adalimumab durante a gravidez, em comparação com mães com a mesma doença que não receberam adalimumab.

Kromeya pode ser utilizado durante a amamentação.

Se durante a sua gravidez utilizar Kromeya, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Kromeya durante a sua gravidez antes que o seu bebé tome qualquer vacina (para mais informação, ver secção sobre vacinação).

Condução de veículos e utilização de máquinas

Kromeya pode ter uma pequena influência na sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas. Depois de tomar Kromeya pode ter vertigens e alterações da visão.

Kromeya contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,8 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Kromeya

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Kromeya é injetado debaixo da pele (via subcutânea). Doentes que necessitem de uma dose inferior a 40 mg devem utilizar a apresentação em frasco para injetáveis de Kromeya.

As doses recomendadas de Kromeya em cada uma das indicações aprovadas encontram-se na tabela abaixo.

Artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante ou espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante		
Idade ou peso corporal	Qual a dose e com que frequência se deve tomar?	Notas
Adultos	40 mg em semanas alternadas	Na artrite reumatoide, o metotrexato continua a ser utilizado enquanto se usa Kromeya. Se o seu médico considerar que o metotrexato não é adequado, Kromeya pode ser usado isoladamente. Se tem artrite reumatoide e não usar metotrexato conjuntamente com Kromeya, o seu médico pode decidir administrar Kromeya 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas.

Artrite idiopática juvenil poliarticular		
Idade ou peso corporal	Qual a dose e com que frequência se deve tomar?	Notas
Crianças, adolescentes e adultos a partir dos 2 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg	40 mg em semanas alternadas	Não aplicável
Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso igual a 10 kg ou inferior a 30 kg	20 mg em semanas alternadas	Não aplicável

Artrite relacionada com entesite		
Idade ou peso corporal	Qual a dose e com que frequência se deve tomar?	Notas
Crianças, adolescentes e adultos a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg	40 mg em semanas alternadas	Não aplicável
Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso igual a 15 kg ou inferior a 30 kg	20 mg em semanas alternadas	Não aplicável

Psoríase em placas		
Idade ou peso corporal	Qual a dose e com que frequência se deve tomar?	Notas
Adultos	Dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg administrada em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Deve continuar a administrar Kromeia de acordo com as indicações do seu médico.	Se esta dose não funcionar suficientemente bem, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas.
Crianças e adolescentes entre os 4 e os 17 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg	Dose inicial de 40 mg, seguida de 40 mg uma semana após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é de 40 mg em semanas alternadas.	Não aplicável
Crianças e adolescentes entre os 4 e os 17 anos de idade com peso igual a 15 kg ou inferior a 30 kg	Dose inicial de 20 mg, seguida de 20 mg uma semana após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é de 20 mg em semanas alternadas.	Não aplicável

Doença de Crohn		
Idade ou peso corporal	Qual a dose e com que frequência se deve tomar?	Notas
Crianças, adolescentes e adultos a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 40 kg	Dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Nos casos onde é necessária uma resposta mais rápida, o médico pode prescrever uma dose inicial de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é 40 mg em semanas alternadas.	Se esta dose não funcionar suficientemente bem, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas.

Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade com peso inferior a 40 kg	<p>Dose inicial de 40 mg, seguida de 20 mg duas semanas após a dose inicial.</p> <p>Se é necessária uma resposta mais rápida, o seu médico pode prescrever uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial.</p> <p>Depois disso, a dose habitual é 20 mg em semanas alternadas.</p>	Se esta dose não funcionar suficientemente bem, o seu médico pode aumentar a dose para 20 mg por semana.
--	---	--

Colíte ulcerosa		
Idade ou peso corporal	Qual a dose e com que frequência se deve tomar?	Notas
Adultos	<p>Dose inicial de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) duas semanas após a dose inicial.</p> <p>Depois disso, a dose habitual é 40 mg em semanas alternadas.</p>	Se esta dose não funcionar suficientemente bem, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas.

Uveíte não infecciosa		
Idade ou peso corporal	Qual a dose e com que frequência se deve tomar?	Notas
Adultos	<p>Dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial.</p> <p>Deve continuar a administrar Kromeya durante o tempo que lhe foi indicado pelo seu médico.</p>	Pode continuar a utilizar corticosteroides ou outros medicamentos que influenciam o sistema imunitário enquanto usa Kromeya. Kromeya pode ser usado isoladamente.
Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso inferior a 30 kg	20 mg em semanas alternadas	<p>O seu médico pode prescrever uma dose inicial de 40 mg que pode ser administrada uma semana antes do início da dose habitual.</p> <p>Recomenda-se a utilização de Kromeya em associação com o metotrexato.</p>
Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com pelo menos 30 kg	40 mg em semanas alternadas	<p>O seu médico pode prescrever uma dose inicial de 80 mg que pode ser administrada uma semana antes do início da dose habitual.</p> <p>Recomenda-se a utilização de Kromeya em associação com o metotrexato.</p>

Modo e via de administração

Kromeya é administrado por injeção debaixo da pele (via subcutânea).

Instruções pormenorizadas sobre como injetar Kromeya são disponibilizadas na secção 7 “Instruções de utilização”.

Se utilizar mais Kromeya do que deveria

Se injetar acidentalmente Kromeya mais frequentemente do que deve, contacte o seu médico ou farmacêutico e explique que utilizou mais do que devia. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Kromeya

Caso se tenha esquecido de administrar uma injeção, administre a próxima dose de Kromeya logo que se lembrar. Administre a dose seguinte conforme prescrito, como se não tivesse omitido a dose anterior.

Se parar de utilizar Kromeya

A decisão de parar de utilizar Kromeya deve ser avaliada com o seu médico. Os seus sintomas podem voltar após interromper o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A maioria dos efeitos secundários são ligeiros a moderados. No entanto, alguns podem ser graves e requerer tratamento. Podem ocorrer efeitos secundários até 4 meses ou mais após a última injeção de Kromeya.

Procure assistência médica urgente, se tiver algum dos seguintes sinais de reação alérgica ou insuficiência cardíaca:

- erupção cutânea grave, urticária;
- inchaço da face, mãos, pés;
- dificuldades em respirar, em engolir;
- falta de ar durante o esforço ou quando deitado ou inchaço dos pés.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos secundários:

- sinais e sintomas de infeção tais como febre, má disposição, feridas, problemas dentários ou sensação de ardor ao urinar, sensação de fraqueza ou cansaço ou tosse;
- sintomas de problemas neurológicos tais como formigueiro, dormência, visão dupla ou sensação de fraqueza nos braços ou pernas;
- sinais de cancro na pele tais como inchaço ou ferida aberta que não cicatriza;
- sinais ou sintomas sugestivos de alterações sanguíneas tais como febre persistente, nódos negros, hemorragias, palidez.

Os seguintes efeitos secundários têm sido observados com adalimumab.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- reações no local da injeção (incluindo dor, inchaço, vermelhidão ou comichão);

- infecções do trato respiratório (incluindo constipação, nariz a pingar, infecção sinusal, pneumonia);
- dor de cabeça;
- dor abdominal (de barriga);
- náuseas e vômitos;
- erupção cutânea;
- dor nos músculos.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- infecções graves (incluindo envenenamento do sangue e gripe);
- infecções intestinais (incluindo gastroenterite);
- infecções da pele (incluindo celulite e zona);
- infecções dos ouvidos;
- infecções da boca (incluindo infecções dentárias e herpes);
- infecções do sistema reprodutor;
- infecção do trato urinário;
- infecções fúngicas;
- infecções das articulações;
- tumores benignos;
- cancro da pele;
- reações alérgicas (incluindo alergia sazonal);
- desidratação;
- alterações do humor (incluindo depressão);
- ansiedade;
- dificuldade em adormecer;
- alterações neurológicas tais como prurido, comichão ou dormência;
- enxaqueca;
- sintomas da compressão da raiz nervosa (incluindo dor lombar e dor nas pernas);
- alterações da visão;
- inflamação dos olhos;
- inflamação das pálpebras e inchaço dos olhos;
- vertigem (sensação de tontura ou de cabeça às voltas);
- sensação de batimento cardíaco rápido;
- tensão arterial alta;
- vermelhidão;
- hematoma (concentração de sangue fora dos vasos sanguíneos);
- tosse;
- asma;
- dificuldade em respirar;
- hemorragia gastrointestinal;
- dispepsia (indigestão, inchaço, azia);
- doença de refluxo;
- síndrome de sicca (incluindo olhos e boca seca);
- comichão;
- erupção da pele com comichão;
- nódoas negras;
- inflamação da pele (tais como eczema);
- unhas das mãos e dos pés quebradiças;
- aumento de suor;
- perda de cabelo;
- início ou agravamento da psoríase;
- espasmos musculares;
- sangue na urina;
- perturbações renais;

- dor no peito;
- edema (acumulação de fluido no corpo, provocando o inchaço no tecido afetado);
- febre;
- redução nas plaquetas sanguíneas aumentando o risco de hemorragia ou de nódulos negros;
- diminuição na cicatrização.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- infecções pouco habituais (as quais incluem tuberculose e outras infecções) que ocorrem quando a resistência à doença está diminuída;
- infecções neurológicas (incluindo meningite viral);
- infecções oculares;
- infecções bacterianas;
- diverticulite (inflamação e infecção do intestino grosso);
- cancro, incluindo cancro que afeta o sistema linfático (linfoma), melanoma (um tipo de cancro da pele);
- perturbações do sistema imunitário que podem afetar os pulmões, pele e gânglios linfáticos (mais frequentemente como uma condição chamada sarcoidose);
- vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos);
- tremor;
- neuropatia (lesão nos nervos);
- AVC;
- visão dupla;
- perda de audição, zumbido;
- sensação de batimento irregular do coração tal como palpitações;
- problemas no coração que podem causar falta de ar ou inchaço nos tornozelos;
- ataque cardíaco;
- quisto na parede de uma artéria maior, inflamação e coágulo de uma veia, bloqueio de um vaso sanguíneo;
- doenças pulmonares causando falta de ar (incluindo inflamação);
- embolismo pulmonar (bloqueio de uma artéria no pulmão);
- derrame pleural (acumulação anormal de líquido no espaço pleural);
- inflamação do pâncreas que causa dor grave no abdómen e costas;
- dificuldade em engolir;
- edema facial (inchaço);
- inflamação da vesícula, pedra na vesícula;
- fígado gordo (acumulação de gordura nas células do fígado);
- suores noturnos;
- escaras;
- colapso muscular anormal;
- lúpus eritematoso sistémico (uma condição imune incluindo inflamação da pele, coração, pulmão, articulações e outros sistemas de órgãos);
- interrupções de sono;
- impotência;
- inflamações.

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea);
- reação alérgica grave com choque;
- esclerose múltipla;
- alterações neurológicas (tais como inflamação do nervo ótico no olho e síndrome de Guillain-Barré, uma doença que pode causar fraqueza muscular, sensações anormais, formigueiro nos braços e na parte superior do corpo);
- o coração deixa de bombear;
- fibrose pulmonar (cicatrices no pulmão);

- perfuração intestinal (um orifício na parede do intestino);
- hepatite (inflamação do fígado);
- reativação da infecção por hepatite B;
- hepatite autoimune (inflamação do fígado causada pelo próprio sistema imunitário do corpo);
- vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos da pele);
- síndrome de Stevens-Johnson (reação potencialmente fatal com sintomas gripais e erupção cutânea com formação de bolhas);
- edema facial (inchaço) associado com reações alérgicas;
- eritema multiforme (erupção cutânea inflamatória);
- síndrome tipo lúpus;
- angioedema (inchaço localizado da pele);
- reação cutânea liquenoide (erupção na pele vermelho-púrpura com comichão).

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- linfoma hepatoesplênico de linfócitos T (um raro cancro de sangue que muitas vezes é fatal);
- carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro de pele);
- insuficiência hepática;
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção cutânea acompanhada de fraqueza muscular).

Alguns efeitos secundários observados com adalimumab podem não ter sintomas e só podem ser identificados através de análises ao sangue. Estes incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- contagem diminuída dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída dos glóbulos vermelhos;
- aumento dos lípidos no sangue;
- aumento das enzimas hepáticas.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- contagem aumentada dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída das plaquetas;
- aumento de ácido úrico no sangue;
- contagem anormal de sódio no sangue;
- contagem diminuída de cálcio no sangue;
- contagem diminuída de fosfato no sangue;
- nível de açúcar aumentado no sangue;
- valores aumentados de desidrogenase láctica no sangue;
- presença de autoanticorpos no sangue;
- baixo teor de potássio no sangue.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- aumento da bilirrubina (análises de sangue ao fígado).

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- contagem diminuída de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Kromeya

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo/embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2° C – 8° C). Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.

Conservação Alternativa:

Quando necessário (por exemplo, quando está a viajar), uma seringa pré-cheia de Kromeya pode ser conservada até um período máximo de 14 dias à temperatura ambiente (até 25°C) - ter a certeza que o protege da luz.

Uma vez retirada do frigorífico para a temperatura ambiente, a sua seringa pré-cheia **deve ser utilizada dentro de 14 dias ou eliminada**, mesmo que a volte a colocar no frigorífico.

Deve registar a data em que a seringa foi inicialmente retirada do frigorífico, e a data em que deve ser eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Kromeya

- A substância ativa é adalimumab. Cada seringa pré-cheia contém 40 mg de adalimumab em 0,8 ml de solução.
- Os outros componentes são fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, manitol, cloreto de sódio, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Kromeya e conteúdo da embalagem

Kromeya 40 mg solução injetável (injeção) em seringa pré-cheia é fornecido como 0,8 ml de solução estéril, límpida e incolor contendo 40 mg de adalimumab.

Kromeya seringa pré-cheia é fornecido numa seringa de vidro com proteção de agulha e rebordos para os dedos. Cada embalagem contém 2 ou 6 seringas pré-cheias, e 2 ou 6 compressas embebidas em álcool.

Kromeya está disponível em frasco para injetáveis, em seringa pré-cheia e em caneta pré-cheia.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Alemanha

Fabricante

Fresenius Kabi Austria GmbH

Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Áustria

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Itália

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

7. Instruções de utilização

Certifique-se que lê, percebe e segue estas Instruções de Utilização antes de injetar Kromeya. O profissional de saúde deve demonstrar como preparar e injetar Kromeya adequadamente utilizando a seringa pré-cheia antes de a utilizar pela primeira vez. Fale com o seu profissional de saúde se tiver qualquer questão.

Medicamento já não autorizado

7. Instruções de Utilização

Kromeya[®]

Seringa pré-cheia
(adalimumab) para
utilização única para
injeção subcutânea
40 mg



Nota: imagens apenas com fins ilustrativos

Leia com atenção todas estas instruções antes de utilizar a sua Kromeya seringa pré-cheia.

Informação importante

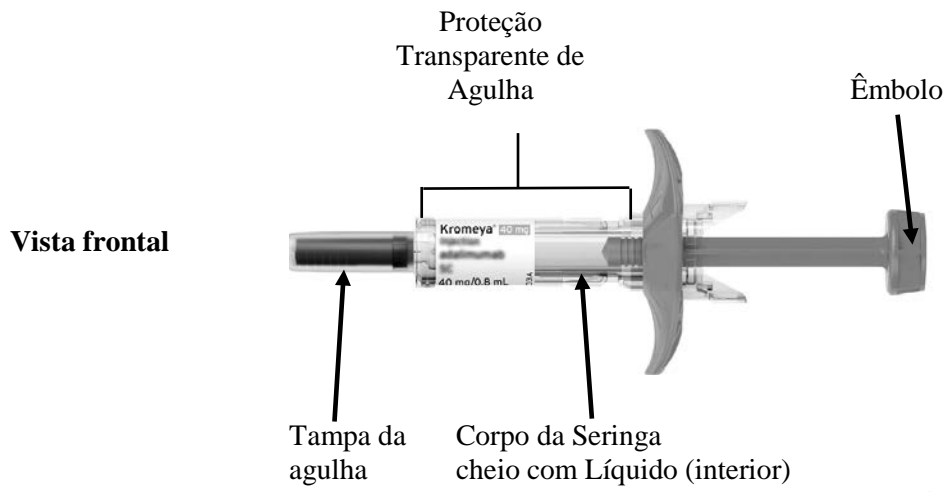
- Utilize apenas Kromeya seringa pré-cheia se o seu profissional de saúde lhe deu formação sobre como utilizar corretamente a seringa pré-cheia.
- Kromeya é uma seringa pré-cheia apenas para utilização única.
- Kromeya seringa pré-cheia tem uma proteção de agulha transparente que cobre a agulha após completar a injeção.
- Não é permitido que crianças com idade inferior a 12 anos se injetem a si próprias e a injeção deve ser dada por um adulto com formação.
- Manter Kromeya seringa pré-cheia e o recipiente para objetos cortantes fora do alcance e da vista das crianças.
- Não agite. Agitar pode danificar a seringa pré-cheia e o medicamento.
- Não utilize Kromeya seringa pré-cheia se o líquido tiver uma aparência turva ou descolorada, ou se contiver partículas ou flocos. O líquido deve ser límpido e incolor.
- Não tente ativar a proteção transparente da agulha antes de injetar.
- Não insira os seus dedos na abertura da proteção transparente da agulha.
- Não utilize uma Kromeya seringa pré-cheia que tenha sido congelada ou deixada à luz direta.
- Não utilize a Kromeya seringa pré-cheia se tiver caído ou se tiver sido esmagada, pois a seringa pré-cheia poderá estar partida mesmo que não veja a quebra.
Em vez disso, utilize uma seringa pré-cheia nova.

Informação de conservação

- Conserve a seringa pré-cheia na sua embalagem de origem para proteger da luz.
- Conserve a seringa pré-cheia no frigorífico entre 2°C a 8°C.
- Se necessário, por exemplo ao viajar, uma seringa pré-cheia pode ser conservada à temperatura ambiente até 14 dias.

Familiarize-se com a sua Kromeia seringa pré-cheia

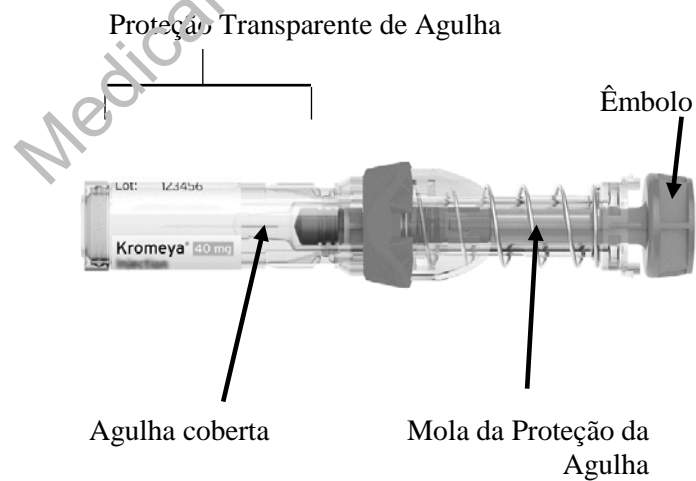
Antes da Utilização



Vista traseira



Após a Utilização



Passo 1 Preparação da sua injeção

Cada caixa de Kromea seringa pré-cheia contém duas ou seis seringas.

1.1 Prepare uma superfície limpa e plana, tal como uma mesa ou uma bancada, numa área bem iluminada.

1.2 Também irá necessitar (Figura A):

- uma compressa embebida em álcool (incluída na caixa)
- uma bola de algodão ou gaze, e
- um recipiente para objetos cortantes.

Abra o seu recipiente para objetos cortantes para que esteja pronto a utilizar.



Figura A

1.3 Retire a caixa do frigorífico (Figura B).

1.4 Verifique o prazo de validade na lateral da caixa (Figura B).

Aviso: Não utilize se o prazo de validade tiver expirado.

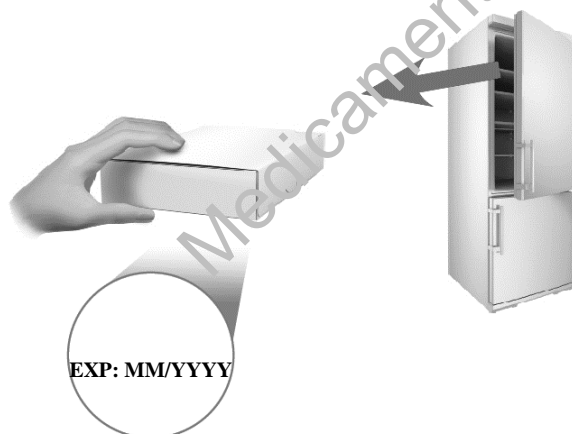


Figura B

1.5 Precaução: Não segure na seringa pelo êmbolo ou pela tampa da agulha. Se o fizer pode danificar a seringa ou ativar a proteção transparente da agulha. Retire uma seringa da caixa de origem:

- colocar dois dedos no meio na proteção transparente da agulha
- puxe a seringa para cima e para fora da embalagem (Figura C).

Coloque sobre uma superfície limpa e plana.

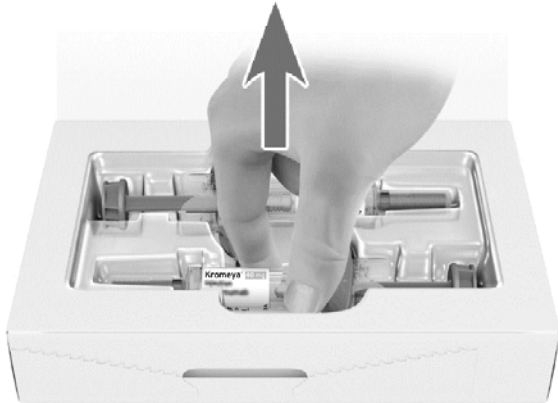


Figura C

1.6 Coloque a(s) seringa(s) remanescente(s), na sua caixa de origem, de novo dentro do frigorífico (Figura D). Consulte a Informação de Conservação para saber como conservar a(s) sua(s) seringa(s) antes da utilização.

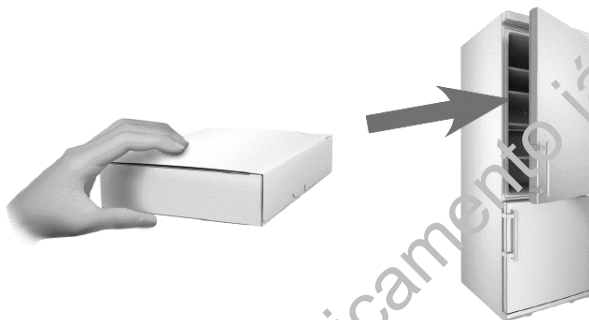


Figura D

1.7 Deixe a seringa à temperatura ambiente durante 30 minutos para permitir que o medicamento aqueça. Injetar o medicamento frio pode ser doloroso (Figura E).



Figura E

Aviso: Não aqueça a seringa de nenhuma outra forma, tal como num micro-ondas, em água quente ou à luz solar direta.

Aviso: Não remova a tampa da agulha enquanto deixa a seringa atingir a temperatura ambiente.

Passo 2 Lavar as suas mãos

2.1 Lave bem as suas mãos com água e sabão (Figure F) e seque-as.

Aviso: As luvas não substituem a necessidade de lavar as mãos.



Figura F

Passo 3 Verificar a seringa pré-cheia

3.1 Verifique a seringa para garantir que:

- A seringa, a proteção transparente da agulha e a tampa da agulha não estão partidas ou danificadas (Figura G).

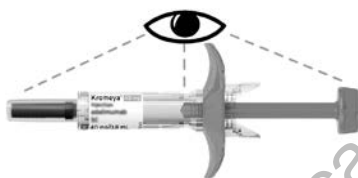


Figura G

- A tampa da agulha está encaixada de forma segura (Figura H).

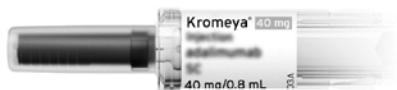


Figura H

- A mola da proteção da agulha não está distendida (Figura I).

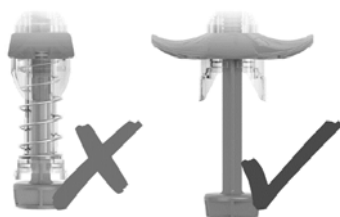


Figura I

Aviso: Não utilize a seringa se mostrar qualquer sinal estar danificada.

Se estiver danificada, deite fora a seringa no recipiente para objetos cortantes e contacte o seu profissional de saúde ou farmacêutico.

3.2 Verifique o líquido para garantir que:

- O líquido é límpido, incolor, e isento de partículas (Figura J).

Aviso: Não utilize a seringa se o líquido contiver partículas, ou se estiver turvo ou descolorado ou contiver flocos.

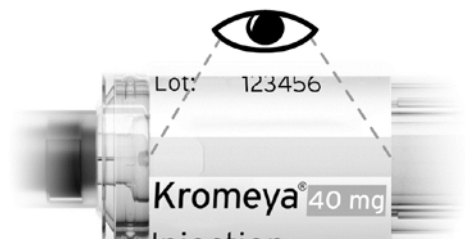


Figura J

3.3 Verifique o rótulo para garantir que:

- O nome na seringa é Kromeya (Figura K).
- O prazo de validade da seringa não expirou (Figura K).



Figura K

Aviso: Não utilize a seringa se:

- O nome na seringa não for Kromeya.
- O prazo de validade da seringa tiver expirado.

Se assim for, deite fora a seringa num recipiente para objetos cortantes e contacte o seu profissional de saúde ou farmacêutico

EXP: MM/AAAA

Passo 4

Escolher o local de injeção

4.1 Escolha um local de injeção (Figura L) no:

- Topo das coxas.
- Abdómen (injete numa área que diste pelo menos 5 centímetros do umbigo).

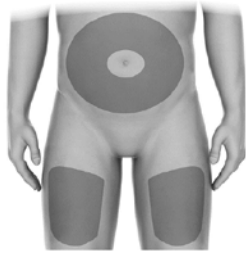


Figura L

4.2 Escolha um local de injeção diferente (que diste pelo menos 2,5 centímetros do local de injeção prévio) de cada vez, para reduzir a vermelhidão, irritação ou outros problemas de pele.

Aviso: Não injete numa área que esteja inflamada (dorida), com hematoma, vermelha, dura, com cicatriz, ou onde tenha estrias.

Aviso: Se tiver psoríase, não injete em quaisquer lesões ou em áreas que estejam vermelhas, espessas, elevadas ou escamosas.

Passo 5 Limpar o local de Injeção

5.1 Limpe a pele do seu local de injeção com uma compressa embebida em álcool. (Figura M)

Aviso: Não sopre ou toque no local de injeção depois da limpeza.



Figura M

Passo 6 Administrar a sua Injeção

6.1 Remova a tampa da agulha

- Segure sempre a agulha pela proteção de agulha transparente.
- Segure a seringa na vertical e puxe a tampa da agulha para fora a direito (Figura N).



Figura N

Poderá ver gotas de líquido na ponta da agulha.

- Deite fora a tampa da agulha.

Aviso: Não toque na agulha.

6.2 Faça uma prega na pele

- Segure na seringa como um lápis
- Com a sua outra mão belisque suavemente a pele (sem apertar) formando uma prega para evitar injetar num músculo (Figura O).

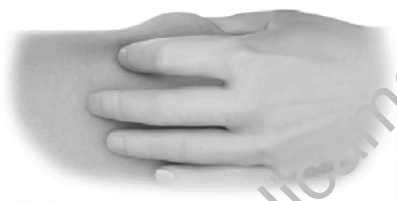


Figura O

6.3 Insira a agulha

- Com um movimento curto e rápido, insira a agulha completamente para dentro da pele num ângulo entre 45° e 90° (Figura P).
- Depois de a agulha estar inserida, liberte a prega da pele.

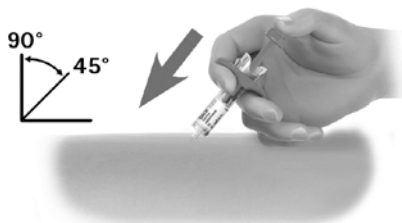


Figura P

6.4 Injete

- Utilize o seu polegar para empurrar lentamente o êmbolo completamente para baixo (Figura Q).



Figura Q

- Dar um empurrão final ao êmbolo para garantir que a dose total foi injetada (Figura R).
- Segure firmemente a seringa sem a mover, no mesmo ângulo (Figura R).

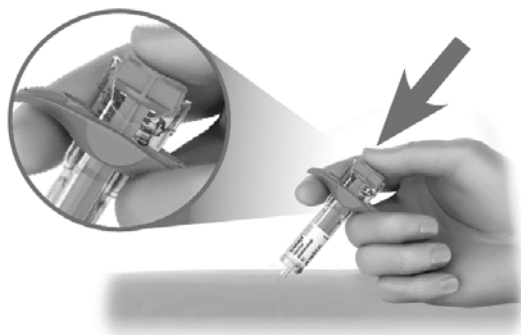


Figura R

Não remova a agulha da pele quando o êmbolo chega ao fim.

Liberte o seu polegar lentamente para cima.

Isto irá permitir que a agulha recolha para dentro da proteção de agulha transparente e que cubra por inteiro a agulha (Figura S).

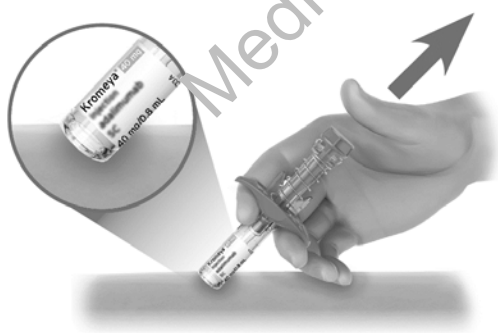


Figura S

Aviso: Contacte o seu profissional de saúde ou farmacêutico se:

- Não injetou a dose total, ou se
- A proteção de agulha transparente não ativou depois da injeção.

Aviso: **Não** reutilize a seringa em caso de injeção parcial.

Não tente a voltar a colocar a tampa na agulha pois pode levar a uma lesão por picada de agulha.

6.5 Se existir sangue ou líquido no local de injeção, pressione gentilmente uma bola de algodão ou uma gaze na pele (Figura T).



Figura T

Passo 7 Eliminar a sua seringa

7.1 Deite fora a sua seringa já usada num recipiente para objetos cortantes logo após a utilização (Figura U).



Figura U

Aviso: Mantenha o seu recipiente para objetos cortantes fora do alcance das crianças.

Aviso: Não deite fora a seringa no seu lixo doméstico.

Se não tiver um recipiente para objetos cortantes, pode utilizar um recipiente doméstico desde que:

- Seja feito de plástico resistente;
- Possa ser fechado com um encaixe justo, uma tampa resistente a punções; que impeça os objetos cortantes de saírem,
- Fique na vertical e seja estável durante a utilização,
- Resistente a fugas e,
- Rotulado adequadamente para alertar dos resíduos perigosos dentro do recipiente.

7.2 Quando o seu recipiente para objetos cortantes estiver quase cheio, deverá seguir as suas orientações locais para a correta eliminação do recipiente para objetos cortantes.

Não recicle o seu recipiente para objetos cortantes.

Passo 8 Registrar a sua Injeção

8.1 Para ajudar a lembrá-lo quando e onde deve aplicar a sua próxima injeção deve manter um registo das datas e dos locais de injeção utilizados nas suas injeções (Figura V).



Figura V

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

Kromeya 40 mg solução injetável em caneta pré-cheia adalimumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico vai dar-lhe também um cartão de segurança do doente, que contém informação de segurança importante que precisa conhecer, antes e durante o tratamento com Kromeya. Mantenha o cartão de segurança do doente consigo durante o seu tratamento e nos 4 meses após a sua (ou da sua criança) última injeção de Kromeya.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Kromeya e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Kromeya
3. Como utilizar Kromeya
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Kromeya
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

1. O que é Kromeya e para que é utilizado

Kromeya contém adalimumab como substância ativa, um medicamento que atua no sistema imunitário (defesa) do seu corpo.

Kromeya é usado no tratamento das seguintes doenças inflamatórias:

- artrite reumatoide,
- artrite idiopática juvenil poliarticular,
- artrite relacionada com entesite,
- espondilite anquilosante,
- espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante,
- artrite psoriática,
- psoríase,
- doença de Crohn,
- colite ulcerosa e
- uveíte não infecciosa

A substância ativa de Kromeya, adalimumab, é um anticorpo monoclonal. Os anticorpos monoclonais são proteínas que se ligam a um alvo específico no corpo.

O alvo de adalimumab é uma outra proteína denominada fator de necrose tumoral (TNF α), que está presente em níveis aumentados nas doenças inflamatórias acima mencionadas. Ao ligar-se ao TNF α , Kromea bloqueia a sua ação e reduz a inflamação destas doenças.

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações.

Kromea é usado no tratamento da artrite reumatoide no adulto. Se tem artrite reumatoide ativa moderada a grave, é possível que tenha sido previamente tratado com outros medicamentos modificadores da doença, como metotrexato. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, ser-lhe-á administrado Kromea para tratar a sua artrite reumatoide.

Kromea pode também ser usado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva sem tratamento prévio com metotrexato.

Kromea pode retardar a lesão da cartilagem e osso das articulações causada pela doença e melhorar a função física.

Kromea é usado habitualmente com metotrexato. Se o médico considerar que metotrexato não é adequado, Kromea pode ser administrado isoladamente.

Artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite

A artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite são doenças inflamatórias das articulações que geralmente aparecem na infância.

Kromea é usado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular em crianças e adolescentes com idade entre os 2 e os 17 anos e artrite relacionada com entesite em crianças e adolescentes com idade entre os 6 e os 17 anos. Os doentes podem ser tratados inicialmente com outros medicamentos modificadores da doença, como por exemplo o metotrexato. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, os doentes receberão Kromea para tratar a sua artrite idiopática juvenil poliarticular ou artrite relacionada com entesite.

Espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante

A espondilite anquilosante e espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante são doenças inflamatórias da espinha dorsal.

Kromea é usado em adultos para tratar estas doenças. No caso de sofrer de espondilite anquilosante ou espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante, receberá primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, receberá Kromea para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

Artrite psoriática

A artrite psoriática é uma doença inflamatória das articulações associada a psoríase.

Kromea é usado no tratamento da artrite psoriática em adultos. Kromea pode retardar a lesão da cartilagem e osso das articulações causada pela doença e melhorar a função física.

Psoríase em placas em adultos e crianças

Psoríase em placas é uma doença inflamatória da pele que provoca manchas avermelhadas, secas e com placas na pele, cobertas de escamas prateadas. A psoríase em placas pode também afetar as unhas, causando a sua desintegração, tornando-as espessas e descoladas da base da unha, o que pode

ser doloroso. Pensa-se que a psoríase pode ser causada por alterações do sistema imunitário do corpo, que provocam um aumento da produção de células epiteliais.

Kromeya é usado no tratamento da psoríase em placas moderada a grave, em adultos. Kromeya também é usado no tratamento da psoríase em placas grave em crianças e adolescentes com idades entre os 4 e os 17 anos de idade, para os quais os medicamentos aplicados na pele e o tratamento com luz UV não resultaram ou são inadequados.

Doença de Crohn em crianças e adultos

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do intestino.

Kromeya é usado no tratamento da doença de Crohn em adultos e crianças entre os 6 e os 17 anos. No caso de sofrer de doença de Crohn receberá primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, receberá Kromeya para reduzir os sinais e sintomas da sua doença de Crohn.

Colite ulcerosa

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória do intestino grosso.

Kromeya é usado no tratamento da colite ulcerosa em adultos. No caso de sofrer de colite ulcerosa receberá primeiro outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, receberá Kromeya para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

Uveíte não infecciosa em adultos e crianças

A uveíte não infecciosa é uma doença inflamatória que afeta diferentes partes do olho.

A inflamação leva a uma diminuição da visão e/ou à presença de moscas volantes no olho (pontos pretos ou linhas finas que se movem através do campo de visão). Kromeya atua através da redução da inflamação.

Kromeya é usado no tratamento da

- uveíte não infecciosa com inflamação, afetando a parte de trás do olho, em adultos
- uveíte não infecciosa, crónica, com inflamação, afetando a parte da frente do olho, em crianças a partir dos 2 anos de idade.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Kromeya

Não utilize Kromeya

- se tem alergia ao adalimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma infeção grave, incluindo tuberculose, sépsis (envenenamento do sangue) ou outras doenças oportunistas (infeções pouco comuns associadas a um sistema imunitário enfraquecido). Deve contactar o seu médico se tiver sintomas de infeção, tais como febre, feridas, sensação de cansaço, problemas dentários (ver “Advertências e precauções”).
- se tem insuficiência cardíaca moderada ou grave. É importante que informe o seu médico se tem ou se teve alterações cardíacas graves (ver “Advertências e precauções”).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Kromeya.

Reação alérgica

- Se tiver reações alérgicas com sintomas, tais como dificuldade em respirar, respiração ofegante, tonturas, inchaço ou pele irritada, interrompa a administração de Kromeya e contacte imediatamente o seu médico uma vez que, em casos raros, estas reações podem ser potencialmente fatais.

Infeção

- Se tiver uma infeção, incluindo uma infeção crónica ou uma infeção em qualquer parte do seu corpo (por exemplo, úlcera da perna) informe o seu médico antes de iniciar o tratamento com Kromeya. Se tiver quaisquer dúvidas, deve contactar o seu médico.
- Pode contrair mais facilmente infeções enquanto estiver a ser tratado com Kromeya. Este risco pode aumentar se a sua função pulmonar estiver diminuída. Estas infeções podem ser mais graves e incluem tuberculose, infeções causadas por vírus, fungos, parasitas ou bactérias, ou outros organismos infecciosos pouco habituais e sépsis (envenenamento do sangue). Em casos raros, estas infeções podem pôr a vida em risco. Deve informar o seu médico se tiver sintomas, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Kromeya.

Tuberculose (TB)

- Uma vez que foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com adalimumab, o seu médico irá avaliá-lo para despiste de sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar a terapêutica com Kromeya. Esta avaliação irá incluir uma história clínica pormenorizada e exames de despiste (por exemplo, uma radiografia do tórax e um teste de tuberculina). A realização e o resultado destes exames devem ser registados no cartão de segurança do doente. É muito importante que informe o seu médico se já sofreu de tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém com esta doença. A tuberculose pode vir a manifestar-se durante o tratamento, ainda que tenha efetuado tratamento de profilaxia da tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, fraqueza, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico.

Viagens/infeções recorrentes

- Informe o seu médico se residiu ou viajou em regiões nas quais as infeções fúngicas tais como histoplasmoze, coccidioidomicose ou blastomicose são comuns.
- Informe o seu médico se tem antecedentes de infeções recorrentes ou quaisquer outros problemas que aumentem o risco de infeções.

Vírus da Hepatite B

- Informe o seu médico se é um portador do vírus da Hepatite B (HBV), se tem infeção ativa do HBV ou se pensa que pode estar em risco de contrair HBV. O seu médico deve avaliá-lo para determinar se tem HBV. Adalimumab pode reativar a infeção por HBV em pessoas portadoras deste vírus. Em alguns casos raros, especialmente se tomar outros medicamentos que suprimem o sistema imunitário, a reativação da infeção por HBV pode pôr a sua vida em risco.

Idade superior a 65 anos

- Se tem mais de 65 anos pode estar mais suscetível a infeções enquanto estiver a ser tratado com Kromeya. Em conjunto com o seu médico, deve tomar especial atenção a sinais de infeção enquanto estiver a ser tratado com Kromeya. É importante informar o seu médico se tiver sintomas de infeções, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários.

Intervenção cirúrgica ou dentária

- Se vai ser submetido a uma intervenção cirúrgica ou dentária, informe o seu médico que está a tomar Kromeya. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Kromeya.

Doença desmielinizante

- Se sofre ou vier a desenvolver uma doença desmielinizante (doença que afeta a camada isoladora à volta dos nervos, tal como esclerose múltipla), o seu médico irá decidir se pode utilizar ou continuar a utilizar Kromeya. Se tiver sintomas, tais como alterações na visão, fraqueza nos braços ou pernas ou dormência ou formigueiro em qualquer parte do corpo, informe imediatamente o seu médico.

Vacinas

- Certas vacinas contêm formas vivas, mas enfraquecidas, de bactérias ou vírus causadores de doenças e não devem ser administradas durante o tratamento com Kromeya no caso de provocarem infeções. Confirme com o seu médico antes de receber qualquer vacina. Recomenda-se que, se possível, as crianças recebam todas as vacinas de acordo com o atual plano de vacinação nacional antes de iniciarem o tratamento com Kromeya. Se recebeu Kromeya durante a gravidez, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção até cerca cinco meses após a última dose que administrou durante a gravidez. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Kromeya durante a sua gravidez, para que estes possam decidir quando pode ser dada qualquer vacina ao seu bebé.

Insuficiência cardíaca

- É importante que informe o seu médico se sofre ou já sofreu de algum problema cardíaco grave. Se sofre de insuficiência cardíaca ligeira e está a ser tratado com Kromeya, o estado da sua insuficiência cardíaca deve ser controlado cuidadosamente pelo seu médico. Caso se verifique desenvolvimento de novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca (por exemplo, falta de ar ou inchaço dos pés), deve contactar o seu médico imediatamente.

Febre, nódoas negras, hemorragias ou aspeto pálido

- Em alguns doentes o organismo pode ser incapaz de produzir suficientes células sanguíneas que combatem infeções ou ajudem a parar hemorragias. Caso verifique febre que se mantenha, ou se tiver nódoas negras ou perdas de sangue muito facilmente ou se apresentar um aspeto muito pálido, informe imediatamente o seu médico. O seu médico pode decidir suspender o tratamento.

Cancro

- Têm ocorrido, em casos muito raros, certos tipos de cancro em crianças e adultos tratados com adalimumab ou com outros antagonistas-TNF α . Doentes com artrite reumatoide muito grave que tenham doença prolongada podem ter um maior risco médio de aparecimento de linfoma e leucemia (cancros que afetam as células sanguíneas e a medula óssea). Se toma Kromeya o risco de ter linfoma, leucemia, ou outro tipo de cancro pode aumentar. Em raras ocasiões, em doentes tratados com adalimumab, foi notificado um tipo de linfoma pouco frequente e grave. Alguns destes doentes foram também tratados com os medicamentos azatioprina ou mercaptopurina. Diga ao seu médico se está a tomar azatioprina ou mercaptopurina com Kromeya.
- Adicionalmente foram observados casos de neoplasias cutâneas não-melanomas em doentes tratados com adalimumab. Se aparecerem novas áreas de pele danificada durante ou depois do tratamento, ou se existirem marcas ou áreas de lesão existentes cujo aspeto se alterou, informe o seu médico.

- Existem casos de cancros, para além de linfoma, em doentes com um tipo específico de doença pulmonar denominada doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) tratados com outros antagonistas-TNF α . Se tem DPOC, ou se fuma muito, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com um bloqueador-TNF α é apropriado para si.
- Em raras ocasiões, o tratamento com Kromeya pode dar origem a sintomas sugestivos de uma síndrome tipo lúpus. Contacte o seu médico se ocorrerem sintomas tais como inesperada erupção cutânea persistente, febre, dor nas articulações ou cansaço.

Crianças e adolescentes

- Vacinação: se possível, antes de iniciar Kromeya, a sua criança deve ter todas as vacinas atualizadas.
- Não utilizar Kromeya em crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular, com idade inferior a 2 anos.
- Não utilizar a seringa pré-cheia de 40 mg ou a caneta pré-cheia de 40 mg se forem recomendadas doses diferentes de 40 mg.

Outros medicamentos e Kromeya

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Kromeya pode ser utilizado em conjunto com metotrexato ou com certos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (por exemplo, sulfassalazina, hidroxicloroquina, leflunomida e preparações injetáveis de sais de ouro), corticosteroides ou medicamentos analgésicos, incluindo fármacos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

Não deve tomar Kromeya com medicamentos contendo as substâncias ativas anakinra ou abatacept devido ao risco elevado de infeções graves. A associação de adalimumab, bem como de outros antagonistas-TNF α , com anakinra ou abatacept não é recomendada tendo em conta o possível aumento do risco de infeções, incluindo infeções graves e outras potenciais interações farmacológicas. Se tiver qualquer dúvida, por favor pergunte ao seu médico.

Gravidez e amamentação

Se pensa que pode estar grávida ou se planeia engravidar, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar esta terapêutica.

É aconselhada a evitar engravidar e tem de utilizar um método contraceptivo adequado enquanto utilizar Kromeya e durante pelo menos 5 meses após a última injeção de Kromeya. Se engravidar, deve consultar o seu médico.

Kromeya só deve ser utilizado durante a gravidez se necessário.

De acordo com um estudo na gravidez, não houve risco mais elevado de malformações congénitas quando a mãe recebeu adalimumab durante a gravidez, em comparação com mães com a mesma doença que não receberam adalimumab.

Kromeya pode ser utilizado durante a amamentação.

Se durante a sua gravidez utilizar Kromeya, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Kromeya durante a sua gravidez antes que o seu bebé tome qualquer vacina (para mais informação, ver secção sobre vacinação).

Condução de veículos e utilização de máquinas

Kromeya pode ter uma pequena influência na sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas. Depois de tomar Kromeya pode ter vertigens e alterações da visão.

Kromeya contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,8 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Kromeya

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Kromeya é injetado debaixo da pele (via subcutânea). Doentes que necessitem de uma dose inferior a 40 mg devem utilizar a apresentação em frasco para injetáveis de Kromeya.

As doses recomendadas de Kromeya em cada uma das indicações aprovadas encontram-se na tabela abaixo.

Artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante ou espondilartrite axial sem evidência radiográfica de espondilite anquilosante		
Idade ou peso corporal	Qual a dose e com que frequência se deve tomar?	Notas
Adultos	40 mg em semanas alternadas	Na artrite reumatoide, o metotrexato continua a ser utilizado enquanto se usa Kromeya. Se o seu médico considerar que o metotrexato não é adequado, Kromeya pode ser usado isoladamente. Se tem artrite reumatoide e não usar metotrexato conjuntamente com Kromeya, o seu médico pode decidir administrar Kromeya 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas.

Artrite idiopática juvenil poliarticular		
Idade ou peso corporal	Qual a dose e com que frequência se deve tomar?	Notas
Crianças, adolescentes e adultos a partir dos 2 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg	40 mg em semanas alternadas	Não aplicável
Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso igual a 10 kg ou inferior a 30 kg	20 mg em semanas alternadas	Não aplicável

Artrite relacionada com entesite		
Idade ou peso corporal	Qual a dose e com que frequência se deve tomar?	Notas
Crianças, adolescentes e adultos a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg	40 mg em semanas alternadas	Não aplicável
Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso igual a 15 kg ou inferior a 30 kg	20 mg em semanas alternadas	Não aplicável

Psoríase em placas		
Idade ou peso corporal	Qual a dose e com que frequência se deve tomar?	Notas
Adultos	Dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg administrada em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Deve continuar a administrar Kromeia de acordo com as indicações do seu médico.	Se esta dose não funcionar suficientemente bem, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas.
Crianças e adolescentes entre os 4 e os 17 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg	Dose inicial de 40 mg, seguida de 40 mg uma semana após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é de 40 mg em semanas alternadas.	Não aplicável
Crianças e adolescentes entre os 4 e os 17 anos de idade com peso igual a 15 kg ou inferior a 30 kg	Dose inicial de 20 mg, seguida de 20 mg uma semana após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é de 20 mg em semanas alternadas.	Não aplicável

Doença de Crohn		
Idade ou peso corporal	Qual a dose e com que frequência se deve tomar?	Notas
Crianças, adolescentes e adultos a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 40 kg	Dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Nos casos onde é necessária uma resposta mais rápida, o médico pode prescrever uma dose inicial de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) duas semanas após a dose inicial.	Se esta dose não funcionar suficientemente bem, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas.

	Depois disso, a dose habitual é 40 mg em semanas alternadas.	
Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade com peso inferior a 40 kg	Dose inicial de 40 mg, seguida de 20 mg duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o seu médico pode prescrever uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é 20 mg em semanas alternadas.	Se esta dose não funcionar suficientemente bem, o seu médico pode aumentar a dose para 20 mg por semana.

Colite ulcerosa		
Idade ou peso corporal	Qual a dose e com que frequência se deve tomar?	Notas
Adultos	Dose inicial de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é 40 mg em semanas alternadas.	Se esta dose não funcionar suficientemente bem, o seu médico pode aumentar a dose para 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas.

Uveíte não infecciosa		
Idade ou peso corporal	Qual a dose e com que frequência se deve tomar?	Notas
Adultos	Dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Deve continuar a administrar Kromeya durante o tempo que lhe foi indicado pelo seu médico.	Pode continuar a utilizar corticosteroides ou outros medicamentos que influenciam o sistema imunitário enquanto usa Kromeya. Kromeya pode ser usado isoladamente.
Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso inferior a 30 kg	20 mg em semanas alternadas	O seu médico pode prescrever uma dose inicial de 40 mg que pode ser administrada uma semana antes do início da dose habitual. Recomenda-se a utilização de Kromeya em associação com o metotrexato.
Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com pelo menos 30 kg	40 mg em semanas alternadas	O seu médico pode prescrever uma dose inicial de 80 mg que pode ser administrada uma semana antes do início da dose habitual.

		Recomenda-se a utilização de Kromea em associação com o metotrexato.
--	--	--

Modo e via de administração

Kromea é administrado por injeção debaixo da pele (via subcutânea).

Instruções pormenorizadas sobre como injetar Kromea são disponibilizadas na secção 7 “Instruções de utilização”.

Se utilizar mais Kromea do que deveria

Se injetar acidentalmente Kromea mais frequentemente do que deve, contacte o seu médico ou farmacêutico e explique que utilizou mais do que devia. Leve sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Kromea

Caso se tenha esquecido de administrar uma injeção, administre a próxima dose de Kromea logo que se lembrar. Administre a dose seguinte conforme prescrito, como se não tivesse omitido a dose anterior.

Se parar de utilizar Kromea

A decisão de parar de utilizar Kromea deve ser avaliada com o seu médico. Os seus sintomas podem voltar após interromper o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A maioria dos efeitos secundários são ligeiros a moderados. No entanto, alguns podem ser graves e requerer tratamento. Podem ocorrer efeitos secundários até 4 meses ou mais após a última injeção de Kromea.

Procure assistência médica urgente, se tiver algum dos seguintes sinais de reação alérgica ou insuficiência cardíaca:

- erupção cutânea grave, urticária;
- inchaço da face, mãos, pés;
- dificuldades em respirar, em engolir;
- falta de ar durante o esforço ou quando deitado ou inchaço dos pés.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos secundários:

- sinais e sintomas de infeção tais como febre, má disposição, feridas, problemas dentários ou sensação de ardor ao urinar, sensação de fraqueza ou cansaço ou tosse;
- sintomas de problemas neurológicos tais como formigueiro, dormência, visão dupla ou sensação de fraqueza nos braços ou pernas;
- sinais de cancro na pele tais como inchaço ou ferida aberta que não cicatriza;
- sinais ou sintomas sugestivos de alterações sanguíneas tais como febre persistente, nódos negros, hemorragias, palidez.

Os seguintes efeitos secundários têm sido observados com adalimumab.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- reações no local da injeção (incluindo dor, inchaço, vermelhidão ou comichão);
- infecções do trato respiratório (incluindo constipação, nariz a pingar, infecção sinusal, pneumonia);
- dor de cabeça;
- dor abdominal (de barriga);
- náuseas e vômitos;
- erupção cutânea;
- dor nos músculos.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- infecções graves (incluindo envenenamento do sangue e gripe);
- infecções intestinais (incluindo gastroenterite);
- infecções da pele (incluindo celulite e zona);
- infecções dos ouvidos;
- infecções da boca (incluindo infecções dentárias e herpes);
- infecções do sistema reprodutor;
- infecção do trato urinário;
- infecções fúngicas;
- infecções das articulações;
- tumores benignos;
- cancro da pele;
- reações alérgicas (incluindo alergia sazonal);
- desidratação;
- alterações do humor (incluindo depressão);
- ansiedade;
- dificuldade em adormecer;
- alterações neurológicas tais como prurido, comichão ou dormência;
- enxaqueca;
- sintomas da compressão da raiz nervosa (incluindo dor lombar e dor nas pernas);
- alterações da visão;
- inflamação dos olhos;
- inflamação das pálpebras e inchaço dos olhos;
- vertigem (sensação de tontura ou de cabeça às voltas);
- sensação de batimento cardíaco rápido;
- tensão arterial alta;
- vermelhidão;
- hematoma (concentração de sangue fora dos vasos sanguíneos);
- tosse;
- asma;
- dificuldade em respirar;
- hemorragia gastrointestinal;
- dispepsia (indigestão, inchaço, azia);
- doença de refluxo;
- síndrome de sicca (incluindo olhos e boca seca);
- comichão;
- erupção da pele com comichão;
- nódoas negras;
- inflamação da pele (tais como eczema);
- unhas das mãos e dos pés quebradiças;
- aumento de suor;
- perda de cabelo;
- início ou agravamento da psoríase;
- espasmos musculares;

- sangue na urina;
- perturbações renais;
- dor no peito;
- edema (acumulação de fluido no corpo, provocando o inchaço no tecido afetado);
- febre;
- redução nas plaquetas sanguíneas aumentando o risco de hemorragia ou de nódos negros;
- diminuição na cicatrização.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- infeções pouco habituais (as quais incluem tuberculose e outras infeções) que ocorrem quando a resistência à doença está diminuída;
- infeções neurológicas (incluindo meningite viral);
- infeções oculares;
- infeções bacterianas;
- diverticulite (inflamação e infeção do intestino grosso);
- cancro, incluindo cancro que afeta o sistema linfático (linfoma), melanoma (um tipo de cancro da pele);
- perturbações do sistema imunitário que podem afetar os pulmões, pele e gânglios linfáticos (mais frequentemente como uma condição chamada sarcoidose);
- vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos);
- tremor;
- neuropatia (lesão nos nervos);
- AVC;
- visão dupla;
- perda de audição, zumbido;
- sensação de batimento irregular do coração tal como palpitações;
- problemas no coração que podem causar falta de ar ou inchaço nos tornozelos;
- ataque cardíaco;
- quisto na parede de uma artéria maior, inflamação e coágulo de uma veia, bloqueio de um vaso sanguíneo;
- doenças pulmonares causando falta de ar (incluindo inflamação);
- embolismo pulmonar (bloqueio de uma artéria no pulmão);
- derrame pleural (acumulação anormal de líquido no espaço pleural);
- inflamação do pâncreas que causa dor grave no abdómen e costas;
- dificuldade em engolir;
- edema facial (inchaço);
- inflamação da vesícula, pedra na vesícula;
- fígado gordo (acumulação de gordura nas células do fígado);
- suores noturnos;
- escaras;
- colapso muscular anormal;
- lúpus eritematoso sistémico (uma condição imune incluindo inflamação da pele, coração, pulmão, articulações e outros sistemas de órgãos);
- interrupções de sono;
- impotência;
- inflamações.

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea);
- reação alérgica grave com choque;
- esclerose múltipla;
- alterações neurológicas (tais como inflamação do nervo ótico no olho e síndrome de Guillain-Barré, uma doença que pode causar fraqueza muscular, sensações anormais, formigueiro nos braços e na parte superior do corpo);

- o coração deixa de bombear;
- fibrose pulmonar (cicatrizes no pulmão);
- perfuração intestinal (um orifício na parede do intestino);
- hepatite (inflamação do fígado);
- reativação da infecção por hepatite B;
- hepatite autoimune (inflamação do fígado causada pelo próprio sistema imunitário do corpo);
- vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos da pele);
- síndrome de Stevens-Johnson (reação potencialmente fatal com sintomas gripais e erupção cutânea com formação de bolhas);
- edema facial (inchaço) associado com reações alérgicas;
- eritema multiforme (erupção cutânea inflamatória);
- síndrome tipo lúpus;
- angioedema (inchaço localizado da pele);
- reação cutânea liquenoide (erupção na pele vermelho-púrpura com comichão).

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- linfoma hepatoesplênico de linfócitos T (um raro cancro de sangue que muitas vezes é fatal);
- carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro de pele);
- insuficiência hepática;
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção cutânea acompanhada de fraqueza muscular).

Alguns efeitos secundários observados com adalimumab podem não ter sintomas e só podem ser identificados através de análises ao sangue. Estes incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- contagem diminuída dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída dos glóbulos vermelhos;
- aumento dos lípidos no sangue;
- aumento das enzimas hepáticas.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- contagem aumentada dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída das plaquetas;
- aumento de ácido úrico no sangue;
- contagem anormal de sódio no sangue;
- contagem diminuída de cálcio no sangue;
- contagem diminuída de fosfato no sangue;
- nível de açúcar aumentado no sangue;
- valores aumentados de desidrogenase láctica no sangue;
- presença de autoanticorpos no sangue;
- baixo teor de potássio no sangue.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- aumento da bilirrubina (análises de sangue ao fígado).

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- contagem diminuída de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Kromeya

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo/embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2° C – 8° C). Não congelar.

Manter a caneta pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.

Conservação Alternativa:

Quando necessário (por exemplo, quando está a viajar), uma caneta pré-cheia de Kromeya pode ser conservada até um período máximo de 14 dias à temperatura ambiente (até 25°C) - ter a certeza que o protege da luz.

Uma vez retirada do frigorífico para a temperatura ambiente, a sua caneta pré-cheia **deve ser utilizada dentro de 14 dias ou eliminada**, mesmo que a volte a colocar no frigorífico.

Deve registar a data em que a caneta foi inicialmente retirada do frigorífico, e a data em que deve ser eliminada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Kromeya

- A substância ativa é adalimumab. Cada caneta pré-cheia contém 40 mg de adalimumab em 0,8 ml de solução.
- Os outros componentes são fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, manitol, cloreto de sódio, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Kromeya e conteúdo da embalagem

Kromeya 40 mg solução injetável (injeção) em caneta pré-cheia é fornecido como 0,8 ml de solução estéril, límpida e incolor contendo 40 mg de adalimumab.

Kromeya caneta pré-cheia contém uma seringa pré-cheia com Kromeya. Cada embalagem contém 2 ou 6 canetas pré-cheias com 2 ou 6 compressas embebidas em álcool.

Kromeya está disponível em frasco para injetáveis, em seringa pré-cheia e em caneta pré-cheia.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Alemanha

Fabricante

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Áustria

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Itália

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

7. Instruções de utilização

Certifique-se que lê, percebe e segue estas Instruções de Utilização antes de injetar Kromeya. O profissional de saúde deve demonstrar como preparar e injetar Kromeya adequadamente utilizando a caneta pré-cheia antes de a utilizar pela primeira vez. Fale com o seu profissional de saúde se tiver qualquer questão.

Medicamento já não autorizado

7. Instruções de Utilização

Kromeya[®]

Caneta pré-cheia
(adalimumab) para
utilização única para
injeção subcutânea
40 mg



Nota: imagens apenas para fins ilustrativos.

Leia com atenção todas estas instruções antes de utilizar a sua Kromeya caneta pré-cheia.

Informação importante

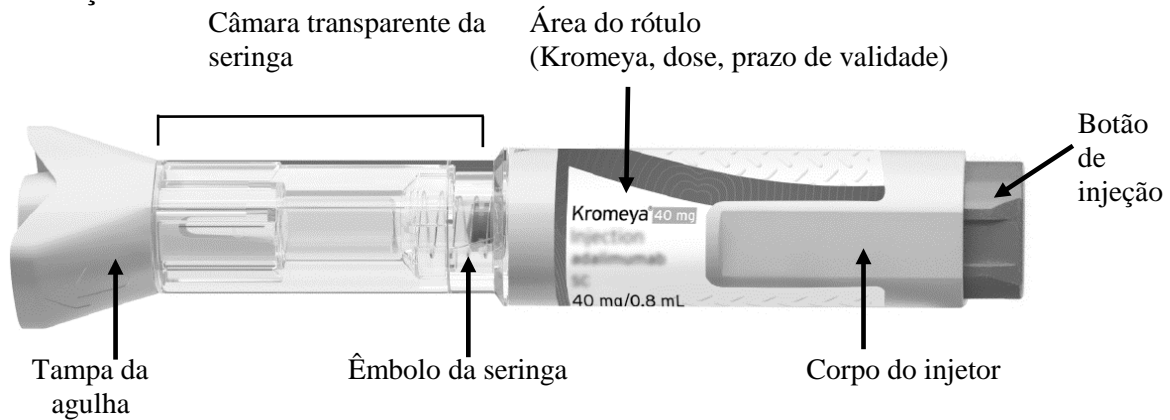
- Utilize apenas Kromeya caneta pré-cheia se o seu profissional de saúde lhe deu formação sobre como utilizá-la corretamente.
- A Kromeya caneta pré-cheia é disponibilizada como uma caneta pré-cheia pronta-a-usar de utilização única para administrar uma dose completa de adalimumab.
- Injete sempre utilizando a técnica que o seu profissional de saúde lhe ensinou.
- Não é permitido que crianças com idade inferior a 12 anos se injetem a si próprias e a injeção deve ser dada por um adulto com formação.
- Manter Kromeya caneta pré-cheia fora do alcance das crianças.
- Não insira os seus dedos na abertura da proteção de segurança.
- Não utilize uma Kromeya caneta pré-cheia que tenha sido congelada ou deixada à luz solar direta.
- Fale com o seu profissional de saúde se tiver quaisquer questões ou preocupações.

Informação de conservação

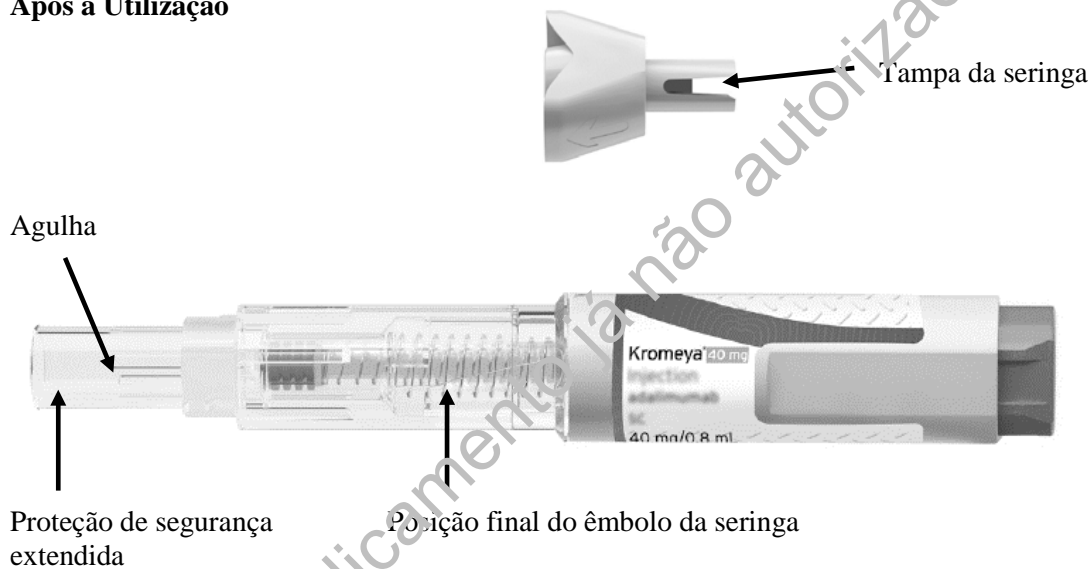
- Conserve a caneta pré-cheia na sua embalagem de origem para proteger da luz.
- Conserve a caneta pré-cheia no frigorífico entre 2°C a 8°C.
- Se necessário, por exemplo ao viajar, uma caneta pré-cheia pode ser conservada à temperatura ambiente até 14 dias.

Familiarize-se com a sua Kromeia caneta pré-cheia

Antes da Utilização



Após a Utilização



Passo 1 Preparação para a sua Injeção

Cada caixa de Kromeia caneta pré-cheia contém duas ou seis canetas pré-cheias.

1.1 Prepare uma superfície limpa e plana, tal como uma mesa ou uma bancada, numa área bem iluminada.

1.2 Também irá necessitar (Figura A) de:

- uma compressa embebida em álcool (incluída na caixa)
- uma bola de algodão ou gaze, e
- um recipiente para objetos cortantes.

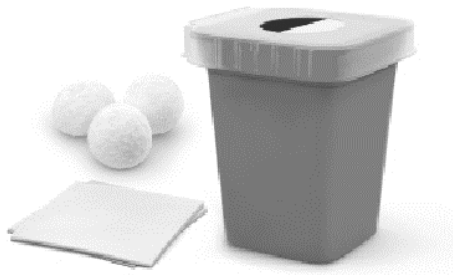


Figura A

1.3 Retire a caixa do frigorífico (Figura B).

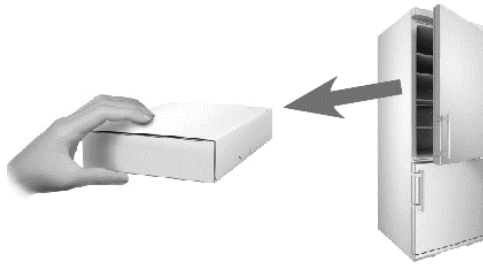


Figura B

1.4 Verifique o prazo de validade na lateral da caixa (Figura C).



Figura C

Aviso: Não utilize se o prazo de validade tiver expirado.

1.5 Retire uma caneta pré-cheia da caixa de origem:

- coloque dois dedos na área do rótulo
- puxe a caneta pré-cheia para cima e para fora da embalagem (Figura D).

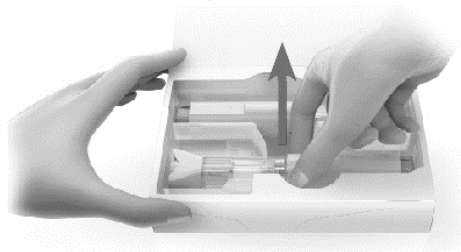


Figura D

Coloque-a sobre uma superfície limpa e plana.

1.6 Coloque a(s) caneta(s) pré-cheia(s) remanescente(s), na sua caixa de origem, de novo dentro do frigorífico (Figura E).

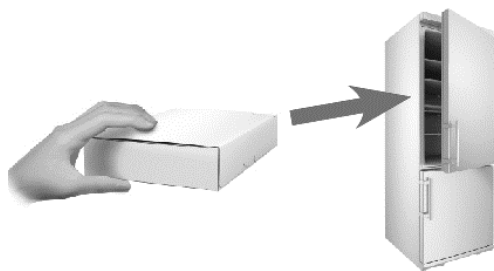


Figura E

Consulte a Informação de Conservação para saber como conservar a(s) sua(s) caneta(s) pré-cheia(s) antes da utilização.

1.7 Deixe a caneta pré-cheia à temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos para permitir que o medicamento aqueça (Figura F).



Figura F

Injetar o medicamento frio pode ser doloroso

Aviso: Não aqueça a caneta pré-cheia de nenhuma outra forma, tal como num micro-ondas, em água quente ou à luz solar direta.

Aviso: Não remova a tampa da agulha enquanto não estiver pronto a injetar.

Passo 2 Lavar as suas mãos

2.1 Lave as suas mãos com água e sabão (Figura G) e seque-as bem.

Aviso: As luvas não substituem a necessidade de lavar as mãos.



Figura G

Passo 3

Verificar a Caneta Pré-cheia

3.1 Verifique a câmara transparente da seringa para garantir que:

- O líquido é límpido, incolor, e isento de partículas (Figura H).
- A seringa de vidro não está rachada ou partida. (Figura H).

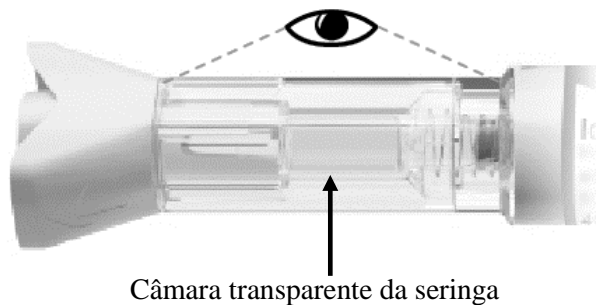


Figura H

Aviso: Não utilize a caneta pré-cheia se o líquido contiver partículas, ou se estiver turvo ou descolorado, ou contiver flocos ou mostrar quaisquer sinais de estar danificada. Se estiver danificada, deite-a fora no recipiente para objetos cortantes e contacte o seu profissional de saúde ou farmacêutico.

3.2 Verifique o rótulo para garantir que:

- O nome na caneta pré-cheia é Kromeya (Figura I).
- O prazo de validade da caneta pré-cheia não expirou (Figura I).

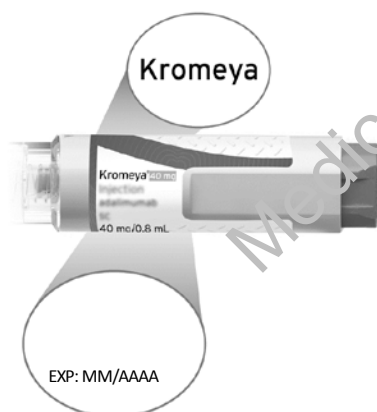


Figura I

Aviso: Não utilize a caneta pré-cheia se o nome no rótulo não for Kromeya e/ou o prazo de validade no rótulo tenha expirado. Se assim for, deite fora a caneta pré-cheia no recipiente para objetos cortantes e contacte o seu profissional de saúde ou farmacêutico.

Passo 4

Escolher o Local de Injeção

4.1 Escolha um local de injeção (Figura J) no:

- Topo das coxas.
- Abdómen (injete numa área que diste pelo menos 5 centímetros do umbigo).

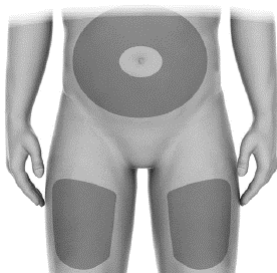


Figura J

4.2 Escolha um local de injeção diferente (que diste pelo menos 2,5 centímetros do local de injeção prévio) de cada vez, para reduzir a vermelhidão, irritação ou outros problemas de pele.

Aviso: Não injete numa área que esteja inflamada (dorida), com hematoma, vermelha, dura, com cicatriz, ou onde tenha estrias.

Aviso: Se tiver psoríase, não injete em quaisquer lesões ou em áreas que estejam vermelhas, espessas, elevadas ou escamosas.

Passo 5

Limpar o Local de Injeção

5.1 Limpe a pele do seu local de injeção com uma compressa embebida em álcool (Figura K).

Aviso: Não sopre ou toque no local de injeção depois da limpeza.

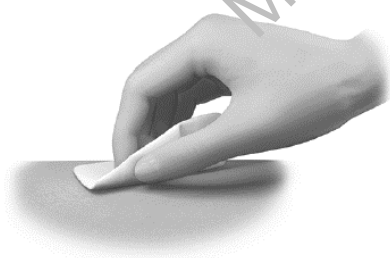


Figura K

Passo 6

Administrar a sua injeção

6.1 Remova a tampa da agulha

Segure a caneta pré-cheia na vertical e puxe a tampa da agulha para fora a direito (Figura L).

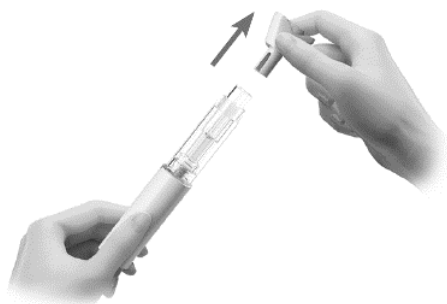


Figura L

Pode ver gotas de líquido na ponta da agulha.

- Deite fora a tampa da agulha.

Aviso: Não torça a tampa.

Aviso: Não volte a colocar a tampa na caneta pré-cheia.

6.2 Posicione a caneta pré-cheia

- Segure a caneta pré-cheia de modo a conseguir ver o encaixe transparente da agulha.
- Coloque o seu polegar acima (sem tocar) do botão de injeção amarelo (Figura M).



Figura M

- Coloque a caneta pré-cheia na sua pele num ângulo de 90° (Figura N).



Figura N

Antes da Injeção

- Empurre e segure firmemente a caneta pré-cheia contra a sua pele até que a proteção de segurança esteja completamente premida. Isto irá desbloquear o botão de injeção (Figura O).

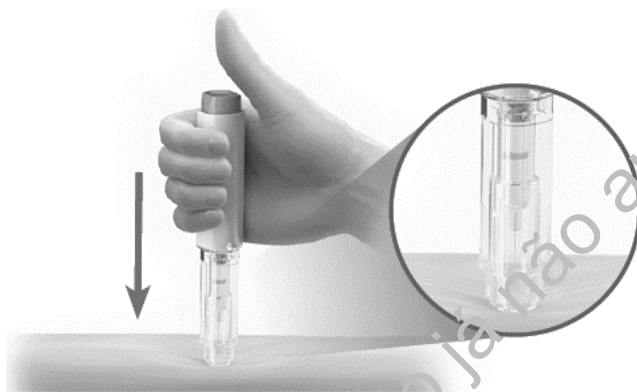


Figura O

Antes da Injeção

6.3 Administrar a Injeção

- Empurrar o botão de injeção (Figura P). Irá ouvir um estalido, o que significa que a injeção começou.
- Continuar a SEGURAR a caneta pré-cheia firmemente.
- OBSERVAR o êmbolo da seringa para garantir que se move completamente para baixo até ao fundo. (Figura P).

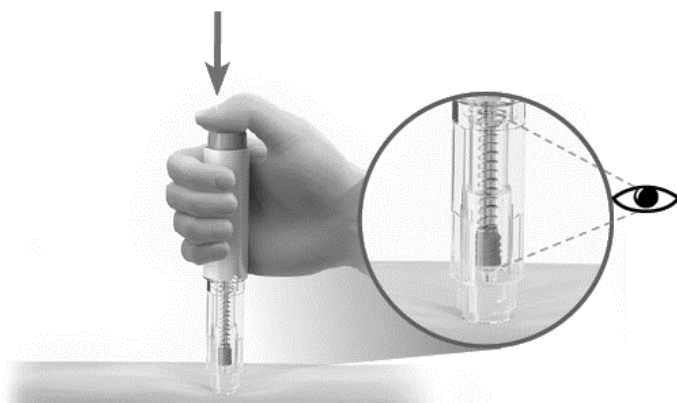


Figura P

Após Injeção

Aviso: Não levante a caneta pré-cheia da pele até que o êmbolo se tenha movido completamente para baixo e todo o líquido tenha sido injetado.

- Quando o êmbolo da seringa estiver no fundo e tiver parado de se mover, continue a segurar por mais 5 segundos.
- Levante a caneta pré-cheia da sua pele (Figura Q).
- A proteção de segurança irá deslizar e bloquear na posição para o proteger da agulha (Figura Q).

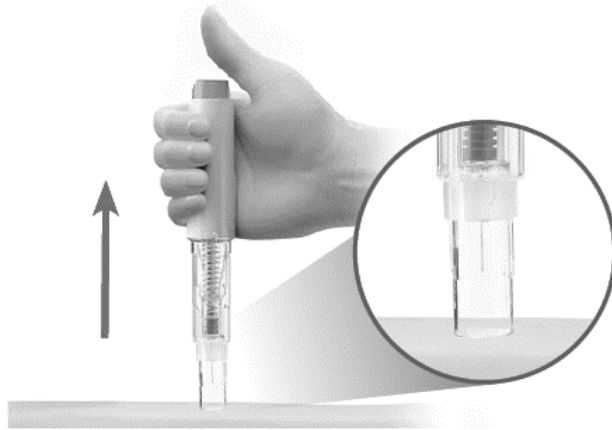


Figura Q

Aviso: Contacte o seu profissional de saúde ou farmacêutico se tiver qualquer problema.

6.4 Se existir sangue ou líquido na pele, trate o local de injeção pressionando suavemente uma bola de algodão ou gaze no local (Figura R).



Figura R

Passo 7

Eliminar a sua caneta pré-cheia

7.1 Deite fora a sua caneta pré-cheia já usada num recipiente para objetos cortantes logo após a utilização (Figura S).



Figura S

Aviso: Mantenha o recipiente para objetos cortantes fora do alcance das crianças.

Aviso: Não deite fora a caneta pré-cheia no seu lixo doméstico.

Se não tiver um recipiente para objetos cortantes, pode utilizar um recipiente doméstico desde que:

- Seja feito de plástico resistente;
- Possa ser fechado com um encaixe justo, uma tampa resistente a punções; que impeça os objetos cortantes de saírem,
- Fique na vertical e seja estável durante a utilização,
- Resistente a fugas e,
- Rotulado adequadamente para alertar dos resíduos perigosos dentro do recipiente.

7.2 Quando o seu recipiente para objetos cortantes estiver quase cheio, deverá seguir as suas orientações locais para a correta eliminação do recipiente para objetos cortantes.

Não recicle o seu recipiente para objetos cortantes.

Passo 8

Registrar a sua injeção

8.1 Para ajudar a lembrá-lo quando e onde deve aplicar a sua próxima injeção deve manter um registro das datas e dos locais de injeção utilizados nas suas injeções (Figura T).



Figura T

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

Kromeya 40 mg / 0,8 ml solução injetável para uso pediátrico adalimumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de a sua criança começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico vai dar-lhe também um cartão de segurança do doente, que contém informação de segurança importante que precisa conhecer, antes e durante o tratamento da sua criança com Kromeya. Mantenha o cartão de segurança do doente consigo ou com a sua criança durante o tratamento e nos 4 meses após a sua (ou da sua criança) última injeção de Kromeya.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para a sua criança. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença da sua criança.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, informe o médico ou farmacêutico (ver secção 4).

O que contém este folheto

1. O que é Kromeya e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes da sua criança utilizar Kromeya
3. Como utilizar Kromeya
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Kromeya
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

1. O que é Kromeya e para que é utilizado

Kromeya contém adalimumab como substância ativa, um medicamento que atua no sistema imunitário (defesa) do seu corpo.

Kromeya é usado no tratamento das seguintes doenças inflamatórias:

- artrite idiopática juvenil poliarticular,
- artrite relacionada com entesite,
- psoríase em placas pediátrica,
- doença de Crohn pediátrica,
- uveíte pediátrica

A substância ativa de Kromeya, adalimumab, é um anticorpo monoclonal. Os anticorpos monoclonais são proteínas que se ligam a um alvo específico no corpo.

O alvo de adalimumab é uma outra proteína denominada fator de necrose tumoral (TNF α), que está presente em níveis aumentados nas doenças inflamatórias acima mencionadas. Ao ligar-se ao TNF α , Kromeya bloqueia a sua ação e reduz a inflamação destas doenças.

Artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite

A artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite relacionada com entesite são doenças inflamatórias das articulações que geralmente aparecem na infância.

Kromeya é usado no tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular. A sua criança pode ser tratada inicialmente com outros medicamentos modificadores da doença, como por exemplo o metotrexato. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, a sua criança receberá Kromeya para tratar a sua artrite idiopática juvenil poliarticular ou artrite relacionada com entesite.

Psoríase em placas pediátrica

Psoríase em placas é uma doença inflamatória da pele que provoca manchas avermelhadas, secas e com placas na pele, cobertas de escamas prateadas. A psoríase em placas pode também afetar as unhas, causando a sua desintegração, tornando-as espessas e descoladas da base da unha, o que pode ser doloroso. Pensa-se que a psoríase pode ser causada por alterações do sistema imunitário do corpo, que provocam um aumento da produção de células epiteliais.

Kromeya é usado no tratamento da psoríase em placas grave em crianças e adolescentes com idades entre os 4 e os 17 anos de idade, para os quais os medicamentos aplicados na pele e o tratamento com luz UV não resultaram ou são inadequados.

Doença de Crohn pediátrica

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do intestino.

Kromeya é usado no tratamento da doença de Crohn em crianças entre os 6 e os 17 anos. A sua criança pode ser tratada inicialmente com outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem suficientemente bem, receberá Kromeya para reduzir os sinais e sintomas da sua doença de Crohn.

Uveíte pediátrica

A uveíte não infecciosa é uma doença inflamatória que afeta diferentes partes do olho.

A inflamação leva a uma diminuição da visão e/ou à presença de moscas volantes no olho (pontos pretos ou linhas finas que se movem através do campo de visão). Kromeya atua através da redução da inflamação.

Kromeya é usado no tratamento da uveíte não infecciosa, crónica, com inflamação, afetando a parte da frente do olho, em crianças a partir dos 2 anos de idade.

2. O que precisa de saber antes da sua criança utilizar Kromeya

Não utilize Kromeya

- se a sua criança tem alergia ao adalimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se a sua criança tem uma infeção grave, incluindo tuberculose, sépsis (envenenamento do sangue) ou outras doenças oportunistas (infeções pouco comuns associadas a um sistema imunitário enfraquecido). Deve contactar o seu médico se a sua criança tiver sintomas de infeção, tais como febre, feridas, sensação de cansaço, problemas dentários (ver “Advertências e precauções”).
- se a sua criança tem insuficiência cardíaca moderada ou grave. É importante que informe o seu médico se a sua criança tem ou se teve alterações cardíacas graves (ver “Advertências e precauções”).

Advertências e precauções

Fale com o médico ou farmacêutico da sua criança antes de utilizar Kromeya.

Reação alérgica

- Se a sua criança tiver reações alérgicas com sintomas, tais como dificuldade em respirar, respiração ofegante, tonturas, inchaço ou pele irritada, interrompa a administração de Kromeya e contacte imediatamente o seu médico uma vez que, em casos raros, estas reações podem ser potencialmente fatais.

Infeção

- Se a sua criança tiver uma infeção, incluindo uma infeção crónica ou uma infeção em qualquer parte do seu corpo (por exemplo, úlcera da perna) informe o seu médico antes de iniciar o tratamento com Kromeya. Se tiver quaisquer dúvidas, deve contactar o seu médico.
- A sua criança pode contrair mais facilmente infeções enquanto estiver a ser tratada com Kromeya. Este risco pode aumentar se a sua função pulmonar estiver diminuída. Estas infeções podem ser mais graves e incluem tuberculose, infeções causadas por vírus, fungos, parasitas ou bactérias, ou outros organismos infecciosos pouco habituais e sépsis (envenenamento do sangue). Em casos raros, estas infeções podem pôr a vida em risco. Deve informar o seu médico se a sua criança tiver sintomas, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários. O seu médico pode aconselhar a suspensão temporária de Kromeya.

Tuberculose (TB)

- Uma vez que foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com adalimumab, o seu médico irá avaliar a sua criança para despiste os sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar a terapêutica com Kromeya. Esta avaliação irá incluir uma história clínica pormenorizada da sua criança e exames de despiste (por exemplo, uma radiografia do tórax e um teste de tuberculina). A realização e o resultado destes exames devem ser registados no cartão de segurança do doente da sua criança. É muito importante que informe o seu médico se a sua criança já sofreu de tuberculose ou se ele/ela esteve em contacto próximo com alguém com esta doença. A tuberculose pode vir a manifestar-se durante o tratamento com Kromeya, ainda que a sua criança tenha efetuado tratamento de profilaxia da tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, fraqueza, febre ligeira) ou qualquer outra infeção durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico.

Viagens/infeções recorrentes

- Informe o seu médico se a sua criança residiu ou viajou em regiões nas quais as infeções fúngicas tais como histoplasmoze, coccidioidomicose ou blastomicose são comuns.
- Informe o seu médico se a sua criança tem antecedentes de infeções recorrentes ou quaisquer outros problemas que aumentem o risco de infeções.

Vírus da Hepatite B

- Informe o seu médico se a sua criança é portadora do vírus da Hepatite B (HBV), se tem infeção ativa do HBV ou se pensa que ele/ela pode estar em risco de contrair HBV. O médico da sua criança deve avaliá-la para determinar se tem HBV. Adalimumab pode reativar a infeção por HBV em pessoas portadoras deste vírus. Em alguns casos raros, especialmente se a sua criança tomar outros medicamentos que suprimem o sistema imunitário, a reativação da infeção por HBV pode pôr a vida dela em risco.

Sintomas de infeção

- É importante que informe o seu médico se a sua criança tiver sintomas de infeções, tais como febre, feridas, sensação de cansaço ou problemas dentários.

Intervenção cirúrgica ou dentária

- Se a sua criança vai ser submetida a uma intervenção cirúrgica ou dentária, informe o seu médico que ela está a tomar Kromeya. O seu médico poderá aconselhar a suspensão temporária de Kromeya.

Doença desmielinizante

- Se a sua criança sofre ou vier a desenvolver uma doença desmielinizante (doença que afeta a camada isoladora à volta dos nervos, tal como esclerose múltipla), o seu médico irá decidir se ela pode utilizar ou continuar a utilizar Kromeya. Se a sua criança tiver sintomas, tais como alterações na visão, fraqueza nos braços ou pernas ou dormência ou formigamento em qualquer parte do corpo, informe imediatamente o seu médico.

Vacinas

- Certas vacinas contêm formas vivas, mas enfraquecidas, das bactérias ou vírus que provocam as doenças e não devem ser administradas durante o tratamento com Kromeya no caso de provocarem infeções. Confirme com o seu médico antes de a sua criança receber qualquer vacina. Recomenda-se que, se possível, as crianças recebam todas as vacinas de acordo com o atual plano de vacinação nacional antes de iniciarem o tratamento com Kromeya. Se recebeu Kromeya durante a gravidez, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção até cerca cinco meses após a última dose que administrou durante a gravidez. É importante que diga ao médico do seu bebé e a outros profissionais de saúde que usou Kromeya durante a sua gravidez, para que estes possam decidir quando pode ser dada qualquer vacina ao seu bebé.

Insuficiência cardíaca

- É importante que informe o seu médico se a sua criança sofre ou já sofreu de algum problema cardíaco grave. Se a sua criança sofre de insuficiência cardíaca ligeira e está a ser tratada com Kromeya, o estado da sua insuficiência cardíaca deve ser controlado cuidadosamente pelo seu médico. Caso a sua criança desenvolva novos sintomas ou agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca (por exemplo, falta de ar ou inchaço dos pés), deve contactar o seu médico imediatamente. O seu médico irá decidir se a sua criança pode utilizar Kromeya.

Febre, nódos negros, hemorragias ou aspeto pálido

- Em alguns doentes, o organismo pode ser incapaz de produzir suficientes células sanguíneas que ajudem o organismo da sua criança a combater infeções ou ajudem a parar hemorragias. Caso verifique febre na sua criança que se mantenha, nódos negros ou perdas de sangue muito facilmente ou que apresente um aspeto pálido, informe imediatamente o seu médico. O seu médico pode decidir suspender o tratamento.

Cancro

- Têm ocorrido, em casos muito raros, certos tipos de cancro em crianças e adultos tratados com adalimumab ou com outros antagonistas-TNF α . Doentes com artrite reumatoide muito grave que tenham doença prolongada podem ter um maior risco médio de aparecimento de linfoma e leucemia (cancros que afetam as células sanguíneas e a medula óssea). Se a sua criança toma Kromeya, o risco de ter linfoma, leucemia, ou outro tipo de cancro pode aumentar. Em raras ocasiões, em doentes tratados com adalimumab, foi notificado um tipo de linfoma pouco frequente e grave. Alguns destes doentes foram também tratados com os medicamentos azatioprina ou mercaptopurina. Diga ao seu médico se sua criança estiver a tomar azatioprina ou mercaptopurina com Kromeya.

- Adicionalmente foram observados casos de neoplasias cutâneas não-melanomas em doentes tratados com adalimumab. Se aparecerem novas áreas com pele danificada durante ou depois do tratamento, ou se existirem marcas ou áreas de lesão existentes cujo aspeto se alterou, informe o seu médico.
- Existem casos de cancro, para além de linfoma, em doentes com um tipo específico de doença pulmonar denominada doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) tratados com outros antagonistas-TNF α . Se a sua criança tem DPOC, ou se fuma muito, deve falar com o seu médico para saber se o tratamento com um bloqueador-TNF α é apropriado para a sua criança.
- Em raras ocasiões, o tratamento com Kromeya pode dar origem a sintomas sugestivos de uma síndrome tipo lúpus. Contacte o seu médico se ocorrerem sintomas tais como inesperada erupção cutânea persistente, febre, dor nas articulações ou cansaço.

Outros medicamentos e Kromeya

Informe o seu médico ou farmacêutico se a sua criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Kromeya pode ser utilizado em conjunto com metotrexato ou com certos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (por exemplo, sulfassalazina, hidroxicloroquina, leflunomida e preparações injetáveis de sais de ouro), corticosteroides ou medicamentos analgésicos, incluindo fármacos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

A sua criança não deve tomar Kromeya com medicamentos contendo as substâncias ativas anakinra ou abatacept devido ao risco elevado de infeções graves. A associação de adalimumab, bem como de outros antagonistas-TNF α , com anakinra ou abatacept não é recomendada tendo em conta o possível aumento do risco de infeções, incluindo infeções graves e outras potenciais interações farmacológicas. Se tiver qualquer dúvida, por favor pergunte ao seu médico.

Gravidez e amamentação

Se pensa que a sua criança pode estar grávida ou se planeia engravidar, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico antes de a sua criança utilizar esta terapêutica.

A sua criança é aconselhada a evitar engravidar e tem de utilizar um método contraceutivo adequado enquanto utilizar Kromeya e durante pelo menos 5 meses após a última injeção de Kromeya. Se a sua criança engravidar, deve consultar o médico da sua criança.

Kromeya só deve ser utilizado durante a gravidez se necessário.

De acordo com um estudo na gravidez, não houve risco mais elevado de malformações congénitas quando a mãe recebeu adalimumab durante a gravidez, em comparação com mães com a mesma doença que não receberam adalimumab.

Kromeya pode ser utilizado durante a amamentação.

Se a sua criança utilizar Kromeya durante a gravidez, o seu bebé pode ter um risco superior de ter uma infeção. É importante que diga ao médico do bebé e a outros profissionais de saúde que sua criança usou Kromeya durante a gravidez antes que o bebé tome qualquer vacina (para mais informação, ver secção sobre vacinação).

Condução de veículos e utilização de máquinas

Kromeya pode ter uma pequena influência na sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas. Depois de tomar Kromeya pode ter vertigens e alterações da visão.

Kromeya contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,8 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Kromeya

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo médico ou farmacêutico da sua criança. Fale com o médico ou farmacêutico da sua criança se tiver dúvidas sobre algumas das instruções ou se tiver algumas questões. O seu médico pode prescrever uma dose diferente de Kromeya de acordo com as necessidades da sua criança.

Kromeya é injetado debaixo da pele (via subcutânea). Está também disponível para utilização a seringa pré-cheia de 40 mg e a caneta pré-cheia de 40 mg.

As doses recomendadas de Kromeya em cada uma das indicações aprovadas encontram-se na tabela abaixo.

Artrite idiopática juvenil poliarticular		
Idade ou peso corporal	Qual a dose e com que frequência se deve tomar?	Notas
Crianças, adolescentes e adultos a partir dos 2 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg	40 mg em semanas alternadas	Não aplicável
Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso igual a 10 kg ou inferior a 30 kg	20 mg em semanas alternadas	Não aplicável

Artrite relacionada com entesite		
Idade ou peso corporal	Qual a dose e com que frequência se deve tomar?	Notas
Crianças, adolescentes e adultos a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg	40 mg em semanas alternadas	Não aplicável
Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso igual a 15 kg ou inferior a 30 kg	20 mg em semanas alternadas	Não aplicável

Psoríase em placas pediátrica		
Idade ou peso corporal	Qual a dose e com que frequência se deve tomar?	Notas
Crianças e adolescentes entre os 4 e os 17 anos de idade com peso igual ou superior a 30 kg	Dose inicial de 40 mg, seguida de 40 mg uma semana após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é de 40 mg em semanas alternadas.	Não aplicável

Crianças e adolescentes entre os 4 e os 17 anos de idade com peso igual a 15 kg ou inferior a 30 kg	Dose inicial de 20 mg, seguida de 20 mg uma semana após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é de 20 mg em semanas alternadas.	Não aplicável
---	--	---------------

Doença de Crohn pediátrica		
Idade ou peso corporal	Qual a dose e com que frequência se deve tomar?	Notas
Crianças, adolescentes e adultos a partir dos 6 anos de idade com peso igual ou superior a 40 kg	Dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o médico da sua criança pode prescrever uma dose inicial de 160 mg (quatro injeções de 40 mg num dia ou duas injeções de 40 mg por dia em dois dias consecutivos), seguida de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia) duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é 40 mg em semanas alternadas.	Se esta dose não funcionar suficientemente bem, o médico da sua criança pode aumentar a frequência da dose para 40 mg semanalmente ou 80 mg em semanas alternadas.
Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade com peso inferior a 40 kg	Dose inicial de 40 mg, seguida de 20 mg duas semanas após a dose inicial. Se é necessária uma resposta mais rápida, o médico da sua criança pode prescrever uma dose inicial de 80 mg (duas injeções de 40 mg num dia), seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual é 20 mg em semanas alternadas.	Se esta dose não funcionar suficientemente bem, o médico da sua criança pode aumentar a frequência da dose para 20 mg por semana.

Uveíte pediátrica		
Idade ou peso corporal	Qual a dose e com que frequência se deve tomar?	Notas
Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com peso inferior a 30 kg	20 mg em semanas alternadas	O médico da sua criança pode prescrever uma dose inicial de 40 mg que pode ser administrada uma semana antes do início da dose habitual. Recomenda-se a utilização de Kromeya em associação com o metotrexato.
Crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade com pelo menos 30 kg	40 mg em semanas alternadas	O médico da sua criança pode prescrever uma dose inicial de 80 mg que pode ser administrada uma semana antes do início da dose habitual. Recomenda-se a utilização de Kromeya em associação com o metotrexato.

Modo e via de administração

Kromeya é administrado por injeção debaixo da pele (via subcutânea).

Instruções pormenorizadas sobre como injetar Kromeya são disponibilizadas na secção 7 “Instruções de utilização”.

Se utilizar mais Kromeya do que deveria

Se injetar acidentalmente uma quantidade maior de Kromeya, ou se injetar Kromeya mais frequentemente do que o prescrito, contacte o seu médico e informe-o de que a criança recebeu mais do que devia. Leve sempre consigo a embalagem exterior ou o frasco para injetáveis do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Se utilizar menos Kromeya do que deveria

Se injetar acidentalmente uma quantidade menor de Kromeya, ou se injetar Kromeya menos frequentemente do que o prescrito, contacte o médico ou farmacêutico da sua criança e informe-o de que a criança recebeu menos do que devia. Leve sempre consigo a embalagem exterior ou o frasco para injetáveis do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Kromeya

Caso se tenha esquecido de administrar à sua criança uma injeção de Kromeya, administre a dose de Kromeya logo que se lembrar. Administre à sua criança a dose seguinte conforme prescrito, como se não tivesse omitido a dose anterior.

Se a sua criança parar de utilizar Kromeya

A decisão de parar de utilizar Kromeya deve ser avaliada com o médico da sua criança. Os sintomas da sua criança podem voltar após interromper o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A maioria dos efeitos secundários são ligeiros a moderados. No entanto, alguns podem ser graves e requerer tratamento. Podem ocorrer efeitos secundários até 4 meses ou mais após a última injeção de Kromeya.

Procure assistência médica urgente, se tiver algum dos seguintes sinais de reação alérgica ou insuficiência cardíaca:

- erupção cutânea grave, urticária;
- inchaço da face, mãos, pés;
- dificuldades em respirar, em engolir;
- falta de ar durante o esforço ou quando deitado ou inchaço dos pés.

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos secundários:

- sinais e sintomas de infeção tais como febre, má disposição, feridas, problemas dentários ou sensação de ardor ao urinar, sensação de fraqueza ou cansaço ou tosse;
- sintomas de problemas neurológicos tais como formigueiro, dormência, visão dupla ou sensação de fraqueza nos braços ou pernas;
- sinais de cancro na pele tais como inchaço ou ferida aberta que não cicatriza;
- sinais ou sintomas sugestivos de alterações sanguíneas tais como febre persistente, nódos negros, hemorragias, palidez.

Os seguintes efeitos secundários têm sido observados com adalimumab.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- reações no local da injeção (incluindo dor, inchaço, vermelhidão ou comichão);
- infeções do trato respiratório (incluindo constipação, nariz a pingar, infeção sinusal, pneumonia);
- dor de cabeça;
- dor abdominal (de barriga);
- náuseas e vômitos;
- erupção cutânea;
- dor nos músculos.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- infeções graves (incluindo envenenamento do sangue e gripe);
- infeções intestinais (incluindo gastroenterite);
- infeções da pele (incluindo celulite e zona);
- infeções dos ouvidos;
- infeções da boca (incluindo infeções dentárias e herpes);
- infeções do sistema reprodutor;
- infeção do trato urinário;
- infeções fúngicas;
- infeções das articulações;
- tumores benignos;
- cancro da pele;
- reações alérgicas (incluindo alergia sazonal);
- desidratação;
- alterações do humor (incluindo depressão);
- ansiedade;
- dificuldade em adormecer;
- alterações neurológicas tais como prurido, comichão ou dormência;
- enxaqueca;
- sintomas da compressão da raiz nervosa (incluindo dor lombar e dor nas pernas);

- alterações da visão;
- inflamação dos olhos;
- inflamação das pálpebras e inchaço dos olhos;
- vertigem (sensação de tontura ou de cabeça às voltas);
- sensação de batimento cardíaco rápido;
- tensão arterial alta;
- vermelhidão;
- hematoma (concentração de sangue fora dos vasos sanguíneos);
- tosse;
- asma;
- dificuldade em respirar;
- hemorragia gastrointestinal;
- dispepsia (indigestão, inchaço, azia);
- doença de refluxo;
- síndrome de sicca (incluindo olhos e boca seca);
- comichão;
- erupção da pele com comichão;
- nódos negros;
- inflamação da pele (tais como eczema);
- unhas das mãos e dos pés quebradiças;
- aumento de suor;
- perda de cabelo;
- início ou agravamento da psoríase;
- espasmos musculares;
- sangue na urina;
- perturbações renais;
- dor no peito;
- edema (acumulação de fluido no corpo, provocando o inchaço no tecido afetado);
- febre;
- redução nas plaquetas sanguíneas aumentando o risco de hemorragia ou de nódos negros;
- diminuição na cicatrização.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- infeções pouco habituais (as quais incluem tuberculose e outras infeções) que ocorrem quando a resistência à doença está diminuída;
- infeções neurológicas (incluindo meningite viral);
- infeções oculares;
- infeções bacterianas;
- diverticulite (inflamação e infeção do intestino grosso);
- cancro, incluindo cancro que afeta o sistema linfático (linfoma), melanoma (um tipo de cancro da pele);
- perturbações do sistema imunitário que podem afetar os pulmões, pele e gânglios linfáticos (mais frequentemente como uma condição chamada sarcoidose);
- vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos);
- tremor;
- neuropatia (lesão nos nervos);
- AVC;
- visão dupla;
- perda de audição, zumbido;
- sensação de batimento irregular do coração tal como palpitações;
- problemas no coração que podem causar falta de ar ou inchaço nos tornozelos;
- ataque cardíaco;
- quisto na parede de uma artéria maior, inflamação e coágulo de uma veia, bloqueio de um vaso sanguíneo;

- doenças pulmonares causando falta de ar (incluindo inflamação);
- embolismo pulmonar (bloqueio de uma artéria no pulmão);
- derrame pleural (acumulação anormal de líquido no espaço pleural);
- inflamação do pâncreas que causa dor grave no abdómen e costas;
- dificuldade em engolir;
- edema facial (inchaço);
- inflamação da vesícula, pedra na vesícula;
- fígado gordo (acumulação de gordura nas células do fígado);
- suores noturnos;
- escaras;
- colapso muscular anormal;
- lúpus eritematoso sistémico (uma condição imune incluindo inflamação da pele, coração, pulmão, articulações e outros sistemas de órgãos);
- interrupções de sono;
- impotência;
- inflamações.

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea);
- reação alérgica grave com choque;
- esclerose múltipla;
- alterações neurológicas (tais como inflamação do nervo ótico no olho e síndrome de Guillain-Barré, uma doença que pode causar fraqueza muscular, sensações anormais, formigueiro nos braços e na parte superior do corpo);
- o coração deixa de bombear;
- fibrose pulmonar (cicatrizes no pulmão);
- perfuração intestinal (um orifício na parede do intestino);
- hepatite (inflamação do fígado);
- reativação da infeção por hepatite B;
- hepatite autoimune (inflamação do fígado causada pelo próprio sistema imunitário do corpo);
- vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos da pele);
- síndrome de Stevens-Johnson (reação potencialmente fatal com sintomas gripais e erupção cutânea com formação de bolhas);
- edema facial (inchaço) associado com reações alérgicas;
- eritema multiforme (erupção cutânea inflamatória);
- síndrome tipo lúpus;
- angioedema (inchaço localizado da pele);
- reação cutânea liquenoide (erupção na pele vermelho-púrpura com comichão).

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- linfoma hepatoesplénico de linfócitos T (um raro cancro de sangue que muitas vezes é fatal);
- carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro de pele);
- insuficiência hepática;
- agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção cutânea acompanhada de fraqueza muscular).

Alguns efeitos secundários observados com adalimumab podem não ter sintomas e só podem ser identificados através de análises ao sangue. Estes incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- contagem diminuída dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída dos glóbulos vermelhos;
- aumento dos lípidos no sangue;
- aumento das enzimas hepáticas.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- contagem aumentada dos glóbulos brancos;
- contagem diminuída das plaquetas;
- aumento de ácido úrico no sangue;
- contagem anormal de sódio no sangue;
- contagem diminuída de cálcio no sangue;
- contagem diminuída de fosfato no sangue;
- nível de açúcar aumentado no sangue;
- valores aumentados de desidrogenase láctica no sangue;
- presença de autoanticorpos no sangue;
- baixo teor de potássio no sangue.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- aumento da bilirrubina (análises de sangue ao fígado).

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- contagem diminuída de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Kromeya

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo/embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2° C – 8° C). Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

Conservação Alternativa

Quando necessário (por exemplo, quando está a viajar), Kromeya pode ser conservado até um período máximo de 14 dias à temperatura ambiente (até 25°C) - ter a certeza que o protege da luz.

Uma vez retirado do frigorífico para a temperatura ambiente, o seu frasco para injetáveis **deve ser utilizado dentro de 14 dias ou eliminado**, mesmo que o volte a colocar no frigorífico.

Deve registar a data em que o frasco para injetáveis foi inicialmente retirado do frigorífico, e a data em que deve ser eliminado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Kromeya

- A substância ativa é adalimumab. Cada frasco para injetáveis contém 40 mg de adalimumab em 0,8 ml de solução.
- Os outros componentes são fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, manitol, cloreto de sódio, ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Kromeya e conteúdo da embalagem

Kromeya 40 mg/0,8 ml solução injetável (injeção) para uso pediátrico é fornecido como 0,8 ml de solução estéril, límpida e incolor contendo 40 mg de adalimumab.

Kromeya 40 mg/0,8 ml solução injetável para uso pediátrico é fornecido num frasco para injetáveis de vidro. Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis (0,8 ml de solução estéril), 1 seringa para injetáveis esterilizada, 1 agulha esterilizada, 1 adaptador de frasco para injetáveis e 2 compressas embebidas em álcool.

Kromeya está disponível em frasco para injetáveis, em seringa pré-cheia e em caneta pré-cheia.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Alemanha

Fabricante

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Áustria

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Itália

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

7. Instruções de utilização

Certifique-se que lê, percebe e segue estas Instruções de Utilização antes de injetar Kromeya. O profissional de saúde deve demonstrar como preparar e injetar Kromeya adequadamente utilizando o kit de frasco para injetáveis antes de o utilizar pela primeira vez. Fale com o seu profissional de saúde se tiver qualquer questão.

7. Instruções de Utilização

Kromeya® Kit de Frasco para Injetáveis

Componentes para utilização única e frasco para injetáveis com medicamento (adalimumab) para injeção subcutânea
40 mg/0,8 ml



Nota: imagens apenas para fins ilustrativos.

Leia com atenção todas estas instruções antes de utilizar o seu Kromeya Kit de Frasco para injetáveis.

Informação importante

- Utilize apenas Kromeya Kit de Frasco para injetáveis se o seu profissional de saúde lhe deu formação sobre como utilizá-lo corretamente.
- Kromeya Kit de Frasco para injetáveis é apenas para utilização única.
- Não é permitido que crianças se injetem a si próprias e a injeção deve ser dada por um adulto com formação.
- Manter todos os componentes do Kromeya Kit de Frasco para injetáveis e o recipiente para objetos cortantes fora do alcance e da vista das crianças.
- **Não** agite a seringa ou o frasco para injetáveis. Agitar pode danificar.
- Contacte o seu profissional de saúde ou farmacêutico se tiver questões ou precisar de suporte.

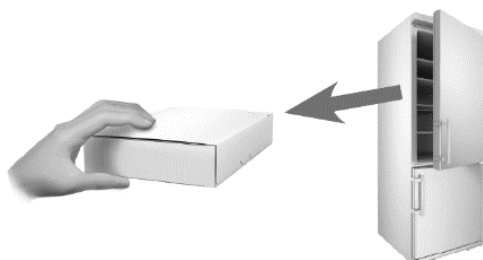
Informação de conservação

- Conserve Kromeya Kit de Frasco para injetáveis na sua embalagem de origem para proteger da luz.
- Conserve o Kromeya Kit de Frasco para injetáveis no frigorífico entre 2°C a 8°C.
- Se necessário, por exemplo ao viajar, o Kromeya Kit de Frasco para injetáveis pode ser conservado à temperatura ambiente até 14 dias.

Passo 1

Reunir o material e verificar se há defeitos

1.1 Retire Kromeya Kit de Frasco para injetáveis do frigorífico.



1.2 Deixe o kit à temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos para permitir que o medicamento aqueça. Injetar o medicamento frio pode ser doloroso.



Aviso: Não aqueça o kit de nenhuma outra forma, tal como num micro-ondas, em água quente ou à luz solar direta.

1.3 Abra o kit e retire todos os componentes e coloque-os numa superfície limpa, seca e plana. Verifique os componentes para garantir que a embalagem e o conteúdo não estão danificados.



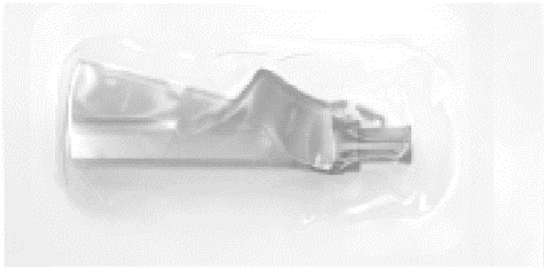
Frasco para Injetáveis



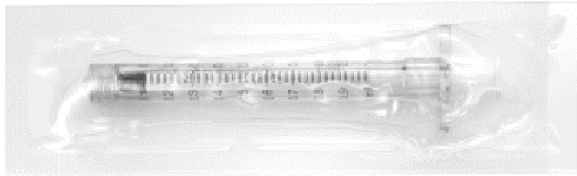
Adaptador de Frasco para Injetáveis



Compressas com Álcool



Agulha



Seringa

Aviso: Não utilize se estiver danificado.

1.4 Irá precisar também do seguinte material que não vem incluído no kit.

- Uma bola de algodão ou gaze limpa, e
- Um recipiente para objetos cortantes (ver secção 7.2).

Abra o seu recipiente para objetos cortantes para que esteja pronto a utilizar.



1.5 Verifique os seus registos quanto à data da injeção e ao local de injeção para perceber qual o local de injeção para esta sessão.



Passo 2

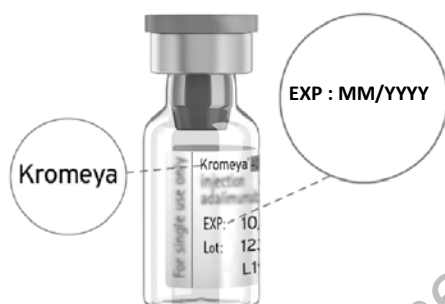
Preparar o Frasco para Injetáveis

2.1 Lave as suas mãos com sabão e água e seque-as bem.



Aviso: A utilização de luvas não substitui a necessidade de lavar as mãos.

2.2 Verifique o rótulo do frasco para injetáveis de Kromeya e o prazo de validade.



Aviso: Não utilize o frasco para injetáveis se:

- O nome no frasco para injetáveis não é Kromeya.
- O prazo de validade do frasco para injetáveis expirou.

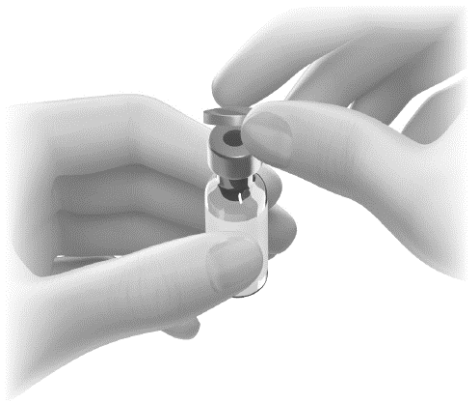
2.3 Verifique o líquido para garantir que:

O líquido é límpido, incolor e isento de partículas.

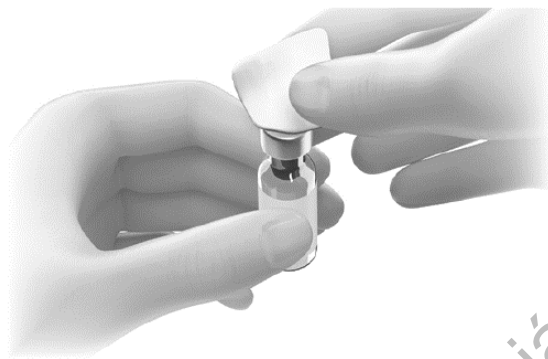


Aviso: Não utilize o frasco para injetáveis se o líquido estiver turvo, descolorado ou se contiver partículas ou flocos.

2.4 Remova suavemente a tampa amarela do frasco para injetáveis.

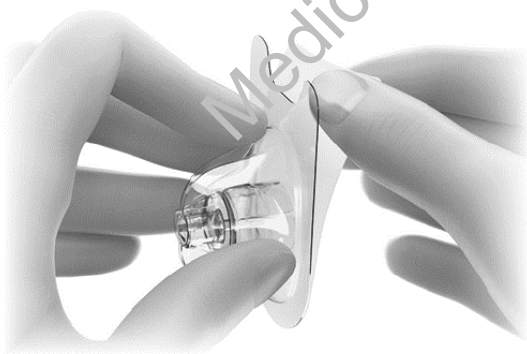


2.5 Limpe todo o topo do frasco para injetáveis com uma compressa embebida em álcool e deite fora a compressa.



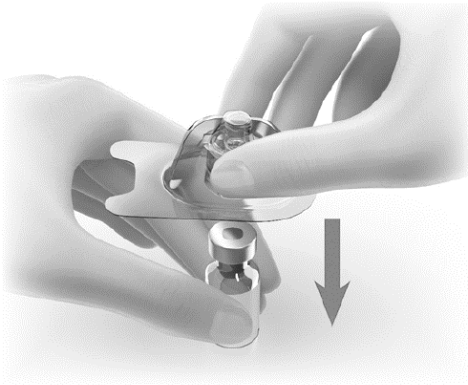
Aviso: Não toque no topo do frasco para injetáveis depois de limpar.

2.6 Descole o papel da embalagem do adaptador de frasco sem retirar o adaptador de frasco para injetáveis da sua embalagem.



Aviso: Não toque no adaptador de frasco para injetáveis.

2.7 Com o adaptador de frasco para injetáveis ainda dentro da sua embalagem, empurre o adaptador de frasco para injetáveis contra o frasco para injetáveis até encaixar na posição correta.



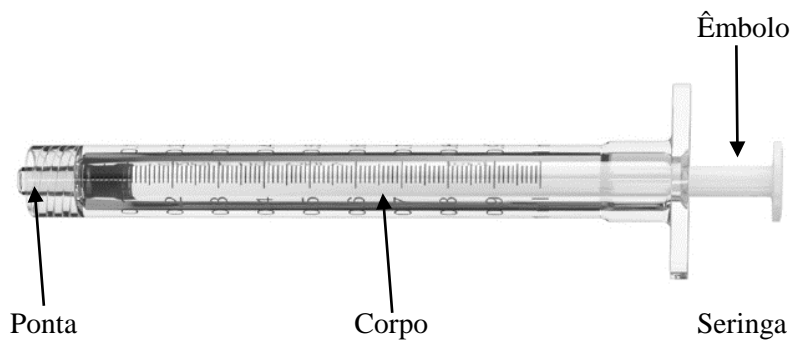
2.8 Segure o frasco para injetáveis e retire a embalagem. Para garantir que o adaptador se mantém no topo do frasco para injetáveis, segure a embalagem pelo rebordo exterior.



Medicamento já não autorizado

Passo 3

Preparar a Seringa



3.1 Descole a embalagem da seringa e segure a seringa pelo corpo da seringa.



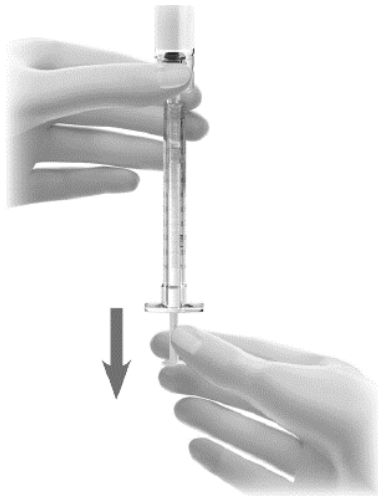
Aviso: Não toque na ponta da seringa.

3.2 Segure o adaptador de frasco para injetáveis, insira a ponta da seringa e rode para conectar.



3.3 Inverta o frasco para injetáveis de modo a que fique na vertical com a seringa ainda acoplada.

3.4 Mantenha o frasco para injetáveis e a seringa na vertical e lentamente extraia a dose prescrita.



Aviso: Se o êmbolo for completamente retirado, deite fora a seringa.
Não tente inseri-lo novamente e utilize um novo kit.

3.5 Empurre lentamente o êmbolo para dentro para empurrar o medicamento de novo para dentro do frasco para injetáveis. Isto remove quaisquer bolhas ou espaços de ar.



De novo, puxe lentamente para fora o êmbolo até à dose prescrita e páre.
Se ainda observar bolhas ou espaços de ar na ponta da seringa, repita este passo até que todas as bolhas ou espaços de ar tenham desaparecido. Não agite a seringa.

Aviso: **Não** utilize a seringa se existir uma grande quantidade de ar dentro da seringa.

3.6 Inverta o frasco para injetáveis e a seringa, segure firmemente o adaptador de frasco para injetáveis e retire a seringa do adaptador de frasco para injetáveis.



3.7 Coloque a seringa numa superfície limpa e plana.

Aviso: Não toque na ponta da seringa.

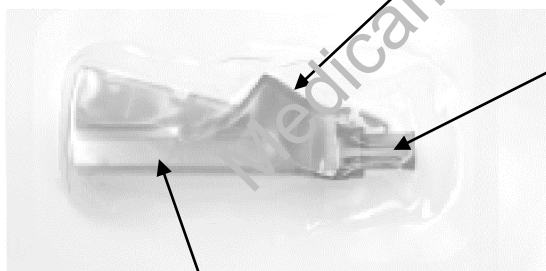
Aviso: Não deite fora o frasco para injetáveis.

Passo 4

Preparar a Agulha

Capa de Segurança

Apoio texturizado para o dedo

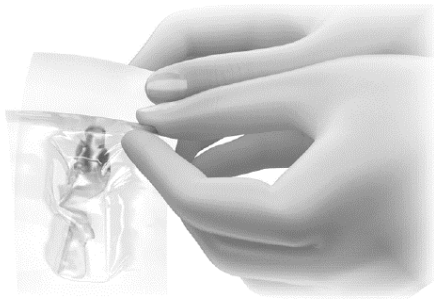


Conector de seringa amarelo

Tampa

Agulha

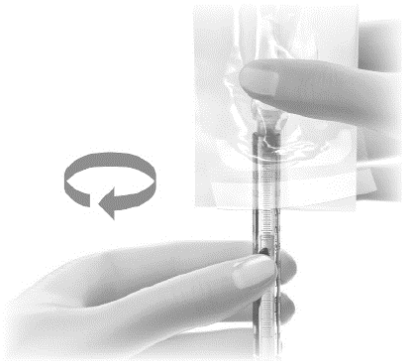
4.1 Descole a embalagem da agulha para expor o conector de seringa amarelo.



Aviso: Não retire a agulha da sua embalagem.

Aviso: Não toque no conector amarelo.

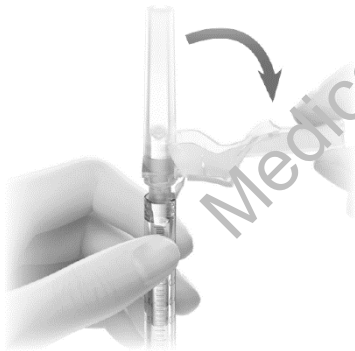
4.2 Insira a ponta da seringa no conector de seringa e rode para conectar



4.3 Elimine a embalagem da agulha.

Aviso: Não remova a tampa transparente da agulha.

4.4 Puxe a proteção de segurança da agulha cor de rosa na direção da seringa.



Aviso: Não retire a proteção de segurança da agulha cor de rosa do conector amarelo.

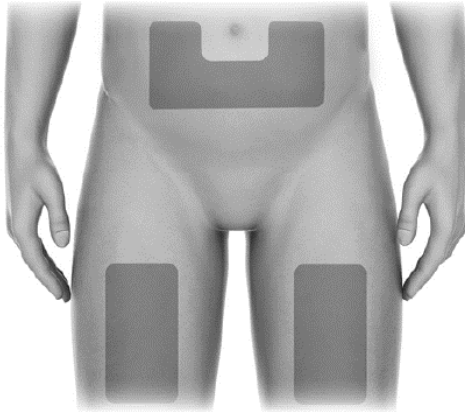
4.5 Coloque a seringa numa superfície limpa e plana.

Passo 5

Preparar a Injeção

5.1 Escolha um local de injeção:

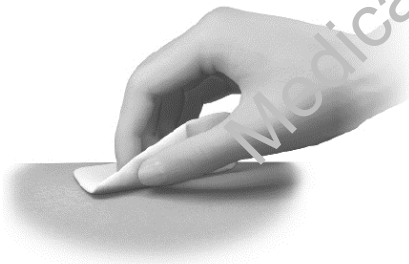
- No topo das coxas
- ou
- Na zona inferior da barriga (injete distando pelo menos 5 centímetros do umbigo).



Escolha um local de injeção diferente (que diste pelo menos 2,5 centímetros do local de injeção prévio) de cada vez, para reduzir a vermelhidão, irritação ou outros problemas de pele.

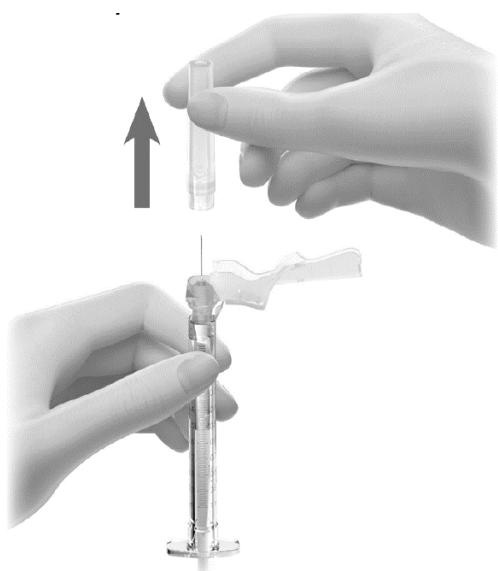
Aviso: Não injete numa área que esteja inflamada (dorida), com hematoma, vermelha, dura, com cicatriz ou onde tenha estrias.

5.2 Limpe o local de injeção com uma compressa embebida em álcool e deite fora a compressa.



Aviso: Não sopre ou toque no local de injeção depois de limpar.

5.3 Remova a tampa transparente da agulha puxando-a a direito e deite-a fora.



Aviso: Não tente colocar a tampa de novo sobre a agulha.

5.4 Segure a seringa como um lápis e com a proteção de segurança da agulha cor de rosa a apontar para cima.



Passo 6

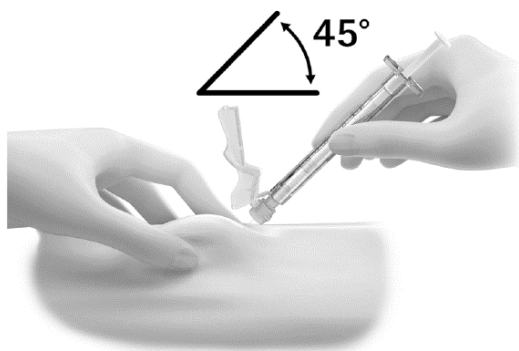
Administrar a Injeção

6.1 Com a mão livre, belisque suavemente uma prega de pele limpa e mantenha-a.



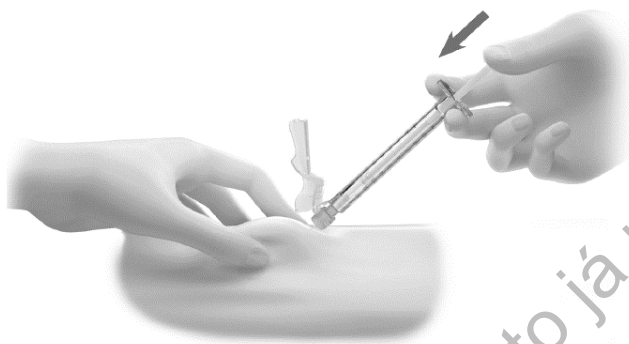
Aviso: Não toque onde pretende injetar.

6.2 Com um movimento curto e rápido, empurre a agulha contra a pele num ângulo de 45°.



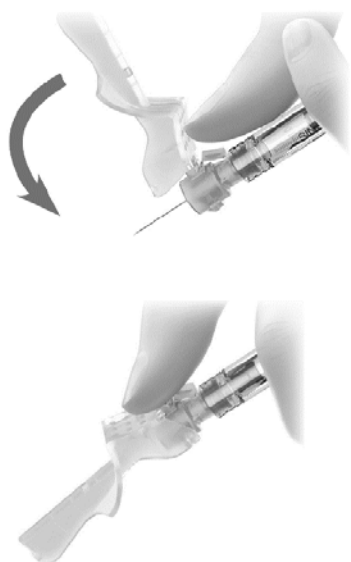
Nota: Com a experiência, irá perceber qual o ângulo (entre 45° e 90°) que é mais confortável para si e para a criança.

6.3 Empurre suavemente a haste branca do êmbolo completamente para baixo até que a seringa fique vazia.



6.4 Remova a agulha da pele, tendo o cuidado de a puxar no mesmo ângulo em que foi inserida. Depois liberte a prega de pele.

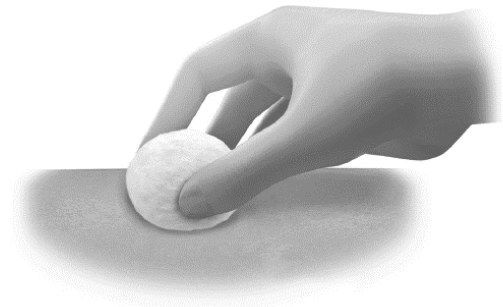
6.5 Centre o seu polegar ou indicador na ranhura texturizada para o dedo e empurre a proteção de segurança para a frente sobre a agulha até que ouça ou sinta que prendeu.



6.6 A agulha está agora coberta e segura. Pode agora ser eliminada no recipiente para objetos cortantes.

Aviso: Contacte o seu profissional de saúde se não injetou a dose total.

6.7 Se existir sangue ou líquido no local de injeção, pressione suavemente uma bola de algodão ou gaze na pele durante 10 segundos.



Aviso: Não esfregue o local de injeção.

Passo 7

Registrar a injeção e eliminação dos componentes

7.1 Agora que completou a sua injeção, atualize o seu registo com:

- o local de injeção
- a data
- qualquer problema que tenha tido
- o número do lote (no rótulo do frasco para injetáveis).



7.2 Deite fora a seringa utilizada com a agulha protegida e o frasco para injetáveis acoplado com o adaptador de frasco para injetáveis no recipiente para objetos cortantes.



Aviso: Mantenha o seu recipiente para objetos cortantes fora do alcance das crianças.

Aviso: Não guarde quaisquer medicamentos não utilizados.

Aviso: Não deite fora a seringa ou o frasco para injetáveis no lixo doméstico.

Se não tiver um recipiente para objetos cortantes, pode utilizar um recipiente doméstico desde que:

- Seja feito de plástico resistente;
- Possa ser fechado com um encaixe justo, uma tampa resistente a punções; que impeça os objetos cortantes de saírem,
- Fique na vertical e seja estável durante a utilização,
- Resistente a fugas e,
- Rotulado adequadamente para alertar dos resíduos perigosos dentro do recipiente.

7.3 Quando o seu recipiente para objetos cortantes estiver quase cheio, deverá seguir as suas orientações locais para a correta eliminação do recipiente para objetos cortantes.

Aviso: Não recicle o seu recipiente para objetos cortantes.

Medicamento já não autorizado