

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ 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

Flixabi 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis contém 100 mg de infliximab\*. Depois da reconstituição cada ml contém 10 mg de infliximab.

\* Infliximab é um anticorpo-monoclonal IgG1 homem-murino quimérico produzido em células de Ovário de Hamster Chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó branco.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Artrite reumatoide

Flixabi, em associação com o metotrexato, é indicado para a redução de sinais e sintomas, bem como melhoria da função física em:

- doentes adultos com doença ativa que apresentaram uma resposta inadequada a fármacos modificadores da evolução da doença reumática (DMARDs), incluindo o metotrexato.
- doentes adultos com doença grave, ativa e progressiva, que não receberam previamente tratamento com metotrexato ou outros DMARDs.

Nestas populações de doentes foi demonstrada uma redução da taxa de progressão das lesões articulares, avaliada através de raios-X (ver secção 5.1).

#### Doença de Crohn em adultos

Flixabi é indicado para:

- tratamento da doença de Crohn ativa, moderada a grave, em doentes adultos que não apresentaram resposta mesmo após um ciclo completo e adequado de um tratamento com um corticosteroide e/ou um imunossupressor; ou que apresentam intolerância ou contra-indicações a tais terapêuticas.
- tratamento da doença de Crohn ativa, com formação de fístulas, em doentes adultos que não apresentaram resposta mesmo após um ciclo completo e adequado de um tratamento convencional (incluindo antibióticos, drenagem e terapêutica imunossupressora).

#### Doença de Crohn pediátrica

Flixabi é indicado para o tratamento da doença de Crohn ativa grave, em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos, que não apresentaram resposta à terapêutica convencional, incluindo um corticosteroide, um imunomodulador e terapêutica de nutrição primária;

ou que apresentam intolerância ou contraindicações a tais terapêuticas. O infliximab foi apenas estudado em associação com terapêutica imunossupressora convencional.

#### Colite ulcerosa

Flixabi é indicado para o tratamento da colite ulcerosa ativa moderada a grave em doentes adultos que não responderam adequadamente à terapêutica convencional, incluindo corticosteroides e 6-mercaptopurina (6-MP) ou azatioprina (AZA), ou que apresentam intolerância ou contraindicações a estas terapêuticas.

#### Colite ulcerosa pediátrica

Flixabi é indicado para o tratamento da colite ulcerosa ativa grave, em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos, que apresentaram uma resposta inadequada à terapêutica convencional, incluindo corticosteroides e 6-MP ou AZA, ou que apresentam intolerância ou contraindicações a tais terapêuticas.

#### Espondilite anquilosante

Flixabi é indicado para o tratamento da espondilite anquilosante ativa grave, em doentes adultos que não responderam adequadamente a terapêuticas convencionais.

#### Artrite psoriática

Flixabi é indicado para o tratamento da artrite psoriática ativa e progressiva em doentes adultos quando apresentaram uma resposta inadequada a uma terapêutica prévia com DMARD.

Flixabi deve ser administrado

- em associação com o metotrexato
- ou em monoterapia, em doentes que demonstraram intolerância ao metotrexato ou para os quais o metotrexato está contraindicado

Demonstrou-se que Flixabi melhora a função física em doentes com artrite psoriática e reduz a taxa de progressão da lesão ao nível da articulação periférica de acordo com a avaliação por raio-X em doentes com subtipos simétricos poliarticulares da doença (ver secção 5.1).

#### Psoríase

Flixabi é indicado para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em doentes adultos que não apresentaram resposta, ou que têm uma contraindicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistémicas, incluindo ciclosporina, metotrexato ou psoraleno com ultravioletas A (PUVA) (ver secção 5.1).

## **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento com Flixabi deve ser iniciado e efetuado sob a supervisão de um médico especialista com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide, doenças intestinais inflamatórias, espondilite anquilosante, artrite psoriática ou psoríase. Flixabi deve ser administrado por via intravenosa. As perfusões de Flixabi devem ser administradas por profissionais de saúde qualificados com formação adequada para detetar quaisquer problemas relacionados com a perfusão. Os doentes medicados com Flixabi devem receber o folheto informativo e o cartão de alerta do doente.

No decurso do tratamento com Flixabi, a utilização de outras terapêuticas concomitantes, como, por exemplo, corticosteroides e imunossuppressores, deverá ser otimizada.

### Posologia

*Adultos (≥ 18 anos)*

#### Artrite reumatoide

3 mg/kg administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido por doses adicionais de 3 mg/kg administradas 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e, em seguida, em intervalos de 8 semanas.

Flixabi tem de ser administrado concomitantemente com metotrexato.

Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente atingida dentro de 12 semanas de tratamento. Se um doente apresenta uma resposta inadequada ou há perda de resposta após este período, pode ser tido em consideração um aumento gradual da dose de, aproximadamente, 1,5 mg/kg, até ser atingida a dose máxima de 7,5 mg/kg, em intervalos de 8 semanas. Como alternativa, pode considerar-se a administração de 3 mg/kg, em intervalos de 4 semanas. Se for atingida uma resposta adequada, os doentes devem continuar a receber tratamento com a dose ou o intervalo de administração escolhido. A continuação da terapêutica deve ser cuidadosamente reconsiderada nos doentes que não apresentarem evidência de benefício terapêutico durante as primeiras 12 semanas de tratamento ou após o ajuste posológico.

#### Doença de Crohn ativa moderada a grave

5 mg/kg administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido por uma perfusão adicional de 5 mg/kg 2 semanas após a primeira perfusão intravenosa. No caso de um doente não responder ao tratamento após as 2 primeiras doses, não deve ser administrado tratamento adicional com Flixabi. Os dados disponíveis não sustentam tratamentos adicionais de Flixabi em doentes que não respondam dentro de 6 semanas após a perfusão inicial.

Nos doentes que respondem, as estratégias alternativas para continuação do tratamento são as seguintes:

- Manutenção: perfusão intravenosa adicional de 5 mg/kg na semana 6 após a dose inicial, seguindo-se de perfusões intravenosas administradas em intervalos de 8 semanas, ou
- Readministração: perfusão de 5 mg/kg se houver recorrência de sinais e sintomas da doença (ver “Readministração” abaixo e secção 4.4).

Apesar dos dados comparativos serem limitados, resultados limitados em doentes que inicialmente responderam a doses de 5 mg/kg mas que deixaram de responder, indicam que alguns doentes podem recuperar a resposta com doses progressivas (ver secção 5.1). A continuação da terapêutica deve ser cuidadosamente reconsiderada nos doentes que não apresentam evidência de benefício terapêutico após ajuste posológico.

#### Doença de Crohn ativa, com formação de fístulas

5 mg/kg administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido de doses adicionais de 5 mg/kg, administradas por perfusão às 2 e 6 semanas após a primeira perfusão. Se um doente não responder após 3 doses, não deve ser administrado qualquer tratamento adicional com Flixabi.

Nos doentes que respondem, as estratégias alternativas para continuação do tratamento são as seguintes:

- Manutenção: Perfusões intravenosas adicionais de 5 mg/kg em intervalos de 8 semanas ou
- Readministração: Perfusão intravenosa de 5 mg/kg se houver recorrência de sinais e sintomas da doença, seguida por perfusões de 5 mg/kg em intervalos de 8 semanas (ver “Readministração” abaixo e secção 4.4).

Apesar dos dados comparativos serem limitados, resultados limitados em doentes que inicialmente responderam a doses de 5 mg/kg mas que deixaram de responder, indica que alguns doentes podem recuperar a resposta com doses progressivas (ver secção 5.1). A continuação da terapêutica deve ser cuidadosamente reconsiderada nos doentes que não apresentam evidência de benefício terapêutico após ajuste posológico.

Na doença de Crohn, a experiência de readministração se houver recorrência de sinais e sintomas é limitada e os dados comparativos sobre o benefício/risco das estratégias alternativas para a continuação do tratamento permanecem não disponíveis.

#### Colite ulcerosa

5 mg/kg administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido por doses adicionais de 5 mg/kg, administradas por perfusão, 2 e 6 semanas após a primeira perfusão, e em seguida, em intervalos de 8 semanas.

Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente atingida dentro de 14 semanas de tratamento, ou seja, três doses. A continuação da terapêutica deve ser cuidadosamente reconsiderada nos doentes que não apresentarem evidência do benefício terapêutico durante este período de tempo.

#### Espondilite anquilosante

5 mg/kg administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido por doses adicionais de 5 mg/kg, administradas por perfusão, 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e, em seguida, em intervalos de 6 a 8 semanas. Se um doente não responder às 6 semanas (i.e. após a administração de 2 doses), não deve ser administrado tratamento adicional com Flixabi.

#### Artrite psoriática

5 mg/kg administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido por doses adicionais de 5 mg/kg, administradas por perfusão, 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e, em seguida, em intervalos de 8 semanas.

#### Psoríase

5 mg/kg administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido por doses adicionais de 5 mg/kg, administradas por perfusão, 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e, em seguida, em intervalos de 8 semanas. Se um doente não responder às 14 semanas (i.e. após a administração de 4 doses), não deve ser administrado tratamento adicional com Flixabi.

#### Readministração na doença de Crohn e artrite reumatoide

Caso se verifique recorrência dos sinais e sintomas da doença, Flixabi pode ser readministrado no período de 16 semanas após a última perfusão. Em estudos clínicos, as reações de hipersensibilidade tardia foram pouco frequentes e ocorreram após um intervalo de menos de 1 ano sem administração de infliximab (ver secções 4.4 e 4.8). A segurança e a eficácia da readministração de infliximab após um período sem tratamento de mais do que 16 semanas não foram estabelecidas. Esta recomendação aplica-se tanto aos doentes com doença de Crohn como aos doentes com artrite reumatoide.

#### Readministração na colite ulcerosa

A segurança e eficácia da readministração não foram estabelecidas noutros intervalos que não os de 8 semanas (ver secções 4.4 e 4.8).

#### Readministração na espondilite anquilosante

A segurança e eficácia da readministração não foram estabelecidas noutros intervalos que não os de 6 a 8 semanas (ver secções 4.4 e 4.8).

#### Readministração na artrite psoriática

A segurança e eficácia da readministração não foram estabelecidas noutros intervalos que não os de 8 semanas (ver secções 4.4 e 4.8).

#### Readministração na psoríase

A experiência limitada de repetição do tratamento com uma dose única de infliximab na psoríase, após um intervalo de 20 semanas, sugere uma eficácia mais reduzida e uma incidência mais elevada de reações ligeiras a moderadas à perfusão comparativamente com o regime de indução inicial (ver secção 5.1).

A experiência limitada de repetição do tratamento após ativação da doença com um regime de reindução, sugere uma incidência mais elevada de reações à perfusão, incluindo reações graves, comparativamente ao tratamento de manutenção em intervalos de 8 semanas (ver secção 4.8).

#### Readministração nas várias indicações

No caso de ser interrompida a terapêutica de manutenção, e existir necessidade de reiniciar o tratamento, não é recomendada a utilização de um regime de reindução (ver secção 4.8). Nesta situação, Flixabi deve ser iniciado com uma dose única seguida pelas recomendações posológicas de manutenção descritas acima.

## Populações especiais

### *Idosos*

Não foram realizados estudos específicos com infliximab em doentes idosos. Não se observaram em ensaios clínicos diferenças significativas na depuração ou no volume de distribuição relacionadas com a idade. Não é necessário ajuste posológico (ver secção 5.2). Para mais informação sobre a segurança de infliximab em doentes idosos (ver secções 4.4 e 4.8).

### *Compromisso renal e/ou hepático*

O infliximab não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser efetuadas quaisquer recomendações sobre a posologia (ver secção 5.2).

### *População pediátrica*

#### Doença de Crohn (6 a 17 anos)

5 mg/kg administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido de perfusões adicionais de 5 mg/kg, 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e, em seguida, em intervalos de 8 semanas. Os dados disponíveis não suportam a continuação do tratamento com infliximab em crianças e adolescentes que não respondem nas primeiras 10 semanas de tratamento (ver secção 5.1).

Alguns doentes podem necessitar de um intervalo mais curto entre as doses administradas, para manter o benefício clínico, enquanto para outros um intervalo entre as doses administradas mais longo poderá ser suficiente. Doentes que tenham tido o seu intervalo entre doses diminuído para menos do que 8 semanas poderão estar em maior risco de desenvolver reações adversas. Terapêutica continuada com intervalo entre doses diminuído deve ser cuidadosamente considerada em doentes em que não existe qualquer evidência de benefício terapêutico adicional após uma alteração no intervalo entre doses.

A segurança e eficácia de infliximab em crianças com doença de Crohn com idade inferior a 6 anos não foram estudadas. Os dados farmacocinéticos atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica em crianças com idade inferior a 6 anos.

#### Colite ulcerosa (6 a 17 anos)

5 mg/kg administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa seguido de perfusões adicionais de 5 mg/kg, 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e, em seguida, em intervalos de 8 semanas. Os dados disponíveis não suportam a continuação do tratamento com infliximab em doentes pediátricos que não respondem nas primeiras 8 semanas de tratamento (ver secção 5.1).

A segurança e eficácia de infliximab em crianças com colite ulcerosa com idade inferior a 6 anos não foram estudadas. Os dados farmacocinéticos atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica em crianças com idade inferior a 6 anos.

### Psoríase

A segurança e eficácia de infliximab em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos para a indicação de psoríase não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

#### Artrite idiopática juvenil, artrite psoriática e espondilite anquilosante

A segurança e eficácia de infliximab em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos para as indicações artrite idiopática juvenil, artrite psoriática e espondilite anquilosante não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

### Artrite reumatoide juvenil

A segurança e eficácia de infliximab em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos para a indicação artrite reumatoide juvenil não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

### Modo de administração

Flixabi deve ser administrado por via intravenosa durante um período de 2 horas. Todos os doentes aos quais se administra Flixabi devem ser mantidos sob observação durante, pelo menos, 1-2 horas após a perfusão para despiste de reações agudas relacionadas com a perfusão. Deve estar disponível equipamento de emergência, tais como adrenalina, anti-histamínicos, corticosteroides e ventilação artificial. Os doentes podem ser tratados previamente com, por ex., um anti-histamínico, hidrocortisona e/ou paracetamol e a taxa de perfusão pode ser diminuída para reduzir o risco de reações relacionadas com a perfusão, especialmente se ocorrerem previamente reações relacionadas com a perfusão (ver secção 4.4).

### *Perfusões mais curtas nas indicações para adultos*

Em doentes adultos cuidadosamente selecionados que toleraram, pelo menos, 3 perfusões iniciais de 2 horas de Flixabi (fase de indução) e que estão a receber tratamento de manutenção, pode considerar-se a administração das perfusões subsequentes durante um período não inferior a 1 hora. Se ocorrer uma reação à perfusão associada a uma perfusão mais curta, pode ser considerada uma taxa de perfusão mais lenta para futuras perfusões se o tratamento for para continuar. Não foram estudadas perfusões mais curtas com doses > 6 mg/kg (ver secção 4.8).

Consulte as instruções de preparação e administração na secção 6.6.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa, a outras proteínas murinas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com tuberculose ou outras infeções graves tais como sepsis, abscessos, e infeções oportunistas (ver secção 4.4).

Doentes com insuficiência cardíaca moderada ou grave (classe III/IV da NYHA) (ver secções 4.4 e 4.8).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Rastreabilidade

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

### Reações da perfusão e hipersensibilidade

Infliximab tem sido associado a reações agudas relacionadas com a perfusão, incluindo choque anafilático e reações de hipersensibilidade tardia (ver secção 4.8).

Os efeitos agudos da perfusão, incluindo reações anafiláticas, podem desenvolver-se durante (em segundos) ou em poucas horas após perfusão. Caso se observem efeitos agudos da perfusão, esta deve ser interrompida imediatamente. Equipamento de emergência, como a adrenalina, anti-histamínicos, corticosteroides e ventilação artificial tem de estar disponível. Os doentes podem ser pré-tratados, por exemplo, com um anti-histamínico, hidrocortisona e/ou paracetamol de modo a prevenir a ocorrência de efeitos ligeiros e transitórios.

Alguns doentes poderão desenvolver anticorpos ao infliximab que têm sido associados a um aumento na frequência de reações relacionadas com a perfusão. Uma pequena proporção de reações à perfusão foram reações alérgicas graves. Observou-se, também, uma associação entre o desenvolvimento de anticorpos ao infliximab e uma duração reduzida da resposta. A administração concomitante de imunomoduladores foi associada com uma incidência mais baixa de anticorpos ao infliximab e uma

redução na frequência de reações à perfusão. O efeito da terapêutica imunomoduladora concomitante foi mais profundo nos doentes que receberam tratamento episodicamente do que nos doentes que receberam terapêutica de manutenção. Nos doentes que suspendam imunossuppressores antes ou durante o tratamento com infliximab, existe um risco maior de desenvolvimento destes anticorpos. Os anticorpos ao infliximab nem sempre podem ser detetados em amostras de soro. Caso ocorram reações graves, deve instituir-se um tratamento sintomático e não devem ser administradas perfusões adicionais de Flixabi (ver secção 4.8).

Em estudos clínicos, foram notificadas reações de hipersensibilidade tardia. Os dados disponíveis sugerem um aumento do risco de reações de hipersensibilidade tardia com o aumento do intervalo de tempo decorrido após a última administração de infliximab. Os doentes devem ser aconselhados a consultar imediatamente um médico caso surja alguma reação adversa tardia (ver secção 4.8). Caso o tratamento seja repetido após um intervalo prolongado, deve proceder-se a uma cuidadosa monitorização dos doentes relativamente aos sinais e sintomas de hipersensibilidade tardia.

### Infeções

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para despiste de infeções, incluindo a tuberculose, antes, durante e após o tratamento com Flixabi. Dado que a eliminação de infliximab pode demorar até seis meses, a monitorização deverá continuar ao longo desse período. Não deve ser administrado tratamento adicional com Flixabi se um doente desenvolver uma infeção grave ou sepsis.

Deve ter-se precaução ao administrar-se Flixabi em doentes com infeção crónica ou com antecedentes de infeções recorrentes, incluindo a terapêutica concomitante de medicamentos imunossuppressores. Os doentes devem ser devidamente advertidos de evitar a exposição a potenciais fatores de risco de infeção.

O fator de necrose tumoral alfa ( $TNF_{\alpha}$ ) é um mediador da inflamação e modula a resposta imunitária celular. Dados experimentais demonstram que o  $TNF_{\alpha}$  é essencial para a resolução das infeções intracelulares. A experiência clínica demonstra que a defesa do hospedeiro contra a infeção está deprimida em alguns doentes tratados com infliximab.

Saliente-se que a supressão do  $TNF_{\alpha}$  pode mascarar os sintomas de infeção, tal como a febre. O reconhecimento precoce de manifestações clínicas atípicas de infeções graves e manifestação clínica típica de infeções raras e invulgares é determinante para minimizar atrasos no diagnóstico e no tratamento da doença.

Os doentes a receber antagonistas do TNF são mais suscetíveis a infeções graves. Foram observadas tuberculose, infeções bacterianas, incluindo sepsis e pneumonia, infeções fúngicas invasivas, virais e outras infeções oportunistas em doentes tratados com infliximab. Algumas destas infeções foram fatais; as infeções oportunistas notificadas mais frequentemente com uma taxa de mortalidade > 5 % incluem a pneumocistose, candidíase, listeriose e aspergilose. Os doentes que desenvolvam uma infeção nova enquanto se encontram a fazer tratamento com Flixabi, devem ser cuidadosamente monitorizados e sujeitos a uma avaliação diagnóstica completa. A administração de Flixabi deve ser suspensa se um doente desenvolver uma nova infeção grave ou sepsis e deve ser iniciada uma terapêutica antimicrobiana ou antifúngica apropriada até que a infeção esteja controlada.

### *Tuberculose*

Têm sido notificados casos de tuberculose ativa em doentes a receber infliximab. Deve-se ter em consideração que na maioria destas notificações a tuberculose foi extrapulmonar, apresentando-se quer como doença local ou disseminada.

Antes de iniciar o tratamento com Flixabi, todos os doentes devem ser avaliados para despiste de tuberculose, tanto ativa como inativa (“latente”). Esta avaliação deve incluir uma anamnese pormenorizada com antecedentes pessoais de tuberculose ou possíveis contactos prévios com a tuberculose e terapêutica imunossupressora prévia e/ou atual. Devem ser efetuados exames de rastreio adequados (p.ex. teste cutâneo de tuberculina, raio-X torácico e/ou ensaio de libertação de interferão gama), em todos os doentes (as recomendações locais poderão ser aplicáveis). Recomenda-se que a



realização destes testes seja registada no cartão de alerta do doente. Chama-se a atenção dos prescritores para o risco de poderem surgir resultados falsos negativos no teste cutâneo de tuberculina, especialmente em indivíduos com doença grave ou imunodeprimidos.

No caso de ser diagnosticada tuberculose ativa, não deve ser iniciada a terapêutica com Flixabi (ver secção 4.3).

No caso de se suspeitar de tuberculose latente, deverá ser consultado um médico com experiência no tratamento de tuberculose. Deverá ser muito cuidadosamente avaliada a relação benefício/risco da terapêutica com Flixabi, em todas as situações seguidamente descritas.

Na eventualidade de um diagnóstico de tuberculose inativa (“latente”), deverá ser iniciada terapêutica antituberculose para o tratamento da tuberculose latente antes da instituição da terapêutica com Flixabi, e de acordo com as recomendações locais.

No caso de doentes que têm fatores de risco elevado ou significativo para a tuberculose e têm um teste negativo para a tuberculose latente, deverá ser considerada a terapêutica antituberculose antes de se iniciar o tratamento com Flixabi.

A administração de terapêutica antituberculose deverá também ser avaliada antes de se iniciar a terapêutica com Flixabi em doentes com uma história anterior de tuberculose latente ou ativa e a quem não é possível confirmar um ciclo adequado de tratamento.

Foram notificados alguns casos de tuberculose ativa em doentes tratados com Flixabi durante e após tratamento para a tuberculose latente.

Todos os doentes devem ser informados de que devem procurar o aconselhamento médico se surgirem sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (por ex: tosse persistente, síndrome consumtiva/perda de peso, febre baixa), durante ou após o tratamento com Flixabi.

#### *Infeções fúngicas invasivas*

Em doentes tratados com Flixabi, se estes desenvolverem uma doença sistémica grave deve-se suspeitar de um infeção fúngica invasiva, tais como aspergilose, candidíase, pneumocistose, histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose, e, na avaliação destes doentes, deve ser consultado na fase inicial um médico com experiência no diagnóstico e no tratamento de infeções fúngicas invasivas. As infeções fúngicas invasivas podem apresentar-se como doença disseminada em vez de localizada e os testes de antigénios e anticorpos podem ser negativos em alguns doentes com infeção ativa. Deve ser considerado o tratamento antifúngico empírico adequado durante a fase de diagnóstico, tendo em conta quer o risco de infeção fúngica grave quer os riscos do tratamento antifúngico.

Os doentes que tenham residido ou viajado para regiões onde as infeções fúngicas invasivas, tais como a histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose, são endémicas, os benefícios e os riscos do tratamento com Flixabi devem ser cuidadosamente considerados antes do início do tratamento com Flixabi.

#### *Doença de Crohn com formação de fístulas*

Os doentes com doença de Crohn com formação de fístulas que tenham fístulas supurativas agudas não podem iniciar a terapêutica com Flixabi até que a eventual fonte da infeção, especificamente abscesso, tenha sido excluída (ver secção 4.3).

#### Reativação da hepatite B (VHB)

Ocorreu reativação da hepatite B em doentes que receberam um antagonista do TNF incluindo infliximab, que são portadores crónicos deste vírus. Alguns casos tiveram um desfecho fatal.

Os doentes devem ser testados relativamente à infeção por VHB antes de iniciarem o tratamento com Flixabi. Nos doentes que tiverem um teste positivo para o VHB, recomenda-se a consulta com um médico com experiência no tratamento da hepatite B. Os portadores do VHB que necessitam de tratamento com Flixabi devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de sinais e sintomas de infeção ativa por VHB durante o tratamento e no período de vários meses após terminar o tratamento.

Não estão disponíveis dados adequados do tratamento de doentes que são portadores de VHB com terapêutica antiviral, em conjunto com terapêutica com um antagonista do TNF, para prevenir a reativação do VHB. Em doentes que desenvolvem reativação do VHB, Flixabi deve ser suspenso e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral eficaz com tratamento de suporte adequado.

#### Acontecimentos hepatobiliares

Foram observados, durante a experiência pós-comercialização de infliximab, casos de icterícia e hepatite não infecciosa, por vezes com características de hepatite autoimune. Ocorreram casos isolados de falência hepática de que resultaram transplantação hepática ou morte. Devem avaliar-se evidências de lesão hepática nos doentes com sintomas ou sinais de insuficiência hepática. No caso de se verificar icterícia e/ou aumento da ALT  $\geq 5$  vezes o limite superior do normal, Flixabi deverá ser suspenso, devendo efetuar-se uma investigação completa da anormalidade.

#### Administração concomitante de um inibidor TNF-alfa e anacinra

Observaram-se infeções graves e neutropenia em estudos clínicos nos quais se administrou anacinra e outro fármaco que inibe o TNF $_{\alpha}$ , o etanercept, sem que tenha sido observado qualquer benefício clínico adicional comparativamente com o etanercept em monoterapia. Dada a natureza das reações adversas observadas com a utilização concomitante de etanercept e anacinra, poderá também observar-se uma toxicidade semelhante caso seja administrada a combinação de anacinra e outros antagonistas do TNF $_{\alpha}$ . Assim, não se recomenda a associação de Flixabi e anacinra.

#### Administração concomitante de um inibidor TNF-alfa e abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de antagonistas do TNF e abatacept tem sido associada a um aumento do risco de infeções, incluindo infeções graves, comparativamente à administração de antagonistas do TNF em monoterapia, sem aumento do benefício clínico. A associação de Flixabi e abatacept não é recomendada.

#### Administração concomitante com outras terapêuticas biológicas

Existe informação insuficiente sobre a utilização concomitante de infliximab com outras terapêuticas biológicas usadas no tratamento das mesmas situações que infliximab. A utilização concomitante de Flixabi com estes biológicos não é recomendada devido à possibilidade de aumento do risco de infeções e outras potenciais interações farmacológicas.

#### Mudança entre DMARDs biológicos

Deve ter-se precaução e os doentes devem continuar a ser monitorizados quando se muda de um biológico para outro, uma vez que a sobreposição da atividade dos medicamentos biológicos pode aumentar o risco de reações adversas, incluindo infeção.

#### Vacinação

Recomenda-se, se possível, que os doentes tenham todas as vacinas em dia de acordo com as normas orientadoras atuais antes do início do tratamento com Flixabi. Os doentes em tratamento com infliximab poderão receber vacinas concomitantemente, exceto vacinas vivas (ver secções 4.5 e 4.6).

Num subgrupo de 90 doentes adultos com artrite reumatoide do estudo ASPIRE uma proporção semelhante de doentes de cada grupo de tratamento (metotrexato com: placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] ou 6 mg/kg de infliximab n = 46) mostrou um aumento efetivo de duas vezes nos títulos de uma vacina pneumocócica polivalente, o que indica que o infliximab não interferiu com a resposta imune humoral independente das células T. No entanto, estudos publicados na literatura para várias indicações (ex. artrite reumatoide, psoríase, doença de Crohn) sugerem que vacinas não-vivas administradas durante o tratamento com antagonistas do TNF, incluindo infliximab, podem provocar uma resposta imune mais baixa do que em doentes que não estão a receber terapêutica com antagonistas do TNF.

#### Vacinas vivas/agentes terapêuticos infecciosos

Nos doentes que recebem terapêutica com antagonistas do TNF, os dados disponíveis sobre a resposta à vacinação com vacinas vivas ou sobre a transmissão secundária de infeção através das vacinas vivas

são limitados. O uso de vacinas vivas pode resultar numa infeção clínica, incluindo infeção disseminada. A administração concomitante de vacinas vivas com Flixabi não é recomendada.

Foram notificados casos fatais devido a infeção por Bacilo Calmette-Guérin (BCG) disseminada no seguimento da administração da vacina BCG após o nascimento, em lactentes expostos a infliximab *in utero*. É recomendado um período mínimo de seis meses de espera após o nascimento antes da administração de vacinas vivas a lactentes com exposição *in utero* a infliximab (ver secção 4.6).

O uso de outros agentes terapêuticos infecciosos como bactérias vivas atenuadas (p. ex. instilação de BCG na bexiga para o tratamento de cancro) pode resultar numa infeção clínica, incluindo infeção disseminada. Recomenda-se que não sejam administrados concomitantemente agentes terapêuticos infecciosos com Flixabi.

#### Processos autoimunes

O défice relativo em TNF $_{\alpha}$ , causado pela terapêutica com antagonistas do TNF, pode provocar o desenvolvimento de um processo autoimune. Não deve ser administrado tratamento adicional com Flixabi se um doente apresentar sintomas sugestivos de uma síndrome do tipo lúpus, após o tratamento com Flixabi, e de ser positiva a pesquisa de anticorpos contra o ADN de cadeia dupla (ver secção 4.8).

#### Acontecimentos neurológicos

A utilização de antagonistas do TNF incluindo infliximab, tem sido associada a novos casos de aparecimento ou exacerbação dos sintomas clínicos e/ou evidência radiográfica de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla, e doenças desmielinizantes periféricas, incluindo síndrome de Guillain-Barré. Em doentes com perturbações desmielinizantes pré-existentes ou com início recente, os benefícios e riscos do tratamento com antagonistas do TNF devem ser cuidadosamente ponderados antes do início da terapêutica com Flixabi. A suspensão do tratamento com Flixabi deve ser considerada se se desenvolverem estas perturbações.

#### Neoplasias malignas e linfoproliferativas

Na parte controlada dos estudos clínicos dos antagonistas do TNF, foram observados mais casos de neoplasias malignas incluindo linfoma entre os doentes que receberam um antagonista do TNF comparativamente com os doentes do grupo controlo. Durante os estudos clínicos de infliximab em todas as indicações terapêuticas aprovadas a incidência de linfoma nos doentes tratados com infliximab foi superior à esperada na população em geral, mas a ocorrência de linfoma foi rara. No período pós-comercialização, foram notificados casos de leucemia em doentes tratados com um antagonista do TNF. Existe um risco basal acrescido de linfoma e leucemia em doentes com artrite reumatoide, nos quais a doença inflamatória é de longo curso e muito ativa, o que complica a estimativa do risco.

Num estudo clínico exploratório realizado para avaliar o uso de infliximab em doentes com doença pulmonar crónica obstrutiva (DPCO) moderada a grave, foram notificadas mais neoplasias malignas no grupo de doentes tratados com infliximab do que no grupo controlo de doentes. Todos os doentes tinham antecedentes de tabagismo intenso. Deverão ser tomadas precauções quando for considerado o tratamento de doentes com risco aumentado de doença maligna devido a tabagismo intenso.

Com base no conhecimento atual, o risco de desenvolvimento de linfomas ou de outras neoplasias malignas em doentes que recebam tratamento com antagonistas do TNF não pode ser excluído (ver secção 4.8). Devem ser tomadas precauções quando for considerado o tratamento com antagonistas do TNF em doentes com uma história clínica de neoplasias malignas ou quando for considerado manter o tratamento em doentes que desenvolvam uma doença maligna.

Deve ser tida precaução nos doentes com psoríase e antecedentes de terapêutica imunossupressora extensa ou tratamento por PUVA prolongado.

No período pós-comercialização, foram notificados casos de neoplasias malignas, algumas fatais, em crianças, adolescentes e adultos jovens (até 22 anos de idade) tratados com antagonistas do TNF (início da terapêutica  $\leq$  18 anos de idade), incluindo infliximab. Aproximadamente metade dos casos

foram linfomas. Os outros casos representaram uma variedade de diferentes neoplasias malignas e incluíram neoplasias malignas raras, habitualmente associadas com imunossupressão. Não pode ser excluído o risco de desenvolvimento de neoplasias malignas em doentes tratados com antagonistas do TNF.

Após a comercialização, foram notificados casos de linfoma hepatosplénico de células T (HSTCL) em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo infliximab. Este tipo raro de linfoma de linfócitos T tem uma progressão muito agressiva e geralmente fatal. Quase todos os doentes tinham recebido tratamento com AZA e 6-MP concomitantemente ou imediatamente antes do antagonista do TNF. A grande maioria dos casos com infliximab ocorreram em doentes com doença de Crohn ou colite ulcerosa e a maior parte foi notificada em adolescentes ou adultos jovens do sexo masculino. O risco potencial da combinação AZA ou 6-MP e Flixabi deve ser cuidadosamente considerado. O risco de desenvolvimento de linfoma hepatosplénico de células T em doentes que recebam tratamento com Flixabi não pode ser excluído (ver secção 4.8).

Foram notificados melanoma e carcinoma de células Merkel em doentes tratados com terapêutica bloqueadora do TNF, incluindo infliximab (ver secção 4.8). É recomendado o exame periódico da pele, particularmente em doentes com fatores de risco para cancro da pele.

Um estudo de coorte retrospectivo de base populacional com dados do registo nacional de saúde Sueco demonstrou um aumento na incidência de cancro do colo do útero em mulheres com artrite reumatoide tratadas com infliximab em comparação com as doentes que não tinham sido tratadas com quaisquer agentes biológicos ou a população em geral, incluindo mulheres com mais de 60 anos de idade. Deve ser mantido o rastreio periódico em mulheres tratadas com infliximab, incluindo as mulheres com mais de 60 anos de idade.

Todos os doentes com colite ulcerosa em risco aumentado de displasia ou carcinoma do cólon (por exemplo, doentes com colite ulcerosa de duração prolongada ou colangite esclerosante primária), ou doentes que têm antecedentes de displasia ou carcinoma do cólon devem ser rastreados quanto à existência de displasia em intervalos regulares antes da terapêutica e ao longo da evolução da sua doença. Esta avaliação deve incluir colonoscopia e biopsias, de acordo com as recomendações locais. Os dados atuais não são indicativos de que o tratamento com infliximab influencia o risco de desenvolvimento de displasia ou carcinoma do cólon.

Uma vez que não foi estabelecida a possibilidade de risco aumentado de desenvolvimento de cancro em doentes com displasia recentemente diagnosticada e tratados com infliximab, o médico deverá considerar cuidadosamente o risco e os benefícios da terapêutica continuada para cada doente.

#### Insuficiência cardíaca

Flixabi deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca ligeira (classes I/II da NYHA). Os doentes deverão ser cuidadosamente monitorizados e o tratamento com Flixabi deve ser interrompido caso os doentes desenvolvam novos sintomas ou apresentem agravamento dos sintomas de insuficiência cardíaca (ver secções 4.3 e 4.8).

#### Reações hematológicas

Têm sido notificados casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia em doentes a receber antagonistas do TNF, incluindo infliximab. Todos os doentes devem ser aconselhados a procurar o médico imediatamente se desenvolverem sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas (p. ex. febre persistente, contusão, hemorragia, palidez). A suspensão do tratamento com Flixabi deve ser considerada em doentes com anomalias hematológicas significativas confirmadas.

#### Outros

A experiência sobre a segurança do tratamento com infliximab em doentes submetidos a procedimentos cirúrgicos, incluindo artroplastia, é limitada. A longa semivida de infliximab deve ser tida em consideração na eventualidade de estar a ser planeada uma intervenção cirúrgica. Um doente que necessite de ser submetido a cirurgia enquanto estiver a receber tratamento com Flixabi, deve ser cuidadosamente monitorizado relativamente a infeções e devem ser tomadas as medidas apropriadas.

A falha na resposta ao tratamento da doença de Crohn pode indicar a presença de estenose fibrótica estabelecida, a qual pode requerer tratamento cirúrgico. Não há evidência que sugira que infliximab agrava ou provoca estenoses fibróticas.

### Populações especiais

#### Idosos

A incidência de infeções graves em doentes com idade igual e superior a 65 anos tratados com infliximab foi maior do que em doentes com idade inferior a 65 anos, sendo que algumas destas foram fatais. Deve ser tomada especial atenção relativamente ao risco de infeção durante o tratamento no idoso (ver secção 4.8).

### **População pediátrica**

#### Infeções

Em estudos clínicos, os casos de infeções foram notificados numa maior proporção de doentes pediátricos em comparação com doentes adultos (ver secção 4.8).

#### Vacinações

Antes de iniciar o tratamento com Flixabi, recomenda-se que os doentes pediátricos tenham, se possível, todas as vacinas em dia de acordo com as normas orientadoras atuais de vacinação. Os doentes pediátricos em tratamento com infliximab poderão receber vacinas concomitantemente, exceto vacinas vivas (ver secções 4.5 e 4.6).

#### Neoplasias malignas e linfoproliferativas

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

Após a comercialização, foram notificados casos de linfoma hepatosplénico de células T (HSTCL) em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T tem um curso da doença muito agressivo e é geralmente fatal. Quase todos os doentes tinham recebido tratamento com AZA e 6-MP concomitantemente ou imediatamente antes do antagonista do TNF. A grande maioria dos casos com infliximab ocorreram em doentes com doença de Crohn ou colite ulcerosa e a maior parte foi notificada em adolescentes ou adultos jovens do sexo masculino. O risco potencial da combinação de AZA ou 6-MP e Flixabi deve ser cuidadosamente avaliado. Não pode ser excluído o risco de desenvolvimento de linfoma hepatosplénico de células T em doentes que recebam tratamento com Flixabi (ver secção 4.8).

#### Contéudo em sódio

Flixabi contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. No entanto, Flixabi é diluído numa solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Deve ser tido em consideração para doentes em dieta controlada de sódio (ver secção 6.6).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

Em doentes com artrite reumatoide, artrite psoriática e doença de Crohn, há evidência de redução da formação de anticorpos contra o infliximab e aumento das concentrações plasmáticas de infliximab quando Flixabi foi administrado concomitantemente com metotrexato e outros imunomoduladores.

Contudo, os resultados são incertos devido a limitações dos métodos utilizados nas análises de infliximab e anticorpos contra o infliximab no soro.

Os corticosteroides não parecem afetar a farmacocinética do infliximab na prática clínica.

Não se recomenda a associação de Flixabi com outras terapêuticas biológicas usadas no tratamento das mesmas situações que Flixabi, incluindo anacinra e abatacept (ver secção 4.4).

Recomenda-se que não se administrem vacinas vivas concomitantemente com Flixabi. É também recomendado que não sejam administradas vacinas vivas a lactentes após a exposição *in utero* a infliximab, pelo menos durante 6 meses após o nascimento (ver secção 4.4).

Recomenda-se que não sejam administrados concomitantemente agentes terapêuticos infecciosos com Flixabi (ver secção 4.4).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres em idade fértil devem considerar a utilização de métodos contraceptivos adequados de modo a prevenirem a gravidez, e continuar a utilizá-los durante, pelo menos, 6 meses após o último tratamento com Flixabi.

##### Gravidez

O número moderado de gravidezes expostas ao infliximab, recolhidas prospetivamente, resultando em nados-vivos com resultados conhecidos, incluindo cerca de 1.100 expostas durante o primeiro trimestre, não indica um aumento na taxa de malformações no recém-nascido.

Com base num estudo observacional do Norte da Europa, foi observado um risco aumentado (OR, 95% IC; valor-p) para cesariana (1,50; 1,14-1,96; p = 0,0032), nascimento pré-termo (1,48; 1,05-2,09; p = 0,024), pequeno para a idade gestacional (2,79; 1,54-5,04; p = 0,0007), e baixo peso ao nascer (2,03; 1,41-2,94; p = 0,0002) em mulheres expostas ao infliximab durante a gravidez (com ou sem imunomoduladores/corticosteroides, em 270 gravidezes) em comparação com mulheres expostas apenas aos imunomoduladores e/ou corticosteroides (6.460 gravidezes). A potencial contribuição da exposição ao infliximab e/ou da gravidade da doença subjacente não é clara nestes resultados.

Devido à inibição do TNF $\alpha$ , existe a possibilidade de que o infliximab, administrado durante a gravidez, possa afetar as respostas imunes normais no recém-nascido. No estudo de toxicidade no desenvolvimento efetuado no murganho com um anticorpo análogo que inibe seletivamente a atividade funcional do TNF $\alpha$  do ratinho, não se observou qualquer evidência de toxicidade materna, embriotoxicidade ou teratogenicidade (ver secção 5.3).

A experiência clínica disponível é limitada. Infliximab deve apenas ser utilizado na gravidez se claramente necessário.

Infliximab atravessa a placenta e foi detetado no soro de lactentes até 6 meses após o nascimento. Após a exposição *in utero* a infliximab, os lactentes poderão ter um risco aumentado de infeção, incluindo infeção disseminada grave que poderá tornar-se fatal. A administração de vacinas vivas (p.ex. vacina BCG) a lactentes expostos ao infliximab *in utero* não é recomendada pelo menos durante os 6 meses após o nascimento (ver secções 4.4 e 4.5). Foram também notificados casos de agranulocitose (ver secção 4.8).

##### Amamentação

Desconhece-se se infliximab é excretado no leite materno ou se é absorvido sistemicamente após ingestão. Devido ao facto das imunoglobulinas humanas serem excretadas no leite materno, as mulheres não devem amamentar durante pelo menos 6 meses após o tratamento com Flixabi.

## Fertilidade

Os dados pré-clínicos são insuficientes para tirar conclusões sobre os efeitos do infliximab sobre a fertilidade e sobre a função reprodutora, em geral (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Flixabi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Poderão ocorrer tonturas após a administração de Flixabi (ver secção 4.8).

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

A infeção do trato respiratório superior foi a reação adversa ao medicamento (RAM) notificada com maior frequência em ensaios clínicos, ocorrendo em 25,3 % dos doentes tratados com infliximab em comparação com 16,5 % dos doentes do grupo controlo. As RAMs mais graves associadas à utilização de antagonistas do TNF que têm sido notificadas com o infliximabi incluem a reativação do VHB, ICC (insuficiência cardíaca congestiva), infeções graves (incluindo sepsis, infeções oportunistas e tuberculose), doença do soro (reações de hipersensibilidade tardia), reações hematológicas, lúpus eritematoso sistémico/síndrome semelhante ao lúpus, doenças desmielinizantes, acontecimentos hepatobiliares, linfoma, HSTCL, leucemia, carcinoma de células Merkel, melanoma, neoplasias malignas pediátricas, sarcoidose/reação tipo sarcoide, abscesso intestinal ou perianal (na doença de Crohn) e reações graves à perfusão (ver secção 4.4).

### Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 1 lista as RAMs baseadas na experiência dos estudos clínicos, bem como as reações adversas, algumas fatais, notificadas durante a experiência pós-comercialização. Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas encontram-se divididas pelas seguintes categorias de frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir de dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 1**  
**Efeitos indesejáveis nos estudos clínicos e durante a experiência pós-comercialização**

Infeções e infestações	
Muito frequentes:	Infeção viral (p. ex., gripe, infeção por vírus do herpes).
Frequentes:	Infeções bacterianas (p. ex., sepsis, celulite, abscesso).
Pouco frequentes:	Tuberculose, infeções fúngicas (p. ex., candidíase, onicomíose).
Raros:	Meningite, infeções oportunistas (tais como infeções fúngicas invasivas [pneumocistose, histoplasmosse, aspergilose, coccidioidomicose, criptococose, blastomicose], infeções bacterianas [micobacteriose atípica, listeriose, salmonelose] e infeções virais [citomegalovírus]), infeções parasitárias, reativação da hepatite B
Desconhecido:	Infeção ligada à vacina (após exposição a infliximab <i>in utero</i> )*.
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)	
Raros:	Linfoma, linfoma não-Hodgkin, doença de Hodgkin, leucemia, melanoma, cancro do colo do útero.
Desconhecido:	Linfoma hepatoesplénico de células-T (primariamente em adolescentes e adultos jovens do sexo masculino com doença de Crohn ou colite ulcerosa), carcinoma de células Merkel.

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Frequentes:	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatia.
Pouco frequentes:	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitose.
Raros:	Agranulocitose (incluindo em lactentes expostos a infliximab <i>io utero</i> ), púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.
Doenças do sistema imunitário	
Frequentes:	Sintoma respiratório alérgico.
Pouco frequentes:	Reação anafilática, síndrome semelhante ao lúpus, doença do soro ou reação semelhante à doença do soro.
Raros:	Choque anafilático, vasculite, reação do tipo sarcoide.
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes:	Depressão, insónia.
Pouco frequentes:	Amnésia, agitação, confusão, sonolência, nervosismo.
Raros:	Apatia.
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes:	Cefaleias.
Frequentes:	Vertigens, tonturas, hipostesia, parestesia.
Pouco frequentes:	Convulsão, neuropatia
Raros:	Mielite transversa, doenças desmielinizantes do sistema nervoso central (doença semelhante a esclerose múltipla e nevrite ótica), doenças desmielinizantes periféricas (tal como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia inflamatória crónica desmielinizante e neuropatia motora multifocal)
Desconhecido	Acidentes vasculares cerebrais em associação temporal próxima com a perfusão.
Afeções oculares	
Frequentes:	Conjuntivite.
Pouco frequentes:	Queratite, edema peri-orbital, hordéolo.
Raros:	Endoftalmite.
Desconhecido:	Perda transitória de visão que ocorre durante ou nas 2 horas após a perfusão.
Cardiopatias	
Frequentes:	Taquicardia, palpitação.
Pouco frequentes:	Insuficiência cardíaca (aparecimento ou agravamento), arritmia, síncope, bradicardia.
Raros:	Cianose, derrame pericárdico.
Desconhecido:	Isquemia do miocárdio/enfarte do miocárdio.
Vasculopatias	
Frequentes:	Hipotensão, hipertensão, equimose, afrontamentos, rubor.
Pouco frequentes:	Isquemia periférica, tromboflebite, hematoma.
Raros:	Falência circulatória, petéquias, vasospasmo.
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes:	Infeção do aparelho respiratório superior, sinusite.
Frequentes:	Infeção do aparelho respiratório inferior (ex.: bronquite, pneumonia), dispneia, epistaxis.
Pouco frequentes:	Edema pulmonar, broncospasmo, pleurisia, derrame pleural.
Raros:	Doença pulmonar intersticial (incluindo doença de progressão rápida, fibrose pulmonar e pneumonite).
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Dor abdominal, náuseas.
Frequentes:	Hemorragia gastrointestinal, diarreia, dispepsia, refluxo gastro-esofágico, obstipação.
Pouco frequentes:	Perfuração intestinal, estenose intestinal, diverticulite, pancreatite, queilite.



Afeções hepatobiliares	
Frequentes:	Função hepática anormal, aumento das transaminases.
Pouco frequentes:	Hepatite, lesão hepatocelular, colecistite.
Raros:	Hepatite autoimune, icterícia.
Desconhecido:	Falência hepática.
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes:	Aparecimento ou agravamento de psoríase, incluindo psoríase pustulosa (principalmente palmar e plantar), urticária, erupção cutânea, prurido, hiperidrose, pele seca, dermatite fúngica, eczema, alopecia.
Pouco frequentes:	Erupção bolhosa, seborreia, rosácea, papiloma da pele, hiperqueratose, pigmentação anormal da pele.
Raros:	Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, furunculose, dermatose bolhosa IgA linear (DBAL), pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA), reações liquenóides.
Desconhecido:	Agravamento dos sintomas de dermatomiosite
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes:	Artralgias, mialgias, dor dorsal.
Doenças renais e urinárias	
Frequentes:	Infeção do trato urinário.
Pouco frequentes:	Pielonefrite.
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes:	Vaginite.
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes:	Reação relacionada com a perfusão, dor.
Frequentes:	Dor torácica, fadiga, febre, reação no local da injeção, arrepios, edema.
Pouco frequentes:	Dificuldade de cicatrização
Raros:	Lesão granulomatosa.
Exames complementares de diagnóstico	
Pouco frequentes:	Auto-anticorpo positivo.
Raros:	Fator do complemento anormal.

\* incluindo tuberculose bovina (infeção BCG disseminada), ver secção 4.4

## Descrição de reações adversas selecionadas

### Reações relacionadas com a perfusão

Uma reação relacionada com a perfusão foi definida, nos estudos clínicos, como qualquer acontecimento adverso que ocorresse durante uma perfusão ou dentro de 1 hora após uma perfusão. Nos estudos clínicos de Fase III, 18 % dos doentes tratados com infliximab em comparação com 5 % dos doentes que receberam placebo apresentaram uma reação relacionada com a perfusão. Em geral, uma maior proporção de doentes que estava a receber infliximab em monoterapia tiveram uma reação relacionada com a perfusão em comparação com os doentes que estavam a receber concomitantemente infliximab com imunomoduladores. Aproximadamente 3 % dos doentes suspenderam o tratamento devido a reações relacionadas com a perfusão e todos os doentes recuperaram com ou sem terapêutica médica. Dos doentes tratados com infliximab que tiveram uma reação à perfusão durante o período de indução, na semana 6, 27 % tiveram uma reação à perfusão durante o período de manutenção, da semana 7 à semana 54. Dos doentes que não tiveram uma reação à perfusão durante o período de indução, 9 % tiveram uma reação à perfusão durante o período de manutenção.

Num estudo clínico em doentes com artrite reumatoide (ASPIRE), as perfusões destinavam-se a ser administradas ao longo de 2 horas para as 3 primeiras perfusões. A duração das perfusões subsequentes poderia ser reduzida para não menos de 40 minutos em doentes que não tivessem tido reações graves à perfusão. Neste ensaio, sessenta e seis por cento dos doentes (686 de 1.040) receberam pelo menos uma perfusão mais curta de 90 minutos ou menos e 44 % dos doentes (454 de 1.040) receberam pelo menos uma perfusão mais curta de 60 minutos ou menos. Dos doentes tratados

com infliximab que receberam pelo menos uma perfusão mais curta, as reações relacionadas com a perfusão ocorreram em 15 % dos doentes e as reações graves relacionadas com a perfusão ocorreram em 0,4 % dos doentes.

Num estudo clínico de doentes com doença de Crohn (SONIC) ocorreram reações relacionadas com a perfusão em 16,6 % (27/163) dos doentes que receberam infliximab em monoterapia, em 5 % (9/179) dos doentes que receberam infliximab em associação com AZA e em 5,6 % (9/161) dos doentes que receberam AZA em monoterapia. Ocorreu um reação grave à perfusão (< 1 %) num doente a fazer infliximab em monoterapia.

Na experiência pós-comercialização, foram associados à administração de infliximab casos de reações de tipo anafilático, incluindo edema da laringe/faringe e broncospasmo grave, e convulsão (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de perda transitória de visão durante ou nas 2 horas após a perfusão de infliximab. Foram também notificados acontecimentos (alguns fatais) de isquemia/enfarte do miocárdio e arritmia, alguns com associação temporal próxima da perfusão de infliximab; foram também notificados acidentes vasculares cerebrais em associação temporal próxima da perfusão de infliximab.

#### Reações à perfusão após readministração de infliximab

Um estudo clínico em doentes com psoríase moderada a grave foi desenhado para avaliar a eficácia e a segurança da terapêutica de manutenção a longo prazo *versus* repetição do tratamento com um regime de indução de infliximab (máximo de 4 perfusões, na semanas 0, 2, 6 e 14) após ativação da doença. Os doentes não receberam qualquer terapêutica imunossupressora concomitante. No braço de repetição do tratamento, 4 % (8/219) dos doentes tiveram reações à perfusão graves *versus* < 1 % (1/222) na terapêutica de manutenção. A maioria das reações à perfusão graves ocorreu durante a segunda perfusão na semana 2. O intervalo entre a última dose de manutenção e a primeira dose de reindução variou entre 35-231 dias. Os sintomas incluíram, mas não só, dispneia, urticária, edema facial e hipotensão. Em todos os casos, o tratamento com infliximab foi interrompido e/ou instituído outro tratamento com completa resolução dos sinais e sintomas.

#### Hipersensibilidade tardia

Em estudos clínicos, as reações de hipersensibilidade tardia foram pouco frequentes e ocorreram após um intervalo de menos de 1 ano sem administração de infliximab. Nos estudos em doentes com psoríase, as reações de hipersensibilidade tardia ocorreram mais cedo no decurso do tratamento. Os sinais e os sintomas incluíram mialgias e/ou artralguas com febre e/ou exantema, tendo alguns doentes sofrido de prurido, edema facial, da mão ou do lábio, disfagia, urticária, faringite e cefaleias.

Existem dados insuficientes sobre a incidência de reações de hipersensibilidade tardia após intervalos sem administração de infliximab superiores a 1 ano, mas os dados limitados dos estudos clínicos sugerem um aumento do risco de hipersensibilidade tardia com o aumento do intervalo sem administração de infliximab (ver secção 4.4).

Num estudo clínico com a duração de 1 ano no qual se administraram perfusões repetidas em doentes com doença de Crohn (estudo ACCENT I), a incidência de reações semelhantes à doença do soro foi de 2,4 %.

#### Imunogenicidade

Os doentes que desenvolveram anticorpos contra o infliximab apresentaram uma maior probabilidade (aproximadamente 2-3 vezes) de desenvolver reações relacionadas com a perfusão. A utilização de agentes imunossupressores concomitantes parece reduzir a frequência de reações relacionadas com a perfusão.

Em estudos clínicos utilizando doses únicas e múltiplas de 1 a 20 mg/kg de infliximab, foram detetados anticorpos contra o infliximab em 14 % dos doentes com qualquer terapia imunossupressora, e em 24 % dos doentes sem terapia imunossupressora. Em doentes com artrite reumatoide que receberam tratamento repetido com os regimes posológicos recomendados com metotrexato, 8 % dos doentes desenvolveram anticorpos contra o infliximab. Em doentes com artrite psoriática que

receberam 5 mg/kg com ou sem metotrexato, 15 % do total desenvolveram anticorpos (os anticorpos ocorreram em 4 % dos doentes que recebiam metotrexato e em 26 % dos doentes que não recebiam metotrexato de base). Em doentes com doença de Crohn que receberam tratamento de manutenção, de uma forma geral, foram produzidos anticorpos contra o infliximab em 3,3 % dos doentes tratados com imunossuppressores e em 13,3 % dos doentes não tratados com imunossuppressores. A incidência de anticorpos foi 2-3 vezes mais elevada em doentes que receberam tratamento episodicamente. Devido às limitações metodológicas, uma análise negativa não excluiu a presença de anticorpos contra o infliximab. Alguns doentes que desenvolveram títulos elevados de anticorpos contra o infliximab evidenciaram eficácia reduzida. Em doentes com psoríase tratados com infliximab em regime de manutenção, na ausência de imunomoduladores concomitantes, aproximadamente 28 % desenvolveram anticorpos contra o infliximab (ver secção 4.4: “Reações da perfusão e hipersensibilidade”).

### Infeções

Foram observadas em doentes a receber infliximab, tuberculose, infeções bacterianas, incluindo sepsis e pneumonia, infeções fúngicas invasivas, virais e outras infeções oportunistas. Algumas destas infeções foram fatais; as infeções oportunistas notificadas mais frequentemente com uma taxa de mortalidade > 5 % incluem a pneumoquistose, candidíase, listeriose e aspergilose (ver secção 4.4).

Nos estudos clínicos, 36 % dos doentes tratados com infliximab registaram infeções, comparativamente com 25 % dos doentes que receberam placebo.

Em estudos clínicos na artrite reumatoide, a incidência de infeções graves incluindo pneumonia foi superior nos doentes tratados com infliximab mais metotrexato comparativamente com os doentes tratados só com metotrexato, especialmente em doses de 6 mg /kg ou superiores (ver secção 4.4).

Em notificações espontâneas no período de pós-comercialização, as infeções constituem a reação adversa grave mais comum. Alguns dos casos notificados foram fatais. Cerca de 50 % dos casos fatais notificados apresentaram-se associados a infeção. Foram notificados casos de tuberculose, algumas vezes fatal, incluindo tuberculose miliar e tuberculose com localização extrapulmonar (ver secção 4.4).

### Neoplasias malignas e linfoproliferativas

Em estudos clínicos com infliximab, nos quais receberam tratamento 5.780 doentes, representando 5.494 doentes-ano, detetaram-se 5 casos de linfomas e 26 de outras neoplasias malignas excluindo linfomas comparativamente com ausência de linfomas e 1 caso de doença maligna excluindo linfomas nos 1.600 doentes que receberam placebo, representando 941 doentes-ano.

No acompanhamento de longo prazo sobre segurança, efetuado no âmbito dos ensaios clínicos com infliximab, até 5 anos, representando 6.234 doentes-ano (3.210 doentes), foram notificados 5 casos de linfoma e 38 casos de neoplasias malignas excluindo linfomas.

Foram igualmente notificados casos de neoplasias malignas, incluindo linfoma, no período pós-comercialização (ver secção 4.4).

Num estudo clínico exploratório envolvendo doentes com DPOC moderada a grave que eram na altura do ensaio fumadores ou ex-fumadores, 157 doentes adultos foram tratados com infliximab com doses equivalentes às administradas na artrite reumatoide e na doença de Crohn. Nove destes doentes desenvolveram neoplasias malignas, incluindo 1 linfoma. A duração mediana do acompanhamento foi de 0,8 anos (incidência de 5,7 % [IC 95 % 2,65 %-10,6 %]). Foi notificada uma doença maligna entre 77 doentes controlo (duração mediana do acompanhamento 0,8 anos; incidência 1,3 % [IC 95 % 0,03 %-7,0 %]). A maioria das neoplasias malignas desenvolveram-se no pulmão ou cabeça e pescoço.

Um estudo de coorte retrospectivo de base populacional demonstrou um aumento na incidência de cancro do colo do útero, em mulheres com artrite reumatoide tratadas com infliximab, em comparação com as doentes que não tinham sido tratadas com quaisquer agentes biológicos ou a população em geral, incluindo mulheres com mais de 60 anos de idade (ver secção 4.4).

Além disso, foram notificados em fase de pós-comercialização casos de linfoma hepatoplênico de células T em doentes tratados com infliximab, na grande maioria dos casos em doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa, a maior parte dos quais eram adolescentes ou adultos jovens do sexo masculino (ver secção 4.4).

#### Insuficiência cardíaca

Num estudo de Fase II realizado com o objetivo de avaliar o infliximab na ICC, observou-se uma maior incidência de mortalidade devido a um agravamento da insuficiência cardíaca em doentes tratados com infliximab, especialmente nos doentes que receberam a dose elevada de 10 mg/kg (i. e., duas vezes a dose máxima aprovada). Neste estudo 150 doentes com ICC de classe III/IV da NYHA (fração de ejeção ventricular esquerda  $\leq 35\%$ ) receberam 3 perfusões de infliximab a 5 mg/kg, 10 mg/kg, ou placebo durante 6 semanas. Às 38 semanas, 9 de 101 doentes que receberam infliximab (2 a 5 mg/kg e 7 a 10 mg/kg) morreram, comparativamente com uma morte observada entre os 49 doentes que receberam placebo.

Durante a experiência pós-comercialização foram notificados casos de agravamento da insuficiência cardíaca, com e sem fatores identificáveis de precipitação, em doentes tratados com infliximab. Após a comercialização foi também notificado aparecimento de insuficiência cardíaca, incluindo insuficiência cardíaca em doentes sem antecedentes de doença cardiovascular. Alguns destes doentes tinham menos de 50 anos de idade.

#### Acontecimentos hepatobiliares

Em estudos clínicos, observaram-se subidas ligeiras ou moderadas de ALT e AST em doentes que receberam infliximab, sem progressão para lesão hepática grave. Foram observadas subidas de ALT  $\geq 5$  x Limite Superior do Normal (LSN) (ver tabela 2). Foram observadas subidas das aminotransferases (ALT mais frequente do que AST) numa proporção superior de doentes que receberam infliximab do que nos grupos controlo, tanto quando infliximab foi administrado em monoterapia, como quando foi administrado em associação com outros agentes imunossupressores. A maior parte dos valores anormais de aminotransferases foram transitórios; contudo, observaram-se subidas mais prolongadas num pequeno número de doentes. Em geral, os doentes que tiveram subidas dos valores de ALT e AST foram assintomáticos, e os valores diminuíram ou normalizaram com a continuação ou a suspensão de infliximab, ou modificação da terapêutica concomitante. Nos relatórios de farmacovigilância pós-comercialização foram notificados, em doentes que recebiam infliximab, casos de icterícia e hepatite, por vezes com características de hepatite autoimune (ver secção 4.4).

**Tabela 2**  
**Proporção de doentes com atividade da ALT aumentada em estudos clínicos**

Indicação	Número de doentes <sup>3</sup>		Mediana de seguimento (semanas) <sup>4</sup>		$\geq 3$ x LSN		$\geq 5$ x LSN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
Artrite reumatoide <sup>1</sup>	375	1.087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Doença de Crohn <sup>2</sup>	324	1034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Doença de Crohn pediátrica	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4 %	N/A	1,5 %
Colite ulcerosa	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Colite ulcerosa pediátrica	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7 %	N/A	1,7 %
Espondilite anquilosante	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Artrite psoriática	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Psoríase em placas	281	1.175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

<sup>1</sup> Os doentes do grupo placebo receberam metotrexato, enquanto que os doentes do grupo infliximab receberam infliximab e metotrexato.

<sup>2</sup> Os doentes do grupo placebo nos 2 estudos de Fase III na doença de Crohn, ACCENT I e ACCENT II, receberam uma dose inicial de 5 mg/kg de infliximab no início do estudo e receberam placebo na fase de manutenção. Os doentes que foram aleatorizados para o grupo de manutenção com placebo e depois passaram para o infliximab estão incluídos no grupo infliximab na análise ALT. No ensaio de fase IIIb na doença de Crohn, SONIC, os doentes do grupo placebo receberam AZA 2,5 mg/kg/dia como controlo ativo em adição às perfusões com o placebo de infliximab.

<sup>3</sup> Número de doentes avaliados em relação à ALT.

<sup>4</sup> A mediana de seguimento é baseada nos doentes tratados.

### Anticorpos anti-nucleares (ANA)/Anticorpos anti-ADN de cadeia dupla (dsDNA)

Aproximadamente metade dos doentes tratados com infliximab em estudos clínicos que eram ANA negativos na primeira avaliação, desenvolveram positividade relativamente a ANA durante o estudo comparativamente com aproximadamente um quinto dos doentes que receberam placebo. Os anticorpos anti-dsDNA foram detetados de novo em aproximadamente 17 % dos doentes tratados com infliximab comparativamente com 0 % dos doentes que receberam placebo. Na última avaliação, 57 % dos doentes que receberam infliximab permaneceram anti-dsDNA positivos. Contudo, permanecem pouco frequentes as notificações de lúpus e de síndromes tipo lúpus (ver secção 4.4).

### População pediátrica

#### Doentes com artrite reumatoide juvenil:

O infliximab foi estudado num estudo clínico com 120 doentes (faixa etária: 4-17 anos de idade) com artrite reumatoide juvenil ativa, independentemente do metotrexato. Os doentes receberam 3 ou 5 mg/kg de infliximab como um regime de indução de 3 doses (semanas 0, 2, 6 ou semanas 14, 16, 20, respetivamente) seguido de terapêutica de manutenção em intervalos de 8 semanas, em associação com o metotrexato.

#### Reações relacionadas com a perfusão

As reações relacionadas com a perfusão ocorreram em 35 % dos doentes com artrite reumatoide juvenil que receberam 3 mg/kg em comparação com 17,5 % dos doentes que receberam 6 mg/kg. No grupo de 3 mg/kg de infliximab, 4 de 60 doentes tiveram uma reação grave relacionada com a perfusão e 3 doentes notificaram uma possível reação anafilática (2 dos quais estavam entre as reações graves relacionadas com a perfusão). No grupo de 6 mg/kg, 2 de 57 doentes tiveram uma reação grave relacionada com a perfusão, um dos quais teve uma possível reação anafilática (ver secção 4.4).

#### Imunogenicidade

Desenvolveram-se anticorpos ao infliximab em 38 % dos doentes que receberam 3 mg/kg em comparação com 12 % dos doentes que receberam 6 mg/kg. Os títulos de anticorpos foram notavelmente mais elevados para os 3 mg/kg em comparação com o grupo de 6 mg/kg.

#### Infeções

Ocorreram infeções em 68 % (41/60) das crianças que receberam 3 mg/kg durante 52 semanas, em 65 % (37/57) das crianças que receberam 6 mg/kg de infliximab durante 38 semanas e em 47 % (28/60) das crianças que receberam placebo durante 14 semanas (ver secção 4.4).

#### Doentes pediátricos com doença de Crohn

As seguintes reações adversas foram notificadas mais frequentemente em doentes pediátricos com doença de Crohn no estudo REACH (ver secção 5.1) do que em doentes adultos com doença de Crohn: anemia (10,7 %), sangue nas fezes (9,7 %), leucopenia (8,7 %), rubor (8,7 %), infeção viral (7,8 %), neutropenia (6,8 %), infeção bacteriana (5,8 %) e reação alérgica das vias respiratórias (5,8 %). Adicionalmente, foram notificadas fraturas ósseas (6,8 %), no entanto, não foi estabelecida uma relação causal. São discutidas em baixo outras considerações especiais.

#### Reações relacionadas com a perfusão

No ensaio REACH, 17,5 % dos doentes aleatorizados tiveram 1 ou mais reações à perfusão. Não ocorreram reações graves à perfusão e 2 doentes no REACH tiveram reações anafiláticas não graves.

### *Imunogenicidade*

Foram detetados anticorpos ao infliximab em 3 (2,9 %) doentes pediátricos.

### *Infeções*

No estudo REACH, foram notificadas infeções em 56,3 % dos doentes aleatorizados tratados com infliximab. As infeções foram notificadas mais frequentemente em doentes que receberam perfusões em cada 8 semanas por oposição aos que receberam perfusões em cada 12 semanas (73,6 % e 38,0 %, respetivamente), enquanto que foram notificadas infeções graves em 3 doentes do grupo de tratamento de manutenção em intervalos de 8 semanas e em 4 doentes do grupo de tratamento de manutenção em intervalos de 12 semanas. As infeções notificadas mais frequentemente foram as infeções das vias respiratórias superiores e a faringite, e a infeção grave mais frequentemente notificada foi o abscesso. Foram notificados três casos de pneumonia (1 grave) e 2 casos de herpes zoster (ambos não graves).

### *Doentes pediátricos com colite ulcerosa*

No global, as reações adversas notificadas no ensaio em doentes pediátricos com colite ulcerosa (C0168T72) e nos estudos em adultos com colite ulcerosa (ACT 1 e ACT 2) foram na generalidade consistentes. No ensaio C0168T72, as reações adversas mais comuns foram infeções do trato respiratório superior, faringite, dor abdominal, febre e cefaleia. O acontecimento adverso mais comum foi o agravamento da colite ulcerosa, cuja incidência foi superior em doentes com intervalos de administração de 12 semanas vs. o regime com intervalos de 8 semanas.

### *Reações relacionadas com a perfusão*

No global, 8 (13,3 %) dos 60 doentes tratados tiveram uma ou mais reações à perfusão, com 4 de 22 (18,2 %) no grupo de tratamento em intervalos de 8 semanas e 3 em 23 (13,0 %) no grupo de tratamento de manutenção em intervalos de 12 semanas. Não foram reportadas reações à perfusão graves. Todas as reações à perfusão foram de intensidade ligeira a moderada.

### *Imunogenicidade*

Foram detetados anticorpos ao infliximab em 4 (7,7 %) doentes durante a semana 54.

### *Infeções*

Foram reportadas infeções em 31 (51,7 %) de 60 doentes tratados no C0168T72 e 22 (36,7 %) precisaram de tratamento antibiótico oral ou parentérico. A proporção de doentes com infeções no ensaio C0168T72 foi semelhante à obtida no estudo relativo à doença de Crohn pediátrica (REACH), mas superior à proporção obtida nos estudos de colite ulcerosa em adultos (ACT 1 e ACT 2). A incidência global de infeções no C0168T72 foi 13/22 (59 %) no grupo de tratamento de manutenção a cada 8 semanas e 14/23 (60,9 %) no grupo de tratamento de manutenção a cada 12 semanas. As infeções respiratórias mais frequentemente reportadas foram a infeção do trato respiratório superior (7/60 [12 %]) e faringite (5/60 [8 %]). Foram reportadas infeções graves em 12 % (7/60) de todos os doentes tratados.

Neste estudo, houve maior número de doentes no grupo etário dos 12 aos 17 anos do que no grupo dos 6 aos 11 anos (45/60 [75,0 %] vs. 15/60 [25,0 %]). Enquanto que o número de doentes em cada um dos subgrupos é demasiado pequeno para tirar qualquer conclusão definitiva relativamente ao efeito da idade em acontecimentos de segurança, houve uma maior proporção de doentes com acontecimentos adversos graves e descontinuação da terapêutica devido a acontecimentos adversos no grupo mais novo do que no grupo etário mais velho. Enquanto que a proporção de doentes com infeções foi também mais elevado no grupo etário mais novo, para infeções graves, a proporção foi semelhante nos dois grupos etários. A proporção global de efeitos adversos e reações à perfusão foram semelhantes entre os grupos 6 a 11 anos de idade e 12 a 17 anos de idade.

### *Experiência pós-comercialização*

As reações adversas graves espontâneas após a comercialização, com infliximab na população pediátrica incluíram neoplasias malignas, incluindo linfomas hepatosplênicos de células T, alterações temporárias das enzimas hepáticas, síndromes do tipo lúpus, positividade para auto-anticorpos (ver secções 4.4 e 4.8).

## Informação adicional sobre populações especiais

### Idosos

Em estudos clínicos de artrite reumatoide, a incidência de infeções graves foi maior em doentes com idade igual e superior a 65 anos tratados com infliximab mais metotrexato (11,3 %) do que em doentes com idade inferior a 65 anos (4,6 %). Em doentes tratados com metotrexato isolado, a incidência de infeções graves foi de 5,2 % em doentes com idade igual e superior a 65 anos em comparação com 2,7 % em doentes com idade inferior a 65 anos (ver secção 4.4).

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que 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**

Não foram descritos casos de sobredosagem. Foram administradas doses únicas até 20 mg/kg sem quaisquer efeitos tóxicos.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), código ATC: L04A B02.

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

### Mecanismo de ação

Infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico homem-murino que se liga com uma elevada afinidade tanto à forma solúvel como transmembranar do TNF $\alpha$ , mas não à linfotóxina  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

### Efeitos farmacodinâmicos

O infliximab inibe a atividade funcional do TNF $\alpha$  numa vasta gama de bioensaios *in vitro*. O infliximab preveniu a doença em ratos transgênicos que desenvolveram poliartrite como resultado da expressão constitutiva de TNF $\alpha$  humano e, quando administrado após o início da doença, permitiu curar as articulações que apresentavam erosão. *In vivo*, o infliximab forma rapidamente complexos estáveis com o TNF $\alpha$  humano, um processo que evolui paralelamente com a perda de bioatividade do TNF $\alpha$ .

Foram detetadas concentrações elevadas de TNF $\alpha$  nas articulações de doentes com artrite reumatoide, as quais se correlacionavam com o aumento da atividade da doença. Na artrite reumatoide, o tratamento com infliximab reduziu a infiltração de células inflamatórias para áreas inflamadas da articulação bem como a expressão de moléculas mediadoras de adesão celular, quimiotaxia e degradação tecidual. Após o tratamento com infliximab, os doentes registaram descidas dos níveis séricos de interleucina 6 (IL-6) e proteína C-reativa (PCR) e subidas dos níveis de hemoglobina nos doentes com artrite reumatoide com níveis baixos de hemoglobina, em comparação com os valores basais. No que se refere aos linfócitos do sangue periférico, não foram comprovadas descidas significativas adicionais do número ou das respostas proliferativas à estimulação mitogénica *in vitro* comparativamente com as células de doentes não tratados. Em doentes com psoríase, o tratamento com infliximab teve como resultado uma diminuição na inflamação da epiderme e normalização da diferenciação dos queratinócitos nas placas psoriáticas. O tratamento de curto termo com infliximab, na artrite psoriática, reduziu o número de linfócitos T e vasos sanguíneos nas sinóvias e na pele psoriática.

A avaliação histológica de biópsias do cólon, obtidas antes e 4 semanas após a administração de infliximab, revelou uma redução substancial do TNF $\alpha$  detetável. O tratamento com infliximab de indivíduos com doença de Crohn esteve também associado a uma redução substancial dos níveis séricos, normalmente elevados, do marcador da inflamação, PCR. A contagem total de leucócitos periféricos foi afetada de forma mínima nos doentes tratados com infliximab, embora as alterações nos linfócitos, monócitos e neutrófilos tenham refletido desvios dentro dos limites dos valores normais. As células mononucleares sanguíneas periféricas dos doentes tratados com infliximab revelaram que a capacidade de resposta proliferativa aos estímulos não diminuiu comparativamente com os doentes não tratados, não tendo sido observadas quaisquer alterações substanciais na produção de citocinas por células mononucleares sanguíneas periféricas estimuladas após o tratamento com infliximab. A análise das células mononucleares de *lâmina própria*, obtidas por biópsia da mucosa intestinal, demonstrou que o tratamento com infliximab induziu uma redução do número de células capazes de expressar o TNF $\alpha$  e o interferão- $\gamma$ . Outros estudos histológicos indicaram que o tratamento com infliximab reduz a infiltração das células inflamatórias nas áreas afetadas do intestino e a presença de marcadores de inflamação nesses locais. Estudos realizados ao nível da mucosa intestinal por endoscopia evidenciaram a cicatrização da mucosa em doentes tratados com infliximab.

### Eficácia e segurança clínicas

#### Artrite reumatoide em adultos

A eficácia de infliximab foi avaliada em dois estudos clínicos principais, multicêntricos, aleatorizados em dupla ocultação: ATTRACT e ASPIRE. Em ambos os estudos foi permitida a utilização concomitante de doses estáveis de ácido fólico, corticosteroides orais ( $\leq 10$  mg/dia) e/ou de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

Os parâmetros de avaliação primários foram a redução de sinais e sintomas avaliados através dos critérios do American College of Rheumatology (ACR20 para o ATTRACT, ACR-N de referência para o ASPIRE), a prevenção das lesões estruturais das articulações e a melhoria da capacidade física. Considerou-se que existiu uma redução dos sinais e sintomas quando se observou pelo menos uma melhoria de 20 % (ACR20) nas contagens de articulações com hipersensibilidade e tumefação e em 3 dos 5 critérios a seguir indicados: (1) avaliação global efetuada pelo médico, (2) avaliação global efetuada pelo doente, (3) avaliação da capacidade funcional/incapacidade, (4) escala visual analógica de dor e (5) velocidade de sedimentação eritrocitária ou proteína-C reativa. O ACR-N utiliza os mesmos critérios do ACR20, calculados tomando em consideração a percentagem mais baixa de melhorias observada nas contagens de articulações tumefactas e de articulações dolorosas e a média dos 5 componentes restantes da resposta ACR. As lesões estruturais das articulações (erosões e estreitamento do espaço da articulação) em ambas as mãos e pés foram medidas pela alteração, a partir da linha de base, da escala total de Sharp modificada segundo van der Heijde (0-440). O Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ; escala 0-3) foi utilizado para o cálculo das alterações médias da linha de base verificadas no tempo, pelo doente, relativamente à função física.

O estudo ATTRACT avaliou as respostas nas semanas 30, 54 e 102 num estudo controlado com placebo, realizado em 428 doentes com artrite reumatoide ativa, não obstante o tratamento com metotrexato (ensaio ATTRACT). Cerca de 50 % dos doentes pertenciam à classe funcional III. Os doentes receberam placebo, 3 mg/kg ou 10 mg/kg de infliximab nas semanas 0, 2 e 6, e seguidamente cada 4 ou 8 semanas. Todos os doentes tinham sido submetidos a doses estáveis de metotrexato (mediana de 15 mg/semana) durante 6 meses antes da sua inclusão no estudo e permaneceram em doses estáveis no decurso do mesmo.

São apresentados na Tabela 3, os resultados da semana 54 (ACR20, escala total de Sharp modificada segundo van der Heijde e HAQ). Graus mais elevados de resposta clínica (ACR50 e ACR70) foram observados em todos os grupos que receberam infliximab nas semanas 30 e 54, comparativamente com o metotrexato isoladamente.

A redução na taxa de progressão das lesões estruturais das articulações (erosão e estreitamento do espaço da articulação) observou-se em todos os grupos que receberam infliximab às 54 semanas (Tabela 3).



Os efeitos observados às 54 semanas foram mantidos até às 102 semanas. Devido a um determinado número de suspensões do tratamento, a diferença de magnitude do efeito entre o grupo que recebeu infliximab e o grupo que recebeu metotrexato isoladamente não pode ser definido.

**Tabela 3**  
**Efeitos sobre o ACR20, lesões estruturais das articulações e capacidade física na semana 54, ATTRACT**

	Controlo <sup>a</sup>	infliximab <sup>b</sup>				Todos infliximab <sup>b</sup>
		3 mg/kg q 8 semana	3 mg/kg q 4 semana	10 mg/kg q 8 semana	10 mg/kg q 4 semana	
Doentes com resposta ACR20/doentes avaliados (%)	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Resultados totais <sup>d</sup> (escala de Sharp modificada segundo van der Heijde)						
Alterações relativas à linha de base (Média ± SD) <sup>c</sup>	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Mediana <sup>c</sup> (Limites interquartílicos)	4,0 (0,5;9,7)	0,5 (-1,5;3,0)	0,1 (-2,5;3,0)	0,5 (-1,5;2,0)	-0,5 (-3,0;1,5)	0,0 (-1,8;2,0)
Doentes sem deterioração/doentes avaliados (%) <sup>c</sup>	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
Alterações de HAQ relativamente à linha de base no tempo <sup>e</sup> (doentes avaliados)	87	86	85	87	81	339
Média ± SD <sup>c</sup>	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

<sup>a</sup> controlo = Todos os doentes com RA ativa, apesar do tratamento com doses estáveis de metotrexato durante 6 meses antes da inclusão, tendo permanecido com doses estáveis durante o estudo. Permitiu-se o uso concomitante de doses estáveis de corticosteroides orais ( $\leq 10$  mg/dia) e/ou AINEs, e foram administrados suplementos de folato.

<sup>b</sup> todas as doses de infliximab foram administradas em combinação com o metotrexato e folato, tendo alguns doentes recebido corticosteroides e/ou AINEs

<sup>c</sup>  $p < 0,001$ , para cada grupo de tratamento com infliximab vs. controlo

<sup>d</sup> valores superiores indicam maior lesão articular.

<sup>e</sup> HAQ = Questionário de Avaliação de Saúde; valores superiores indicam menor incapacidade.

O estudo ASPIRE avaliou as respostas na semana 54 em 1.004 doentes não previamente submetidos a tratamento com metotrexato, com artrite reumatoide precoce (duração da doença  $\leq 3$  anos, com uma mediana de 0,6 anos) ativa (em média uma contagem de articulações tumefactas e dolorosas de 19 e 31, respetivamente). Todos os doentes receberam tratamento com metotrexato (dose otimizada de 20 mg/semana na semana 8) e quer com placebo, ou infliximab a 3 mg/kg ou 6 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 e seguidamente em cada 8 semanas. São apresentados na Tabela 4 os resultados da semana 54.

Após 54 semanas de tratamento, o efeito de ambas as doses de infliximab + metotrexato foi de uma melhoria estatisticamente significativa dos sinais e sintomas comparativamente com o metotrexato utilizado em monoterapia, conforme avaliado pela proporção de doentes que atingiu respostas ACR20, 50 e 70.

No estudo ASPIRE, mais de 90 % dos doentes tinha pelo menos duas radiografias avaliáveis. A redução na taxa de progressão das lesões estruturais foi observada nas semanas 30 e 54 nos grupos que receberam infliximab + metotrexato comparativamente com o metotrexato em monoterapia.

**Tabela 4**  
**Efeitos sobre o ACRN, lesões estruturais das articulações e capacidade física na semana 54, ASPIRE**

	Infliximab + MTX			
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Em combinação
Doentes aleatorizados	282	359	363	722
Percentagem de melhoria de ACR Média $\pm$ SD <sup>a</sup>	24,8 $\pm$ 59,7	37,3 $\pm$ 52,8	42,0 $\pm$ 47,3	39,6 $\pm$ 50,1
Alterações, relativas à linha de base, na escala modificada Sharp segundo van der Heijde - <sup>b</sup> (Média $\pm$ SD <sup>a</sup> )	3,70 $\pm$ 9,61	0,42 $\pm$ 5,82	0,51 $\pm$ 5,55	0,46 $\pm$ 5,68
Mediana	0,43	0,00	0,00	0,00
Melhoria no HAQ ao longo do tempo, relativamente à linha de base desde a semana 30 à semana 54 <sup>c</sup>				
Média $\pm$ SD <sup>d</sup>	0,68 $\pm$ 0,63	0,80 $\pm$ 0,65	0,88 $\pm$ 0,65	0,84 $\pm$ 0,65

<sup>a</sup> p < 0,001, para cada grupo de tratamento com infliximab vs. controlo

<sup>b</sup> valores mais elevados indicam mais lesões articulares

<sup>c</sup> HAQ = Questionário de Avaliação de Saúde; valores superiores indicam menor incapacidade

<sup>d</sup> p = 0,030 e < 0,001 para os grupos de tratamento de, respetivamente, 3 mg/kg e 6 mg/kg vs. Placebo + MTX

Os dados de suporte para determinação da dose para o tratamento da artrite reumatoide foram proporcionados pelos estudos ATTRACT, ASPIRE e START. O estudo START foi um estudo de segurança, efetuado em grupos paralelos, com 3 braços, multicêntrico, com distribuição aleatória e dupla ocultação. Num dos braços do estudo (grupo 2, n=329), foi titulada a dose nos doentes que apresentavam uma resposta inadequada, permitindo-se que recebessem doses incrementais de 1,5 mg/kg, desde 3 até 9 mg/kg. A maioria destes doentes (67 %) não requereu qualquer titulação da dose. Nos doentes que requereram uma titulação da dose, 80 % atingiram uma resposta clínica e a maioria destes (64 %) requereu apenas um ajuste de 1,5 mg/kg.

### Doença de Crohn em adultos

#### *Tratamento de indução na doença de Crohn ativa moderada a grave*

A eficácia do tratamento com uma dose única de infliximab foi avaliada em 108 indivíduos com doença de Crohn ativa (Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI)  $\geq$  220  $\leq$  400) num estudo de dose-resposta, com dupla ocultação, distribuição aleatória, controlado com placebo. Destes 108 doentes, 27 foram tratados com a dose de infliximab recomendada de 5 mg/kg. Todos os doentes tinham apresentado uma resposta inadequada às terapêuticas convencionais efetuadas anteriormente. Foi permitida a utilização concomitante de doses estáveis de terapêuticas convencionais, e 92 % dos doentes continuaram a ser tratados com estas terapêuticas.

O parâmetro de avaliação primário consistiu na percentagem de doentes que apresentaram uma resposta clínica, definida como uma diminuição do CDAI de  $\geq$  70 pontos desde a linha de base até à data da avaliação às quatro semanas, sem um aumento na utilização de medicamentos para tratamento da doença de Crohn ou cirurgia para a doença de Crohn. Os doentes que responderam na semana 4 foram mantidos sob observação até à semana 12. Os parâmetros de avaliação secundários incluíram a percentagem de doentes em fase de remissão clínica na semana 4 (CDAI < 150) e a resposta clínica ao longo do tempo.

Na semana 4, após a administração de uma dose única, 22/27 (81 %) dos doentes tratados com a dose de 5 mg/kg de infliximab atingiram uma resposta clínica vs. 4/25 (16 %) dos doentes que receberam placebo (p < 0,001). Também na semana 4, 13/27 (48 %) dos doentes tratados com infliximab atingiram remissão clínica (CDAI < 150) vs. 1/25 (4 %) dos doentes que receberam placebo. Foi obtida resposta no período de 2 semanas, a qual atingiu o seu máximo às 4 semanas. Na última observação às 12 semanas, 13/27 (48 %) dos doentes tratados com infliximab continuavam a responder à terapêutica.

### Tratamento de manutenção na doença de Crohn ativa moderada a grave em adultos

A eficácia de perfusões repetidas de infliximab foi estudada num estudo clínico que teve a duração de 1 ano (ACCENT I). Um total de 573 doentes com doença de Crohn ativa moderada a grave (CDAI  $\geq 220 \leq 400$ ) recebeu uma perfusão única de 5 mg/kg na semana 0. Dos 580 doentes recrutados, 178 (30,7 %) foram considerados doentes graves (pontuações CDAI  $> 300$  e corticosteroides concomitantes e/ou imunossupressores) correspondendo à população definida na indicação (ver secção 4.1). Na semana 2, todos os doentes foram avaliados relativamente à resposta clínica e distribuídos aleatoriamente por um de 3 grupos de tratamento; um grupo submetido ao tratamento de manutenção com placebo, um grupo submetido ao tratamento de manutenção com infliximab a 5 mg/kg e um grupo submetido ao tratamento de manutenção com infliximab a 10 mg/kg. Os 3 grupos receberam perfusões repetidas nas semanas 2, 6 e depois a cada 8 semanas.

Dos 573 doentes distribuídos aleatoriamente, 335 (58 %) atingiram resposta clínica na semana 2. Estes doentes foram classificados como respondedores à 2ª semana e foram incluídos na análise primária (ver tabela 5). Entre os doentes classificados como não respondedores à semana 2, 32 % (26/81) no grupo de manutenção com placebo e 42 % (68/163) no grupo tratado com infliximab, atingiram resposta clínica na semana 6. Posteriormente, não houve diferença entre os grupos no número de respondedores tardios.

Os co-parâmetros de avaliação primários foram a proporção dos doentes em remissão clínica (CDAI  $< 150$ ) na semana 30 e o tempo até à perda de resposta na semana 54. Foi permitida a redução de corticosteroides após a semana 6.

**Tabela 5**

#### Efeitos na taxa de resposta e remissão, dados do estudo ACCENT I (respondedores à 2ª semana)

	Estudo ACCENT I (respondedores à 2ª semana)		
	Manutenção com placebo (n = 110)	% de doentes manutenção com infliximab a 5 mg/kg (n = 113) (valor de p)	Manutenção com infliximab a 10 mg/kg (n = 112) (valor de p)
Tempo mediano até à perda de resposta na semana 54	19 semanas	38 semanas (0,002)	> 54 semanas (< 0,001)
<b>Semana 30</b>			
Resposta clínica <sup>a</sup>	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Remissão clínica	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remissão sem corticosteroides	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
<b>Semana 54</b>			
Resposta clínica <sup>a</sup>	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Remissão clínica	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Remissão mantida sem corticosteroides <sup>b</sup>	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

<sup>a</sup> Redução de CDAI  $\geq 25$  % e  $\geq 70$  pontos.

<sup>b</sup> CDAI  $< 150$  nas semanas 30 e 54 e sem administração de corticosteroides nos 3 meses anteriores à semana 54 de entre os doentes que receberam corticosteroides na linha de base.

Os doentes que responderam ao tratamento, mas que subsequentemente perderam os seus benefícios clínicos, foram autorizados, com início na semana 14, a transitar para uma dose de 5 mg/kg de infliximab superior à dose que lhes estava inicialmente distribuída aleatoriamente. Oitenta e nove por

cento (50/56) dos doentes que perderam a resposta clínica com a terapêutica de manutenção de 5 mg/kg de infliximab, responderam ao tratamento com 10 mg/kg de infliximab depois da semana 14.

Foram observadas melhorias nos questionários de qualidade de vida relacionada com a saúde, uma redução na hospitalização relacionada com a doença e a utilização de corticosteroides nos grupos do tratamento de manutenção com infliximab comparativamente com o grupo de tratamento de manutenção com placebo, nas semanas 30 e 54.

O infliximab com ou sem AZA foi avaliado num estudo aleatorizado, em dupla-ocultação com comparador ativo (SONIC) de 508 doentes adultos com doença de Crohn moderada a grave (CDAI  $\geq 220 \leq 450$ ) que não tinham sido submetidos previamente a biológicos e imunossuppressores e com uma duração mediana da doença de 2,3 anos. No início do estudo, 27,4 % dos doentes estavam a receber corticosteroides sistémicos, 14,2 % dos doentes estavam a receber budesonido e 54,3 % dos doentes estavam a receber compostos 5-ASA. Os doentes foram aleatorizados para receber AZA em monoterapia, infliximab em monoterapia ou infliximab mais AZA em associação. O infliximab foi administrado numa dose de 5 mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e posteriormente a cada 8 semanas. A AZA foi administrada numa dose de 2,5 mg/kg/dia.

O parâmetro de avaliação primário do estudo foi a remissão clínica sem corticosteroides na semana 26, definida como doentes em remissão clínica (CDAI de  $< 150$ ) que, durante pelo menos 3 semanas, não tinham tomado corticosteroides orais ou sistémicos (prednisona ou equivalente) ou budesonido numa dose  $> 6$  mg/dia. Para ver os resultados, consulte a Tabela 6.

A percentagem de doentes com cicatrização da mucosa na semana 26 foi significativamente maior nos grupos com a associação infliximab mais AZA (43,9 %,  $p < 0,001$ ) e infliximab em monoterapia (30,1 %,  $p=0,023$ ) em comparação com o grupo AZA em monoterapia (16,5 %).

**Tabela 6**  
**Percentagem de doentes que alcançaram remissão clínica sem corticosteroides na semana 26, SONIC**

	AZA Monoterapia	Infliximab Monoterapia	Infliximab + AZA Associação
<b>Semana 26</b>			
Todos os doentes aleatorizados	30,0 % (51/170)	44,4 % (75/169) ( $p=0,006$ )*	56,8 % (96/169) ( $p < 0,001$ )*

\* Os valores-p representam cada grupo de tratamento infliximab vs. AZA em monoterapia

Foram observadas tendências semelhantes no alcance da remissão clínica livre de corticosteroides na semana 50. Além disso, foi observada melhoria da qualidade de vida medida pelo IBDQ com o infliximab.

#### *Tratamento de indução na doença de Crohn ativa com formação de fístulas*

A eficácia foi também avaliada num estudo com dupla ocultação, distribuição aleatória, controlado com placebo, realizado em 94 indivíduos com doença de Crohn com formação de fístulas, em que estas tinham, pelo menos, três meses de duração. Trinta e um destes doentes foram tratados com a dose de 5 mg/kg de infliximab. Cerca de 93 % dos doentes tinham sido previamente tratados com antibióticos ou terapêutica imunossupressora.

Foi permitida a utilização concomitante de doses estáveis de terapêuticas convencionais e 83 % dos doentes continuaram a receber, pelo menos, uma destas terapêuticas. Os doentes receberam três doses de placebo ou de infliximab nas semanas 0, 2 e 6. Os doentes foram acompanhados até às 26 semanas. O parâmetro de avaliação primário consistiu na percentagem de doentes que evidenciaram resposta clínica, definida como  $\geq 50$  % de redução em relação à linha de base, em termos de número de fístulas drenadas por compressão suave em, pelo menos, duas visitas consecutivas (em intervalos de quatro semanas), sem que se verificasse aumento da utilização de medicamentos ou cirurgia para a doença de Crohn.

Sessenta e oito por cento (21/31) dos doentes tratados com a dose de 5 mg/kg de infliximab atingiram uma resposta clínica vs. 26 % (8/31) dos doentes que receberam placebo (p=0,002). O tempo mediano até início da resposta no grupo tratado com infliximab foi de 2 semanas. A duração mediana da resposta foi de 12 semanas. Verificou-se, além disso, encerramento de todas as fístulas em 55 % dos doentes tratados com infliximab comparativamente com 13 % dos doentes que receberam placebo (p=0,001).

#### *Tratamento de manutenção na doença de Crohn ativa com formação de fístulas*

A eficácia de perfusões repetidas de infliximab em doentes com doença de Crohn com formação de fístulas foi estudada num estudo clínico com a duração de 1 ano (ACCENT II). Trezentos e seis doentes, no total, receberam 3 doses de 5 mg/kg de infliximab nas semanas 0, 2 e 6. Na linha de base, 87 % dos doentes tinham fístulas perianais, 14 % tinham fístulas abdominais, 9 % tinham fístulas retovaginais. O valor médio de CDAI era de 180. Na semana 14, 282 doentes foram avaliados relativamente à resposta clínica e distribuídos aleatoriamente para receber, quer placebo, quer 5 mg/kg de infliximab, a cada 8 semanas até à semana 46.

Foram avaliados relativamente ao parâmetro de avaliação primário, respondedores (195/282) à semana 14, que consistia no tempo desde a distribuição aleatória até à perda de resposta (Tabela 7). Foi permitida a redução de corticosteroides após a semana 6.

**Tabela 7**  
**Efeitos na taxa de resposta, dados do estudo ACCENT II (respondedores à 14ª semana)**

	Estudo ACCENT II (respondedores à 14ª semana)		
	Manutenção com Placebo (n = 99)	Manutenção com Infliximab (5 mg/kg) (n = 96)	valor-p
Tempo mediano até à perda de resposta na semana 54	14 semanas	> 40 semanas	< 0,001
<b>Semana 54</b>			
Resposta das Fístulas (%) <sup>a</sup>	23,5	46,2	0,001
Resposta completa das fístulas (%) <sup>b</sup>	19,4	36,3	0,009

<sup>a</sup> Uma redução de  $\geq 50$  % em relação à linha de base em termos de número de fístulas drenadas durante um período de  $\geq 4$  semanas.

<sup>b</sup> Ausência de qualquer fístula drenada.

Os doentes que inicialmente responderam ao tratamento e subsequentemente perderam as suas respostas foram elegíveis para transitar para a repetição do tratamento ativo, de 8 em 8 semanas com início na semana 22, com uma dose de 5 mg/kg de infliximab superior à dose que lhes estava inicialmente distribuída aleatoriamente. Nos doentes do grupo tratado com 5 mg/kg de infliximab, que transitaram devido à perda de resposta das fístulas depois da semana 22, 57 % (12/21) responderam à repetição do tratamento de 10 mg/kg de infliximab de 8 em 8 semanas.

Não existiu uma diferença significativa entre o placebo e o infliximab na proporção de doentes com encerramento mantido de todas as fístulas até à semana 54, para sintomas tais como proctalgia, abcessos e infeções do trato urinário ou relativamente ao número de novas fístulas desenvolvidas durante o tratamento.

A terapêutica de manutenção com infliximab a cada 8 semanas reduziu significativamente as hospitalizações e cirurgias relacionadas com a doença comparativamente ao placebo. Além disso, foi observada uma redução na utilização de corticosteroides e na melhoria da qualidade de vida.

#### Colite ulcerosa em adultos

A segurança e eficácia de infliximab foram avaliadas em dois estudos clínicos (ACT 1 e ACT 2) com dupla ocultação, distribuição aleatória, controlados com placebo, em doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave (pontuação de Mayo de 6 a 12; subpontuação endoscópica  $\geq 2$ ) com

resposta inadequada às terapêuticas convencionais [corticosteroides orais, aminosalicilatos e/ou imunomoduladores (6-MP, AZA)]. Foram permitidas doses estáveis concomitantes de aminosalicilatos orais, corticosteroides e/ou agentes imunomoduladores. Em ambos os estudos, os doentes foram aleatorizados para receberem placebo, 5 mg/kg ou 10 mg/kg de infliximab nas semanas 0, 2, 6, 14 e 22 e no ACT 1 nas semanas 30, 38 e 46. A redução da dose de corticosteroides foi permitida após a semana 8.

**Tabela 8**  
**Efeitos na resposta clínica, na remissão clínica e na cicatrização da mucosa nas semanas 8 e 30.**  
**Dados combinados do ACT 1 e 2.**

	Placebo	Infliximab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Combinado
Indivíduos aleatorizados	244	242	242	484
<b>Percentagem de indivíduos em resposta clínica e em resposta clínica mantida</b>				
Resposta clínica na semana 8 <sup>a</sup>	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Resposta clínica na semana 30 <sup>a</sup>	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Resposta mantida (resposta clínica nas semanas 8 e 30) <sup>a</sup>	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
<b>Percentagem de indivíduos em remissão clínica e em remissão mantida</b>				
Remissão clínica na semana 8 <sup>a</sup>	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Remissão clínica na semana 30 <sup>a</sup>	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Remissão mantida (remissão nas semanas 8 e 30) <sup>a</sup>	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
<b>Percentagem de indivíduos com cicatrização da mucosa</b>				
Cicatrização da mucosa na semana 8 <sup>a</sup>	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Cicatrização da mucosa na semana 30 <sup>a</sup>	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

<sup>a</sup> p < 0,001, para cada grupo de tratamento com infliximab vs. placebo.

A eficácia de infliximab durante a semana 54 foi avaliada no estudo ACT 1.

Ao fim de 54 semanas, a resposta clínica foi de 44,9 % nos doentes incluídos no grupo que recebeu tratamento combinado com infliximab comparativamente com 19,8 % no grupo que recebeu placebo (p < 0,001). A remissão clínica e a cicatrização da mucosa ocorreram numa percentagem maior de doentes que receberam tratamento combinado com infliximab comparativamente com o grupo que recebeu placebo na semana 54 (34,6 % vs. 16,5 %, p < 0,001 e 46,1 % vs. 18,2 %, p < 0,001, respetivamente). Na semana 54 a percentagem de doentes com resposta mantida e com remissão mantida foi maior no grupo que recebeu tratamento combinado com infliximab do que no grupo que recebeu placebo (37,9 % vs. 14,0 %, p < 0,001; e 20,2 % vs. 6,6 %, p < 0,001 respetivamente).

Uma maior percentagem de doentes incluídos no grupo que recebeu tratamento combinado com infliximab pôde descontinuar a administração de corticosteroides permanecendo em remissão clínica comparativamente com o grupo que recebeu placebo, na semana 30 (22,3 % vs. 7,2 %, p < 0,001, os dados combinados de ATC 1 e ATC 2) e na semana 54 (21,0 % vs. 8,9 %, p=0,022, dados de ATC 1).

A análise dos dados combinados dos estudos ATC 1 e ATC 2 e suas extensões, analisados desde a linha de base até à semana 54, demonstraram uma redução das hospitalizações e processos cirúrgicos relacionados com colite ulcerosa tratada com infliximab. O número de hospitalizações relacionadas com colite ulcerosa foi significativamente menor nos grupos que receberam tratamento com 5 e 10 mg/kg de infliximab do que no grupo que recebeu placebo (número médio de hospitalizações por 100 indivíduos-ano: 21 e 19 vs. 40 no grupo que recebeu placebo; respetivamente p=0,019 e p=0,007). O número de processos cirúrgicos relacionados com colite ulcerosa foi também menor nos grupos que

receberam tratamento com 5 e 10 mg/kg de infliximab do que no grupo que recebeu placebo (número médio de processos cirúrgicos por 100 indivíduos-ano: 22 e 19 vs. 34; respetivamente  $p=0,145$  e  $p=0,022$ ).

A proporção dos indivíduos que foram submetidos a colectomia em qualquer altura durante as 54 semanas após a primeira perfusão do agente em estudo, foi recolhida e combinada dos estudos ATC 1 e ATC 2 e suas extensões. Um número menor de indivíduos submetidos a colectomia no grupo tratado com 5 mg/kg (28/242 ou 11,6 % [estatisticamente não significativo]) e no grupo tratado com 10 mg/kg (18/242 ou 7,4 % [ $p=0,011$ ]) do que no grupo tratado com placebo (36/244; 14,8 %).

Foi também examinada a redução na incidência da colectomia num outro estudo em dupla ocultação, aleatorizado (C0168Y06) em doentes hospitalizados ( $n = 45$ ) sofrendo de colite ulcerosa ativa moderada a grave, que não responderam aos corticosteroides intravenosos e que estavam, portanto, em risco mais elevado de colectomia. Ocorreram significativamente menos colectomias, durante os 3 meses da perfusão do estudo, em doentes que receberam uma dose única de 5 mg/kg de infliximab em comparação com os doentes que receberam placebo (respetivamente, 29,2 % vs. 66,7 %,  $p=0,017$ ).

Infliximab, nos estudos ATC 1 e ATC 2, melhorou a qualidade de vida, o que foi confirmado por melhoria estatística e clinicamente significativa numa medida específica da doença, IBDQ, e pela melhoria no questionário genérico simplificado de 36 itens, SF-36.

#### Espondilite anquilosante em adultos

A eficácia e a segurança de infliximab foram avaliadas em dois estudos multicêntricos, controlados por placebo, em dupla ocultação, em doentes com espondilite anquilosante ativa (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI] pontuação  $\geq 4$  e dor raquidiana  $\geq 4$  na escala de 1-10).

No primeiro estudo (P01522), que teve uma fase de dupla ocultação de 3 meses, 70 doentes receberam 5 mg/kg de infliximab ou de placebo nas semanas 0, 2, 6 (35 doentes em cada grupo). A partir da semana 12, os doentes que tinham recebido placebo passaram a ser tratados com 5 mg/kg de infliximab em intervalos de 6 semanas até à semana 54. Após o primeiro ano do estudo, 53 doentes prosseguiram para uma extensão do estudo sem ocultação, até à semana 102.

Num segundo estudo clínico (ASSERT), foram aleatorizados 279 doentes para receber placebo (Grupo 1,  $n=78$ ) ou 5 mg/kg de infliximab (Grupo 2,  $n=201$ ) nas semanas 0, 2 e 6 e em intervalos de 6 semanas até à semana 24. Posteriormente, todos os indivíduos continuaram a receber infliximab em intervalos de 6 semanas até à semana 96. O Grupo 1 recebeu 5 mg/kg de infliximab. No Grupo 2, os doentes que tiveram um BASDAI  $\geq 3$  em duas visitas consecutivas, iniciaram a perfusão na semana 36 e receberam 7,5 mg/kg de infliximab em intervalos de 6 semanas por um período de 96 semanas.

No ASSERT, foi observada uma melhoria nos sinais e sintomas precocemente à semana 2. Na semana 24, o número de respondedores ASAS 20, no grupo placebo foi 15/78 (19 %), e 123/201 (61 %) no grupo a receber 5 mg/kg de infliximab ( $p < 0,001$ ). Houve 95 indivíduos do grupo 2 que continuaram a receber 5 mg/kg em intervalos de 6 semanas. Na semana 102 houve 80 indivíduos que continuaram a receber o tratamento com infliximab, dos quais 71 (89 %) foram respondedores ASAS 20.

No P01522, foi também observada uma melhoria nos sinais e sintomas precocemente à semana 2. Na semana 12, o número de respondedores BASDAI 50 foi 3/35 (9 %) no grupo placebo, e 20/35 (57 %) no grupo a receber 5 mg/kg ( $p < 0,01$ ). Houve 53 indivíduos que continuaram a receber 5 mg/kg em intervalos de 6 semanas. Na semana 102 houve 49 indivíduos que continuaram a receber o tratamento com infliximab, dos quais 30 (61 %) foram respondedores BASDAI 50.

Em ambos os estudos, as funções físicas e de qualidade de vida foram medidas através do BASFI e a pontuação da componente física do SF-36 foram também significativamente melhoradas.

### Artrite psoriática em adultos

A eficácia e a segurança foram avaliadas em dois estudos multicêntricos, com dupla ocultação, controlados com placebo, em doentes com artrite psoriática ativa.

No primeiro estudo clínico (IMPACT), a eficácia e a segurança de infliximab foram estudadas em 104 doentes com artrite psoriática ativa poliarticular. Durante a fase de 16 semanas efetuada com dupla ocultação, os doentes receberam, quer 5 mg/kg de infliximab, quer placebo, nas semanas 0, 2, 6, e 14 (52 doentes em cada grupo). Com início na semana 16, os doentes que tinham recebido placebo passaram a receber infliximab e todos os doentes receberam 5 mg/kg de infliximab em intervalos de 8 semanas até à semana 46. Após o primeiro ano do estudo, 78 doentes prosseguiram para uma extensão do estudo sem ocultação, até à semana 98.

No segundo estudo clínico (IMPACT 2), a eficácia e a segurança de infliximab foram estudadas em 200 doentes com artrite psoriática ativa ( $\geq 5$  articulações tumefactas e  $\geq 5$  articulações com hipersensibilidade). Quarenta e seis por cento dos doentes continuaram a receber doses estáveis de metotrexato ( $\leq 25$  mg/semana). Durante a fase de 24 semanas efetuada com dupla ocultação, os doentes receberam, quer 5 mg/kg de infliximab, quer placebo, nas semanas 0, 2, 6, 14 e 22 (100 doentes em cada grupo). Na semana 16, 47 doentes que tinham recebido placebo, que apresentavam uma melhoria a partir da linha de base  $< 10\%$  nas contagens das articulações tumefactas e com hipersensibilidade passaram a receber indução de infliximab (escape precoce). Na semana 24, todos os doentes que recebiam placebo passaram a receber a indução de infliximab. A administração continuou para todos os doentes até à semana 46.

Os resultados chave de eficácia para o IMPACT e para o IMPACT 2 são apresentados na Tabela 9 abaixo:

**Tabela 9**  
**Efeitos no ACR e PASI no IMPACT e no IMPACT 2**

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (semana 16)	Infliximab (semana 16)	Infliximab (semana 98)	Placebo (semana 24)	Infliximab (semana 24)	Infliximab (semana 54)
Doentes aleatorizados	52	52	N/A <sup>a</sup>	100	100	100
Resposta ACR ( % de doentes)						
N	52	52	78	100	100	100
Resposta ACR 20*	5(10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
Resposta ACR 50*	0(0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41(41 %)	33 (33 %)
Resposta ACR 70*	0(0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
Resposta PASI (% de doentes) <sup>b</sup>						
N	N/A			87	83	82
Resposta PASI 75**	N/A			1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

\* Análise ITT onde os indivíduos com dados omissos foram incluídos como não respondedores.

<sup>a</sup> Os dados à semana 98 para o IMPACT incluem os doentes que passaram do placebo e os doentes a receber infliximab que integraram a extensão sem ocultação.

<sup>b</sup> Com base em doentes com um PASI basal  $\geq 2,5$  para o IMPACT, e em doentes com psoríase com um envolvimento da pele  $\geq 3\%$  da ASC na linha de base no IMPACT 2.

\*\* Resposta PASI 75 para o IMPACT não incluída devido ao N baixo;  $p < 0,001$  para o infliximab vs. placebo na semana 24 para o IMPACT 2.

Nos IMPACT e IMPACT 2, foram observadas respostas clínicas logo na semana 2 e mantiveram-se até às semanas 98 e 54, respetivamente. A eficácia foi demonstrada com ou sem utilização concomitante de metotrexato. As diminuições nos parâmetros da atividade periférica característica da artrite psoriática (tais como o número de articulações tumefactas, número de articulações dolorosas/com hipersensibilidade, dactilite e presença de entesioptia) foram observadas nos doentes que receberam infliximab.



Foram avaliadas as alterações radiográficas no IMPACT 2. Foram radiografadas as mãos e os pés, na linha de base e nas semanas 24 e 54. O tratamento com infliximab reduziu a taxa de progressão da lesão ao nível da articulação periférica, em comparação com o tratamento com placebo, relativamente aos parâmetros de avaliação primários na semana 24, pelas alterações desde a linha de base medidas numa escala total vdH-S modificada (pontuação média  $\pm$  SD foi  $0,82 \pm 2,62$  no grupo placebo em comparação com  $-0,70 \pm 2,53$  no grupo infliximab;  $p < 0,001$ ). No grupo infliximab, a alteração média na escala total vdH-S modificada manteve-se abaixo de 0 até ao final da semana 54.

Os doentes que receberam infliximab apresentaram melhoria significativa da função física conforme avaliado pelo HAQ. Foram também demonstradas melhorias significativas na qualidade de vida relacionada com a saúde, conforme medido pelos resultados sumários dos componentes físico e mental do SF-36 no IMPACT 2.

### Psoríase em adultos

A eficácia de infliximab foi avaliada em dois estudos multicêntricos, aleatorizados, sob dupla ocultação: SPIRIT e EXPRESS. Os doentes em ambos os estudos possuíam psoríase em placas (Área de Superfície Corporal [ASC]  $\geq 10$  % e valor do Índice de Superfície e Gravidade da Psoríase [PASI]  $\geq 12$ ). O objetivo principal em ambos os estudos foi a determinação da percentagem de doentes que atingiram uma melhoria  $\geq 75$  % no índice de PASI, a partir da linha de base, na semana 10.

O SPIRIT avaliou a eficácia da terapêutica de indução de infliximab em 249 doentes com psoríase em placas que previamente receberam PUVA ou terapêutica sistémica. Os doentes receberam perfusões intravenosas quer de infliximab doseadas a 3 ou 5 mg/kg, quer de placebo, nas semanas 0, 2 e 6. Os doentes com um valor de avaliação médica global (PGA)  $\geq 3$  foram elegíveis para receber perfusões adicionais do mesmo tratamento na semana 26.

No SPIRIT, a proporção de doentes que atingiu o PASI 75 na semana 10 foi de 71,7 % no grupo que recebeu 3 mg/kg de infliximab, de 87,9 % no grupo que recebeu 5 mg/kg de infliximab, e 5,9 % no grupo que recebeu placebo ( $p < 0,001$ ). Na semana 26, vinte semanas após a última dose de indução, 30 % dos doentes do grupo que recebeu 5 mg/kg e 13,8 % dos doentes do grupo que recebeu 3 mg/kg atingiram o PASI 75. Entre as semanas 6 e 26, os sintomas de psoríase voltaram a surgir gradualmente com um tempo médio de recidiva de  $> 20$  semanas. Não se observou recorrência.

O EXPRESS avaliou a eficácia da terapêutica de indução e manutenção com infliximab em 378 doentes com psoríase em placas. Os doentes receberam perfusões a 5 mg/kg de infliximab ou de placebo nas semanas 0, 2 e 6, seguidas por terapêutica de manutenção cada 8 semanas até à semana 22 no grupo que recebeu placebo e até à semana 46 no grupo que recebeu infliximab. Na semana 24, o grupo que recebeu placebo foi cruzado e passou a receber a terapêutica de indução de infliximab (5 mg/kg) seguida da terapêutica de manutenção de infliximab (5 mg/kg). A psoríase ungueal foi avaliada utilizando o índice de Gravidade da Psoríase Ungueal (NAPSI). 71,4 % dos doentes tinham recebido tratamentos anteriores com PUVA, metotrexato, ciclosporina ou acitretina, contudo não foram necessariamente considerados como resistentes aos tratamentos. Os resultados principais são apresentados na Tabela 10. Nos indivíduos que receberam tratamento com infliximab foram evidentes melhorias significativas de PASI 50 na primeira visita (semana 2) e melhorias de PASI 75 na segunda visita (semana 6). A eficácia foi semelhante no subgrupo de doentes que tinha sido exposto previamente a terapêuticas sistémicas comparativamente com a população geral estudada.

**Tabela 10**  
**Resumo da resposta PASI, resposta PGA e percentagem de doentes com todas as unhas sem evidência de doença nas semanas 10, 24 e 50. EXPRESS.**

	Placebo → Infiximab 5 mg/kg (na semana 24)	Infiximab 5 mg/kg
<b>Semana 10</b>		
N	77	301
Melhoria ≥ 90 %	1 (1,3 %)	172 (57,1 %) <sup>a</sup>
Melhoria ≥ 75 %	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) <sup>a</sup>
Melhoria ≥ 50 %	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
Valor de PGA-sem manifestações (0) ou mínimas (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) <sup>ab</sup>
Valor de PGA-sem manifestações (0), mínimas (1), ou ligeiras (2)	14 (18,2 %)	275 (94,2 %) <sup>ab</sup>
<b>Semana 24</b>		
N	77	276
Melhoria ≥ 90 %	1 (1,3 %)	161 (58,3 %) <sup>a</sup>
Melhoria ≥ 75 %	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) <sup>a</sup>
Melhoria ≥ 50 %	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
Valor de PGA-sem manifestações (0) ou mínimas (1)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %) <sup>a</sup>
Valor de PGA-sem manifestações (0), mínimas (1), ou ligeiras (2)	15 (19,5 %)	246 (89,1 %) <sup>a</sup>
<b>Semana 50</b>		
N	68	281
Melhoria ≥ 90 %	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
Melhoria ≥ 75 %	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
Melhoria ≥ 50 %	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
Valor de PGA-sem manifestações (0) ou mínimas (1)	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
Valor de PGA-sem manifestações (0), mínimas (1), ou ligeiras (2)	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
<b>Todas as unhas sem evidência de doença <sup>c</sup></b>		
Semana 10	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %)
Semana 24	3/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %) <sup>a</sup>
Semana 50	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %)

<sup>a</sup> p < 0,001, para cada grupo de tratamento com infliximab vs. controlo.

<sup>b</sup> n = 292.

<sup>c</sup> A análise foi baseada nos indivíduos com psoríase ungueal de base (81,8 % dos indivíduos). Os valores médios basais do NAPSI foram 4,6 e 4,3 nos grupos infliximab e placebo.

Foram demonstradas melhorias significativas em relação ao basal no Índice de Qualidade de Vida Dermatológica (DLQI) (p < 0,001) e nos valores dos componentes físico e mental da Versão Reduzida (SF) 36 (p < 0,001 para a comparação de cada componente).

#### População pediátrica

##### Doença de Crohn pediátrica (6 a 17 anos de idade)

No estudo REACH, 112 doentes (6 a 17 anos, idade mediana 13,0 anos) com doença de Crohn ativa, moderada a grave (CDAI pediátrico mediano de 40) e uma resposta inadequada às terapêuticas convencionais, receberam 5 mg/kg de infliximab nas semanas 0, 2 e 6. Todos os doentes recebiam obrigatoriamente uma dose estável de 6-MP, AZA ou MTX (35 % também estavam a receber corticosteroides no início do estudo). Os doentes avaliados pelo investigador como tendo resposta clínica na semana 10 foram aleatorizados e receberam 5 mg/kg de infliximab em intervalos de 8 ou 12 semanas, como um regime de tratamento de manutenção. Se a resposta desaparecia durante o tratamento de manutenção, era permitido cruzar para uma dose mais elevada (10 mg/kg) e/ou intervalo

de administração mais curto (a cada 8 semanas). Trinta e dois (32) doentes pediátricos avaliáveis cruzaram de braço (9 doentes no grupo de manutenção do intervalo de 8 semanas e 23 doentes no grupo de manutenção do intervalo de 12 semanas). Vinte e quatro destes doentes (75,0 %) retomaram a resposta clínica após cruzarem de braço.

A proporção de doentes com resposta clínica na semana 10 foi de 88,4 % (99/112). A proporção de doentes que atingiram a remissão clínica na semana 10 foi de 58,9 % (66/112).

Às 30 semanas, a proporção de doentes em remissão clínica foi maior no grupo de manutenção com intervalo de 8 semanas (59,6 %, 31/52) do que no grupo de manutenção com intervalo de 12 semanas (35,3 %, 18/51;  $p=0,013$ ). Às 54 semanas, os números eram 55,8 % (29/52) e 23,5 % (12/51) nos grupos de manutenção com intervalo de 8 semanas e 12 semanas, respetivamente ( $p < 0,001$ ).

Os dados sobre as fístulas derivaram das pontuações de PCDAI. Dos 22 doentes que apresentavam fístulas no início do estudo, 63,6 % (14/22), 59,1 % (13/22) e 68,2 % (15/22) apresentaram resposta completa das fístulas nas semanas 10, 30 e 54, respetivamente, nos grupos de manutenção combinados de intervalos de 8 semanas e 12 semanas.

Adicionalmente, foram observadas melhorias estatística e clinicamente significativas na qualidade de vida e na altura, assim como uma diminuição significativa da utilização de corticosteroides em comparação com o início do estudo.

#### Colite ulcerosa pediátrica (6 a 17 anos)

A eficácia e a segurança de infliximab foram avaliadas num estudo clínico (C0168T72) multicêntrico, randomizado, aberto, em grupo paralelo, com 60 doentes pediátricos com idades entre os 6 e os 17 anos (idade média 14,5 anos) com colite ulcerosa ativa moderada a grave (pontuação de Mayo de 6 a 12; subpontuação endoscópica  $\geq 2$ ) com uma resposta inadequada às terapêuticas convencionais. Na linha de base 53 % dos doentes estavam a receber tratamento imunomodulador (6-MP, AZA e/ou MTX) e 62 % dos doentes estavam a receber tratamento com corticosteroides. Foi permitida descontinuação dos imunomoduladores e redução da dose dos corticosteroides após a semana 0.

Todos os doentes receberam um tratamento de indução de 5 mg/kg de infliximab nas semanas 0, 2 e 6. Os doentes que não responderam ao infliximab na semana 8 ( $n = 15$ ) não receberam mais medicamento e voltaram para visitas de acompanhamento de segurança. Na semana 8, 45 doentes foram randomizados e receberam 5 mg/kg de infliximab em intervalos de 8 ou 12 semanas como regime de tratamento de manutenção.

A proporção de doentes com resposta clínica na semana 8 foi de 73,3 % (44/60). A resposta clínica na semana 8 foi semelhante entre os doentes com ou sem uso concomitante de imunomoduladores na linha de base. A remissão clínica à semana 8 foi de 33,3 % (17/51) de acordo com a pontuação do índice de atividade da colite ulcerosa pediátrica (PUCAI).

Na semana 54, a proporção de doentes em remissão clínica medida pela pontuação do PUCAI foi 38 % (8/21) no grupo de manutenção com intervalo de 8 semanas e 18 % (4/22) no grupo de manutenção com intervalo de 12 semanas. Para os doentes a receber corticosteroides na linha de base, proporção de doentes em remissão e que não estavam a receber corticosteroides na semana 54 foi 38,5 % (5/13) no grupo com intervalo de 8 semanas e 0 % (0/13) para o grupo de manutenção com intervalo de 12 semanas.

Neste estudo, houve maior número de doentes no grupo etário dos 12 aos 17 anos de idade do que no grupo dos 6 aos 11 anos de idade (45/60 vs. 15/60). Enquanto que o número de doentes em cada um dos subgrupos é demasiado pequeno para tirar qualquer conclusão definitiva relativamente ao efeito da idade, houve uma maior proporção de doentes no grupo mais novo com intensificação da dose e descontinuação da terapêutica devido a eficácia inadequada.

#### Outras indicações pediátricas

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo infliximab em todos os subgrupos da população pediátrica na artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, espondilite anquilosante, psoríase e doença de Crohn (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A administração de perfusões intravenosas únicas de 1, 3, 5, 10 ou 20 mg/kg de infliximab provocou aumentos proporcionais, dependentes da dose, das concentrações séricas máximas ( $C_{max}$ ) e da área sob a curva de concentração-tempo (AUC). O volume de distribuição no estado de equilíbrio ( $V_d$  mediano de 3,0 a 4,1 litros) foi independente da dose administrada e indicou que o infliximab se distribui predominantemente no compartimento vascular. Não se observou uma farmacocinética dependente do tempo. As vias de eliminação do infliximab não se encontram caracterizadas. Não foi detetado infliximab não alterado na urina. Não se observaram diferenças significativas na depuração ou no volume de distribuição relacionadas com a idade ou o peso em doentes com artrite reumatoide. Não foi estudada a farmacocinética do infliximab em doentes idosos. Não se realizaram estudos em indivíduos com doença hepática ou renal.

Em doses únicas de 3, 5 ou 10 mg/kg, os valores medianos da  $C_{max}$  foram de 77, 118 e 277 microgramas/ml, respetivamente. A mediana da semivida de eliminação, registada com estas doses, variou entre 8 e 9,5 dias. Na maioria dos doentes, o infliximab podia ser detetado no soro durante pelo menos 8 semanas após a administração da dose única recomendada de 5 mg/kg, na doença de Crohn, e com a dose de manutenção de 3 mg/kg, administrada em intervalos de 8 semanas, na artrite reumatoide.

A administração repetida de infliximab (5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6, respetivamente, na doença de Crohn com formação de fístulas, 3 ou 10 mg/kg nas semanas 4 ou 8, respetivamente, na artrite reumatoide) resultou numa ligeira acumulação sérica de infliximab após a segunda dose. Não se observou qualquer acumulação adicional relevante para a prática clínica. Na maioria dos doentes com doença de Crohn com formação de fístulas, a concentração sérica do infliximab foi detetada durante 12 semanas (variável entre 4-28 semanas).

### *População pediátrica*

A análise da farmacocinética na população com um intervalo de idade dos 2 meses aos 17 anos, baseada nos dados obtidos de doentes com colite ulcerosa (N=60), doença de Crohn (N=112), artrite reumatoide juvenil (N=117) e doença de Kawasaki (N=16), indicaram que a exposição ao infliximab foi dependente do peso corporal de uma forma não-linear. Após a administração de 5 mg/kg de infliximab a cada 8 semanas, o valor mediano previsto no estado de equilíbrio após exposição ao infliximab (área sob a curva de concentração-tempo no estado de equilíbrio,  $AUC_{ss}$ ) em doentes pediátricos entre os 6 anos e os 17 anos foi aproximadamente 20 % inferior do que o estado de equilíbrio previsto após a exposição ao medicamento em adultos. O valor mediano  $AUC_{ss}$  previsto em doentes pediátricos com 2 anos e menos de 6 anos foi aproximadamente 40 % inferior ao dos adultos, apesar de o número de doentes que suporta esta estimativa ser limitado.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não se verificam reações cruzadas entre o infliximab e o  $TNF_\alpha$  de outras espécies que não a humana e os chimpanzés. Deste modo, são limitados os dados convencionais de segurança pré-clínica relativamente ao infliximab. No estudo de toxicidade no desenvolvimento efetuado em ratinhos com um anticorpo análogo que inibe seletivamente a atividade funcional do  $TNF_\alpha$  do ratinho, não se observou qualquer evidência de toxicidade materna, embriotoxicidade ou teratogenicidade. Num estudo de fertilidade e da função reprodutora geral, o número de ratinhos fêmeas gestantes foi reduzido após a administração do mesmo anticorpo análogo. Desconhece-se se este achado era devido a efeitos sobre os machos e/ou fêmeas. Num estudo de toxicidade de dose repetida efetuado em ratinhos com a duração de 6 meses, utilizando o mesmo anticorpo análogo contra o  $TNF_\alpha$  do ratinho, observaram-se depósitos de cristais na cápsula do cristalino de alguns dos ratinhos do grupo de tratamento. Não se realizaram exames oftalmológicos específicos em doentes por forma a investigar a relevância deste achado para os seres humanos.

Não se realizaram estudos a longo prazo com o objetivo de avaliar a carcinogenicidade potencial de infliximab. Os estudos efetuados em ratinhos com deficiência em  $TNF_\alpha$  demonstraram não existir aumento em tumores quando provocados com indutores e/ou promotores conhecidos de tumores.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Sacarose  
Polissorbato 80  
Fosfato monossódico mono-hidratado  
Fosfato dissódico hepta-hidratado

### **6.2. Incompatibilidades**

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

### **6.3. Prazo de validade**

Antes da reconstituição:  
4 anos a 2°C – 8°C.

Flixabi pode ser conservado a temperaturas até a um máximo de 25°C por um período único de até 6 meses, mas sem exceder o prazo de validade original. O novo prazo de validade tem de ser escrito na embalagem exterior. Depois de removido da conservação refrigerada, Flixabi não pode voltar à conservação refrigerada.

Após a reconstituição e diluição:

A estabilidade química e física da solução diluída durante a utilização foi demonstrada até 34 dias, a 2°C - 8°C e durante um período adicional de 24 horas a 25°C após retirar do frigorífico. De um ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão deve ser administrada imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas a 2°C – 8°C, a não ser que a reconstituição/diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

### **6.4. Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Condições de conservação até 25°C antes da reconstituição do medicamento, ver secção 6.3.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

### **6.5. Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis de vidro (tipo 1), com rolha de borracha e cápsula de alumínio protegida por uma tampa de plástico.

Flixabi está disponível em embalagens contendo 1, 2, 3, 4 e 5 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

1. Calcule a dose e o número de frascos para injetáveis de Flixabi necessários. Cada frasco para injetáveis de Flixabi contém 100 mg de infliximab. Calcule o volume total da solução de Flixabi reconstituída necessária.

2. Sob condições assépticas, reconstitua cada frasco para injetáveis de Flixabi com 10 ml de água para injetáveis, utilizando uma seringa com uma agulha de calibre 21 (0,8 mm) ou mais pequena. Retire a tampa de remoção fácil do frasco para injetáveis e limpe o topo com uma compressa embebida em álcool a 70 %. Introduza a agulha da seringa no frasco para injetáveis na parte central da rolha de borracha e dirija o jato de água para injetáveis para a parede de vidro do frasco para injetáveis. Rode o frasco para injetáveis, efetuando movimentos giratórios suaves, para dissolver o pó liofilizado. Deve evitar-se uma agitação prolongada ou vigorosa. **NÃO AGITAR.** Não se considera estranha a formação de espuma na solução após a reconstituição. Deixar a solução reconstituída repousar durante 5 minutos. A solução deve ser incolor a amarelo claro e opalescente. A solução pode apresentar algumas partículas finas translúcidas em virtude do infliximab ser uma proteína. Não utilizar se estiverem presentes partículas opacas ou outras partículas estranhas ou caso se observe alteração da cor.
3. Diluir o volume total da dose da solução de Flixabi reconstituída até 250 ml com solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %). Não dilua a solução de Flixabi reconstituída com qualquer outro solvente. A diluição pode ser conseguida extraíndo um volume da solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %), do frasco de vidro ou saco de perfusão de 250 ml, igual ao volume de Flixabi reconstituído. Adicionar lentamente o volume total da solução de Flixabi reconstituída até perfazer o volume do saco ou do frasco de perfusão de 250 ml. Misturar suavemente. Para volumes superiores a 250 ml, utilizar um saco de perfusão maior (ex. 500 ml, 1000 ml) ou utilizar múltiplos sacos de perfusão de 250 ml para assegurar que a concentração da solução para perfusão não excede os 4 mg/ml. Se armazenada refrigerada após reconstituição e diluição, tem de se permitir que a solução para perfusão se equilibre à temperatura ambiente de 25°C durante 3 horas, antes do Passo 4 (perfusão). O armazenamento por mais de 24 horas a 2° C - 8° C aplica-se apenas à preparação de Flixabi no saco de perfusão.
4. A solução para perfusão deve ser administrada durante um período não inferior ao tempo de perfusão recomendado (ver secção 4.2). Utilize apenas um sistema de perfusão com um filtro em linha, estéril, apirogénico, com baixa ligação às proteínas (tamanho dos poros: igual ou inferior a 1,2 micrómetros). Uma vez que não estão presentes conservantes, a administração da solução para perfusão deve ser iniciada o mais rapidamente possível e no espaço de 3 horas após a reconstituição e a diluição. Se não for usada imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas a 2° C - 8° C, a não ser que a reconstituição/diluição tenha sido realizada sob condições assépticas controladas e validadas (ver secção 6.3 acima). Não guarde qualquer quantidade remanescente de solução para perfusão para reutilização.
5. Não foram efetuados estudos de compatibilidade bioquímica física para avaliar a administração concomitante de Flixabi com outras substâncias. Não se deve proceder à perfusão de Flixabi simultaneamente com outras substâncias na mesma linha intravenosa.
6. Antes de ser utilizado, Flixabi deve ser inspecionado visualmente para verificar se contém partículas ou apresenta sinais de alteração da cor. A solução não deverá ser utilizada se contiver partículas opacas visíveis, partículas estranhas ou alterações da cor.
7. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft  
Países Baixos

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1106/001  
EU/1/16/1106/002  
EU/1/16/1106/003  
EU/1/16/1106/004  
EU/1/16/1106/005

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

Data da primeira autorização: 26/05/2016

**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. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL 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 EFICAZ DO MEDICAMENTO**



**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Alle' 1  
3400 Hillerod  
DINAMARCA

Samsung BioLogics Co., Ltd.  
300, Songdo bio-daero  
Yeonsu-gu, Incheon City, 21987,  
República da Coreia

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Alle' 1  
3400 Hillerod  
DINAMARCA

**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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS 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 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ 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 que sejam 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 programa educacional consiste num cartão de alerta do doente a ser entregue ao doente. O cartão tem como objetivo servir como um alerta para registo das datas e resultados de testes específicos e também facilitar a partilha de informações especiais acerca do tratamento em curso com o medicamento, com o(s) profissional(ais) de saúde que trata(m) o doente.

**O cartão de alerta do doente** deverá conter as seguintes mensagens chave:

- Um alerta para os doentes mostrarem o cartão de alerta do doente a todos os profissionais de saúde que o tratam, incluindo em situações de urgência, e uma mensagem para todos os profissionais de saúde em como o doente está a utilizar Flixabi
- Informação de que o nome da marca e o número de lote devem ser registados
- Alerta para registar o tipo, data e resultado dos rastreios de tuberculose
- Que o tratamento com Flixabi pode aumentar os riscos de infeção grave/sepsia, infeções oportunistas, tuberculose, reativação de hepatite B e infeção por BCG em lactentes com exposição *in utero* a infliximab, e quando procurar assistência de um profissional de saúde
- Dados de contacto do médico prescritor

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

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

Flixabi 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
infiximab

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

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de infiximab.  
Após reconstituição um ml contém 10 mg de infiximab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: sacarose, polissorbato 80, fosfato monossódico mono-hidratado e fosfato dissódico hepta-hidratado.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

2 frascos para injetáveis

3 frascos para injetáveis

4 frascos para injetáveis

5 frascos para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Ler o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

Reconstituir e diluir antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25° C) por um período único de até 6 meses.

**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**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Países Baixos

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

EU/1/16/1106/001 1 frasco para injetáveis  
EU/1/16/1106/002 2 frascos para injetáveis  
EU/1/16/1106/003 3 frascos para injetáveis  
EU/1/16/1106/004 4 frascos para injetáveis  
EU/1/16/1106/005 5 frascos para injetáveis

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**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**

Flixabi 100 mg pó para concentrado  
infliximab  
Via intravenosa <IV>

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

100 mg

**6. OUTROS**



## **Flixabi 100 mg**

Infliximab

### **Cartão de Alerta do Doente**

Nome do doente:

Nome do médico:

Número de telefone do médico:

Este cartão de alerta do doente contém informação de segurança importante que necessita de ter em consideração antes e durante o tratamento com Flixabi.

Mostre este cartão a qualquer médico envolvido no seu tratamento.

Leia atentamente o Folheto Informativo de Flixabi antes de começar a utilizar este medicamento.

Data de início do tratamento com Flixabi:

Administrações atuais:

É importante que você e o seu médico registem o nome da marca e o número de lote do seu medicamento.

.

Peça ao seu médico que registre abaixo o tipo e data do(s) último(s) rastreio(s) para a TB:

Teste:

Data:

Resultado:

Por favor, certifique-se de que leva consigo, em qualquer visita a um profissional de saúde, uma lista que inclua todos os outros medicamentos que está a tomar.

Lista de alergias:

Lista de outros medicamentos

## **Infeções**

### **Antes do tratamento com Flixabi**

- informe o seu médico se tiver uma infeção, mesmo que seja uma infeção muito pequena
- é muito importante que informe o seu médico se já teve tuberculose (TB) ou se esteve em contacto próximo com alguém que tenha tido TB. O seu médico irá fazer-lhe o teste para ver se tem TB. Peça ao seu médico que registre no cartão o tipo e data do(s) seu(s) último(s) rastreio(s) para a TB.
- Informe o seu médico se tiver hepatite B ou se sabe ou suspeita que é portador do vírus da hepatite B.

### **Durante o tratamento com Flixabi**

- Informe imediatamente o seu médico se tiver sinais de infeção. Estes sinais incluem febre, cansaço, tosse (persistente), dificuldade em respirar, perda de peso, suores noturnos, diarreia, feridas, problemas dentários, ardor ao urinar ou sintomas gripais.

## **Gravidez e vacinação**

- Se recebeu Flixabi enquanto estava grávida, é importante que informe o médico do seu bebé sobre isso antes do seu bebé receber qualquer vacina. O seu bebé não deve receber uma “vacina viva” como a BCG (usada na prevenção da tuberculose) durante o período de 6 meses após o nascimento.

Guarde este cartão consigo durante 4 meses após a sua dose de Flixabi, ou no caso de gravidez pelo menos durante 6 meses após o nascimento do seu bebé. Os efeitos secundários podem ocorrer muito tempo depois de tomar a sua última dose.

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Flixabi 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão infliximab

▼ 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 irá dar-lhe também um cartão de alerta do doente que contém informação de segurança importante que necessita de ter em consideração antes e durante o seu tratamento com Flixabi.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Flixabi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Flixabi
3. Como será administrado Flixabi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Flixabi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Flixabi e para que é utilizado**

Flixabi contém a substância ativa infliximab. Infliximab é um anticorpo monoclonal – um tipo de proteína que se liga a um alvo específico no organismo chamado TNF (fator de necrose tumoral) alfa.

Flixabi pertence a um grupo de medicamentos denominados “antagonistas do TNF”. É utilizado em adultos para as seguintes doenças inflamatórias:

- Artrite reumatoide
- Artrite psoriática
- Espondilite anquilosante (Doença de Bechterew)
- Psoríase

Flixabi é também utilizado em adultos e crianças com idade igual ou superior a 6 anos para:

- Doença de Crohn
- Colite ulcerosa

Flixabi atua ligando-se seletivamente ao TNF alfa e inibindo a sua ação. O TNF alfa envolvido nos processos inflamatórios do corpo e a sua inibição pode reduzir a inflamação no seu corpo.

#### **Artrite reumatoide**

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória das articulações. No caso de sofrer de artrite reumatoide ativa receberá primeiro tratamento com outros medicamentos. Se estes medicamentos não funcionarem de modo suficiente, ser-lhe-á administrado Flixabi, o qual será administrado em associação com outro medicamento chamado metotrexato para:

- Reduzir os sinais e sintomas da sua doença,

- Retardar a progressão das lesões ao nível das suas articulações,
- Melhorar a sua função física.

### **Artrite psoriática**

A artrite psoriática é uma doença inflamatória das articulações, geralmente acompanhada por psoríase. No caso de sofrer de artrite psoriática ativa receberá primeiro tratamento com outros medicamentos. Se esses medicamentos não funcionarem de modo suficiente, ser-lhe-á administrado Flixabi para:

- Reduzir os sinais e sintomas da sua doença,
- Retardar a progressão das lesões ao nível das suas articulações,
- Melhorar a sua função física.

### **Espondilite anquilosante (doença de Bechterew)**

A espondilite anquilosante é uma doença inflamatória da espinha dorsal. No caso de sofrer de espondilite anquilosante receberá primeiro tratamento com outros medicamentos. Se esses medicamentos não funcionarem de modo suficiente, ser-lhe-á administrado Flixabi para:

- Reduzir os sinais e sintomas da sua doença,
- Melhorar a sua função física.

### **Psoríase**

A psoríase é uma doença inflamatória da pele. No caso de sofrer de psoríase em placas moderada a grave, receberá primeiro tratamento com outros medicamentos ou tratamentos, tal como fototerapia. Se esses medicamentos ou tratamentos não funcionarem de modo suficiente, ser-lhe-á administrado Flixabi para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

### **Colite ulcerosa**

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória do intestino. No caso de sofrer de colite ulcerosa receberá primeiro tratamento com outros medicamentos. Se esses medicamentos não funcionarem de modo suficiente, ser-lhe-á administrado Flixabi para tratar a sua doença.

### **Doença de Crohn**

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do intestino. No caso de sofrer de doença de Crohn receberá primeiro tratamento com outros medicamentos. Se esses medicamentos não funcionarem de modo suficiente, ser-lhe-á administrado Flixabi para:

- Tratar a doença de Crohn ativa
- Reduzir o número de aberturas anormais (fístulas) entre o seu intestino e a sua pele que não foram controladas com outros medicamentos ou cirurgia.

## **2. O que precisa de saber antes de utilizar Flixabi**

### **Não lhe deve ser administrado Flixabi se**

- Tem alergia ao infliximab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6),
- Tem alergia (hipersensibilidade) às proteínas de rato,
- Tem tuberculose (TB) ou outra infeção grave tal como pneumonia ou sepsis,
- Tem insuficiência cardíaca moderada ou grave.

Não utilize Flixabi se alguma das situações acima se aplica a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Flixabi.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes ou durante o tratamento com Flixabi se tem:

#### Tratamento anterior com Flixabi

- Informe o seu médico se tiver sido tratado com medicamentos contendo infliximab no passado e está agora a iniciar novamente o tratamento com Flixabi.

- Se tiver feito um intervalo superior a 16 semanas no seu tratamento com infliximab, existe um risco mais elevado de reações alérgicas ao iniciar o tratamento.

### Infeções

- Informe o seu médico antes de lhe ser administrado Flixabi se tiver alguma infeção, mesmo que seja mínima.
- Antes de lhe ser administrado Flixabi, fale com o seu médico se tiver residido ou viajado para uma região onde infeções como a histoplasmoze, coccidioidomicose ou blastomicose são frequentes. Estas infeções são causadas por tipos específicos de fungos que podem afetar os pulmões ou outras partes do seu corpo.
- Pode apanhar infeções mais facilmente enquanto está a ser tratado com Flixabi. Se tem 65 anos de idade ou mais, tem um risco maior.
- Estas infeções podem ser graves e incluem a tuberculose, infeções causadas por vírus, fungos, bactérias ou outros organismos do ambiente e sepsis que podem por a sua vida em risco.

Informe imediatamente o seu médico se tiver sinais de infeção durante o tratamento com Flixabi. Estes sinais incluem febre, tosse, sinais de gripe, mal-estar, calor ou pele vermelha, feridas ou problemas dentários. O seu médico poderá recomendar parar temporariamente Flixabi.

### Tuberculose (TB)

- É muito importante que informe o seu médico se já teve TB ou se esteve em contacto próximo com alguém que tenha tido TB.
- O seu médico irá fazer-lhe o teste para ver se tem TB. Têm sido notificados casos de TB em doentes tratados com Flixabi, mesmo em doentes que foram já tratados com medicamentos para a TB. O seu médico irá registar estes testes no seu cartão de alerta do doente.
- Se o seu médico achar que está em risco de ter TB, poderá ser tratado com medicamentos para a TB antes de lhe ser administrado Flixabi.

Informe imediatamente o seu médico se tiver sinais de TB durante o tratamento com Flixabi. Estes sinais incluem tosse persistente, perda de peso, cansaço, febre, suores noturnos.

### Vírus da Hepatite B

- Informe o seu médico antes de lhe ser administrado Flixabi se for um portador de hepatite B ou se já a tiver tido.
- Informe o seu médico se pensa que pode estar em risco de contrair hepatite B.
- O seu médico deverá fazer-lhe um teste para o vírus da hepatite B.
- O tratamento com antagonistas do TNF, tal como Flixabi, pode resultar na reativação do vírus da hepatite B em doentes portadores deste vírus, que em alguns casos pode pôr a sua vida em risco.

### Problemas no coração

- Informe o seu médico se tem qualquer problema no coração, tal como insuficiência cardíaca ligeira.
- O seu médico irá querer monitorizar cuidadosamente o seu coração.
- Informe imediatamente o seu médico se tiver sinais novos ou agravamento da insuficiência cardíaca durante o tratamento com Flixabi. Estes sinais incluem dificuldade em respirar ou inchaço nos pés.

### Cancro e linfoma

- Informe o seu médico antes de lhe ser administrado Flixabi se tem ou teve linfoma (um tipo de cancro do sangue) ou qualquer outro cancro.
- Doentes com artrite reumatoide grave que sofrem da doença há muito tempo, podem ter um risco mais elevado de desenvolver linfoma.
- Crianças e adultos a utilizar Flixabi podem ter um risco aumentado de desenvolver linfoma ou outro cancro.
- Alguns doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo Flixabi desenvolveram um tipo de cancro raro chamado linfoma hepatoesplénico das células T. Destes doentes, a maior

parte eram adolescentes ou adultos jovens do sexo masculino e a maioria tinha doença de Crohn ou colite ulcerosa. Este tipo de cancro tem habitualmente levado à morte. Quase todos os doentes receberam igualmente medicamentos contendo azatioprina ou 6-mercaptopurina além do antagonista do TNF.

- Alguns doentes tratados com infliximab desenvolveram certos tipos de cancro de pele. Se ocorrer alguma alteração na sua pele, ou crescimento de sinais na pele, durante ou após o tratamento, fale com o seu médico.
- Algumas mulheres em tratamento para a artrite reumatoide com Flixabi desenvolveram cancro do colo do útero. Para mulheres a utilizar Flixabi, incluindo mulheres com mais de 60 anos de idade, o seu médico poderá recomendar rastreio regular para o cancro do colo do útero.

#### Doença nos pulmões ou hábitos tabágicos intensos

- Informe o seu médico antes de lhe ser administrado Flixabi se tem uma doença nos pulmões denominada Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) ou se tem hábitos tabágicos intensos.
- Doentes com DPOC e doentes com hábitos tabágicos intensos podem ter um risco mais elevado de desenvolver cancro com o tratamento com Flixabi.

#### Doenças do sistema nervoso

- Informe o seu médico se tem ou teve um problema que afete o seu sistema nervoso antes de lhe ser administrado Flixabi. Isto inclui esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barre, se tem convulsões ou se lhe foi diagnosticado nevrite ótica.

Informe imediatamente o seu médico se tiver sintomas de uma doença do sistema nervoso durante o tratamento com Flixabi. Os sinais incluem alterações na sua visão, fraqueza nos seus braços ou pernas, entorpecimento ou formigueiro em qualquer parte do seu corpo.

#### Aberturas anormais na pele

- Informe o seu médico se tem quaisquer aberturas anormais na pele (fístulas) antes de lhe ser administrado Flixabi.

#### Vacinação

- Fale com o seu médico se tiver recebido recentemente ou tem programado receber uma vacina.
- Deve receber as vacinas recomendadas antes de iniciar o tratamento com Flixabi. Poderá receber algumas vacinas durante o tratamento com Flixabi mas não poderá receber vacinas vivas (vacinas que contêm um agente infeccioso vivo mas enfraquecido) enquanto está a fazer tratamento com Flixabi uma vez que podem causar infeções.
- Se recebeu Flixabi enquanto estava grávida, o seu bebé pode também ter um maior risco de contrair uma infeção com vacinas vivas até seis meses após o nascimento. É importante que informe os médicos do seu filho e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Flixabi para que eles possam decidir quando o seu bebé deve receber qualquer vacina, incluindo vacinas vivas como a BCG (usada na prevenção da tuberculose). Para mais informações ver secção relativa à Gravidez e amamentação.

#### Agentes terapêuticos infecciosos

- Fale com o seu médico se tiver recebido recentemente ou tem programado receber tratamento com um agente terapêutico infeccioso (como instilação de BCG usada no tratamento do cancro).

#### Cirurgia ou tratamentos dentários

- Informe o seu médico se vai ser sujeito a qualquer cirurgia ou tratamento dentário.
- Informe o seu cirurgião ou dentista que está a fazer tratamento com Flixabi e mostre-lhe o seu cartão de alerta do doente.

### Problemas de fígado

- Alguns doentes a receber infliximab desenvolveram problemas de fígado graves. Informe imediatamente o seu médico se tiver sintomas de problemas de fígado durante o tratamento com Flixabi. Os sinais incluem pele ou olhos amarelados, urina de cor castanha escura, dor ou inchaço no lado superior direito na zona do estômago, dor nas articulações, erupções na pele ou febre.

### Baixo número de células no sangue

- Em alguns doentes a receber infliximab, o organismo pode não produzir em quantidade suficiente as células sanguíneas que ajudam a combater infeções ou que ajudam a parar hemorragias. Informe imediatamente o seu médico se tiver sintomas de baixo número de células no sangue durante o tratamento com Flixabi. Os sinais incluem febre persistente, hemorragias ou nódoas negras com maior facilidade, pequenos pontos roxos ou vermelhos causados por hemorragia debaixo da pele ou palidez.

### Alteração do sistema imunitário

- Alguns doentes a receber infliximab desenvolveram sintomas de uma alteração do sistema imunitário chamada lúpus. Informe imediatamente o seu médico se desenvolver sintomas de lúpus durante o tratamento com Flixabi. Os sinais incluem dor nas articulações ou erupção da pele na face ou braços, sensível ao sol.

### **Crianças e adolescentes**

A informação descrita acima também se aplica a crianças e adolescentes. Além disso:

- Algumas crianças e adolescentes que receberam antagonistas do TNF, como o Flixabi, desenvolveram cancros, incluindo de tipos não habituais, que algumas vezes resultaram em morte.
- Mais crianças a tomar Flixabi desenvolveram infeções em comparação com os adultos.
- As crianças devem receber a vacinação recomendada antes de iniciarem o tratamento com Flixabi. As crianças poderão receber algumas vacinas durante o tratamento com Flixabi mas não devem receber vacinas vivas enquanto estão a fazer tratamento com Flixabi.

Se não tem a certeza se qualquer uma das situações acima se aplica a si, fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Flixabi.

### **Outros medicamentos e Flixabi**

Doentes que tenham doenças inflamatórias já tomam medicamentos para tratar o seu problema. Estes medicamentos podem causar efeitos indesejáveis. O seu médico irá aconselhá-lo sobre os medicamentos que deve continuar a utilizar enquanto está a fazer tratamento com Flixabi.

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo qualquer outro medicamento usado no tratamento da doença de Crohn, colite ulcerosa, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática ou psoríase ou medicamentos não sujeitos a receita médica, tais como vitaminas e medicamentos à base de plantas.

Em particular, informe o seu médico se estiver a utilizar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- Medicamentos que afetam o seu sistema imunitário.
- Kineret (anacinra). Flixabi e Kineret não devem ser administrados em conjunto.
- Orencia (abatacept). Flixabi e Orencia não devem ser administrados em conjunto.

Enquanto estiver a utilizar Flixabi não deverá receber vacinas vivas. Se estiver a utilizar Flixabi durante a gravidez, informe o médico do seu bebé e outros profissionais de saúde que cuidem do seu bebé sobre a utilização de Flixabi antes de o bebé receber qualquer vacina.

Se não tem a certeza se qualquer uma das situações acima se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Flixabi.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Flixabi apenas deve ser utilizado durante a gravidez se o seu médico considerar que é necessário para si.
- Deve evitar ficar grávida enquanto estiver a fazer tratamento com o Flixabi e durante 6 meses após o fim do tratamento. Discuta com o seu médico a utilização de contraceção durante este tempo.
- Não amamente enquanto estiver a fazer tratamento com o Flixabi e durante 6 meses após o seu último tratamento com Flixabi.
- Se recebeu Flixabi durante a gravidez, o seu bebé pode ter um maior risco de contrair uma infeção.
- É importante que informe os médicos do seu filho e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Flixabi antes de ser dada receber qualquer vacina ao seu bebé. Se recebeu Flixabi durante a gravidez, dar a vacina BCG (usada na prevenção de tuberculose) ao seu bebé no período de 6 meses após o seu nascimento pode resultar numa infeção com complicações graves, incluindo morte. Vacinas vivas, como a BCG não devem ser administradas ao seu bebé no período de 6 meses após o nascimento. Para mais informações consulte a secção sobre vacinação.
- Foram comunicados casos de diminuição acentuada do número de glóbulos brancos do sangue em lactentes cujas mães foram tratadas com Flixabi durante a gravidez. Se o seu bebé tem febre contínua ou infeções, contacte o médico do seu bebé de imediato.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que Flixabi afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar ferramentas ou máquinas. Se sentir cansaço, tonturas ou mal-estar após a administração de Flixabi, não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

### **Flixabi contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. No entanto, antes de lhe ser dado Flixabi, ele é misturado com uma solução que contém sódio. Fale com o seu médico se estiver numa dieta com restrição em sal.

## **3. Como será administrado Flixabi**

### **Artrite reumatoide**

A dose habitual é de 3 mg por cada kg de peso corporal.

### **Artrite psoriática, espondilite anquilosante (doença de Bechterew), psoríase, colite ulcerosa e doença de Crohn**

A dose habitual é de 5 mg por cada kg de peso corporal.

### **Como será administrado Flixabi**

- Flixabi irá ser-lhe administrado pelo seu médico ou enfermeiro.
- O seu médico ou enfermeiro irá preparar o medicamento para perfusão.
- O medicamento irá ser-lhe administrado por perfusão (gota-a-gota) (durante 2 horas) numa das suas veias, habitualmente do seu braço. Após o terceiro tratamento, o seu médico poderá decidir administrar-lhe a sua dose de Flixabi durante 1 hora.
- Será monitorizado enquanto lhe é administrado Flixabi assim como nas 1 a 2 horas seguintes.

### **Qual a dose de Flixabi administrada**

- O médico irá decidir qual a sua dose e com que frequência lhe será administrado Flixabi. Isto irá depender da sua doença, peso e como responde a Flixabi.



- A tabela abaixo mostra com que frequência irá habitualmente ser-lhe administrado este medicamento após a sua primeira dose.

Dose do 2º tratamento	2 semanas após a sua 1ª dose
Dose do 3º tratamento	6 semanas após a sua 1ª dose
Dose do tratamentos seguintes	A cada 6 a 8 semanas, dependendo da sua doença

#### Utilização em crianças e adolescentes

Flixabi só deve ser utilizado em crianças e adolescentes que estejam a fazer tratamento para a doença de Crohn ou colite ulcerosa. Estas crianças devem ter idade igual ou superior a 6 anos.

#### Se lhe for administrado mais Flixabi do que deveria

Como a administração deste medicamento é feita pelo seu médico ou enfermeiro, é pouco provável que lhe seja administrado mais Flixabi do que deveria.

Não existem efeitos indesejáveis conhecidos devido à toma excessiva de Flixabi.

#### Caso se tenha esquecido ou falte à sua perfusão de Flixabi

Se se esquecer ou faltar a uma marcação para receber Flixabi, faça outra marcação o mais rapidamente possível.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis são, na sua maioria, ligeiros a moderados. Contudo, alguns doentes podem ter efeitos indesejáveis graves e podem necessitar de tratamento. Os efeitos indesejáveis podem também ocorrer após o seu tratamento com Flixabi ter terminado.

#### Informe imediatamente o seu médico se detetar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:

- **Sinais de uma reação alérgica**, tais como inchaço da sua face, lábios, boca ou garganta que podem provocar dificuldades em engolir ou respirar, erupção da pele, urticária, inchaço das mãos, pés ou tornozelos. Algumas destas reações podem ser graves ou colocar em risco de vida. Pode surgir uma reação alérgica durante as 2 horas da sua perfusão ou posteriormente. Outros sinais de efeitos indesejáveis alérgicos que podem surgir até 12 dias após a sua perfusão incluem dor nos músculos, febre, dor nas articulações ou nos maxilares, dor de garganta ou dor de cabeça.
- **Sinais de um problema no coração**, tais como desconforto ou dor no peito, dor nos braços, dor de estômago, dificuldade em respirar, ansiedade, atordoamento, tonturas, desmaio, transpirar, náuseas (sentir-se enjoado), vômito, sentir vibração ou pulsação no peito, batimento do coração acelerado ou lento e inchaço dos pés.
- **Sinais de infeção (incluindo TB)**, tais como febre, cansaço, tosse que pode ser persistente, dificuldade em respirar, sintomas gripais, perda de peso, suores noturnos, diarreia, feridas, acumulação de pus no intestino ou à volta do ânus (abcesso), problemas dentários ou sensação de ardor ao urinar.
- **Possíveis sinais de cancro** incluindo mas não limitado a inchaço dos gânglios linfáticos, perda de peso, febre, nódulos involuáres na pele, alterações em sinais ou na coloração da pele, ou hemorragia vaginal involuáre.
- **Sinais de um problema nos pulmões**, tais como tosse, dificuldades em respirar ou aperto no peito.
- **Sinais de um problema no sistema nervoso (incluindo problemas nos olhos)**, tais como sinais de um AVC (adormecimento ou fraqueza súbitos da cara, braço ou perna, especialmente de um dos lados do corpo; confusão súbita, dificuldades na fala ou de compreensão; dificuldade de visão num ou em ambos os olhos, dificuldade na marcha, tonturas, perda de equilíbrio ou coordenação ou dor de cabeça forte), convulsões, formigueiro/adormecimento em qualquer

parte do seu corpo, fraqueza nos braços ou pernas, alterações da visão, tais como visão dupla ou outros problemas nos olhos.

- **Sinais de um problema no fígado** (incluindo hepatite B se já teve hepatite B no passado), tais como pele ou olhos amarelados, urina de cor castanha escura, dor ou inchaço no lado superior direito na zona do estômago, dor nas articulações, erupções da pele ou febre.
- **Sinais de uma doença do sistema imunitário**, tais como dor nas articulações ou uma erupção da pele na face ou braços sensível ao sol (lúpus) ou tosse, falta de ar, febre ou erupção da pele (sarcoidose).
- **Sinais de um baixo número de células do sangue**, tais como febre persistente, perder sangue ou ficar com nódoas negras mais facilmente, pequenos pontos roxos ou vermelhos causados por hemorragia debaixo da pele, ou ter um aspeto pálido.
- **Sinais de problemas da pele graves** tais como pontos avermelhados tipo alvo ou manchas circulares muitas vezes com bolhas centrais no tronco, grandes áreas de pele descamativa e exfoliativa, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos ou pequenos inchaços cheios de pus que podem estar espalhados pelo corpo. Estas reações da pele podem ser acompanhadas de febre.

Informe imediatamente o seu médico se detetar quaisquer efeitos indesejáveis mencionados acima.

Observaram-se os seguintes efeitos indesejáveis com infliximab:

**Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas**

- Dor no estômago, sensação de mal-estar
- Infeções virais, tais como herpes ou gripe
- Infeções do trato respiratório superior, tal como sinusite
- Dor de cabeça
- Efeitos indesejáveis devido a uma perfusão
- Dor.

**Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas**

- Alterações na forma como o seu fígado funciona, aumento das enzimas hepáticas (revelado nas análises ao sangue)
- Infeções pulmonares ou torácicas, tais como bronquite ou pneumonias
- Dificuldade ou dor ao respirar, dor no peito
- Sangramento no estômago ou intestino, diarreia, indigestão, azia, obstipação (prisão de ventre)
- Erupção da tipo urticária, erupção da pele com comichão ou pele seca
- Problemas de equilíbrio ou tonturas
- Febre, sudação (transpiração) aumentada
- Problemas de circulação, tais como tensão arterial alta ou baixa
- Hematomas (nódoas negras), afrontamentos ou perda de sangue pelo nariz, calor, pele vermelha (rubor)
- Sensação de cansaço ou fraqueza
- Infeções bacterianas, tais como intoxicação do sangue, abscesso ou infeção da pele (celulite)
- Infeção fúngica da pele
- Problemas de sangue, tais como anemia ou baixa contagem de glóbulos brancos do sangue
- Nódulos linfáticos inchados
- Depressão, problemas de sono
- Problemas nos olhos, incluindo olhos vermelhos e infeções
- Batimento rápido do coração (taquicardia) ou palpitações
- Dor nas articulações, músculos ou nas costas
- Infeção do trato urinário
- Psoríase, problemas de pele, tais como eczema e perda de cabelo
- Reações no local da injeção, tais como dor, inchaço, vermelhidão ou prurido
- Arrepios, uma acumulação de líquido debaixo da pele que causa inchaço
- Sensação de dormência ou ter uma sensação de formigueiro

**Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas**

- Falta de irrigação sanguínea, inchaço de uma veia
- Acumulação de sangue fora dos vasos sanguíneos (hematoma) ou nódoa negra
- Problemas de pele, tais como bolhas, verrugas, coloração ou pigmentação anormal da pele ou lábios inchados, ou espessamento da pele, ou pele vermelha e escamosa
- Reações alérgicas graves (ex. anafilaxia), uma doença do sistema imunitário chamada lúpus, reações alérgicas a proteínas estranhas
- Feridas que demoram mais tempo a sarar
- Inchaço da vesícula biliar ou fígado (hepatite), lesão do fígado
- Falhas de memória, irritabilidade, confusão, nervosismo
- Problemas nos olhos, incluindo visão desfocada ou reduzida, olhos inchados ou treçolhos
- Aparecimento ou agravamento da insuficiência cardíaca, batimentos cardíacos lentos
- Desmaio
- Convulsões, problemas dos nervos
- Orifício intestinal ou obstrução do intestino, dor de estômago ou cólicas
- Inchaço do pâncreas (pancreatite)
- Infecções fúngicas, tais como infecções micóticas ou infecção fúngica das unhas
- Problemas pulmonares (tais como edema)
- Líquido à volta dos pulmões (derrame pleural)
- Estreitamento das vias respiratórias dos pulmões, que causam dificuldade em respirar
- Inflamação do revestimento do pulmão, que causa dores agudas no peito que piora com a respiração (pleurisia)
- Tuberculose
- Infecções do rim
- Baixa contagem de plaquetas, demasiados glóbulos brancos do sangue
- Infecções vaginais.
- Resultados de análises ao sangue com “anticorpos” contra o seu próprio organismo.

**Raros: podem afetar até 1 em 100 pessoas**

- Um tipo de cancro do sangue (linfoma)
- O seu sangue não fornece a quantidade de oxigénio suficiente para o seu corpo, problemas de circulação, tais como estreitamento de um vaso sanguíneo
- Inflamação da membrana que reveste o cérebro (meningite)
- Infecções devido a um enfraquecimento do sistema imunitário
- Infecção por hepatite B, quando já teve hepatite B no passado
- Inflamação do fígado causada por um problema no sistema imunitário (hepatite auto-imune)
- Problema no fígado que causa pele ou olhos amarelados (icterícia)
- Crescimento ou inchaço anormal dos tecidos
- Reação alérgica grave que pode causar perda de consciência e colocar a vida em risco (choque anafilático)
- Crescimento ou inchaço anormal dos tecidos
- Inchaço dos pequenos vasos sanguíneos (vasculite)
- Alterações imunitárias que podem afetar os pulmões, pele e gânglios linfáticos (tal como sarcoidose).
- Acumulação de células imunitárias em resultado de uma resposta inflamatória (lesões granulomatosas)
- Falta de interesse ou emoção
- Problemas graves de pele como necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson e pustulose exantematosa generalizada aguda
- Outros problemas de pele tais como eritema multiforme, reações liquenóides (erupção cutânea de cor vermelha-arroxeadada com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas), bolhas e pele descamativa ou furúnculos (furunculose)
- Doenças graves do sistema nervoso como mielite transversa, doença semelhante a esclerose múltipla, nevrite ótica, síndrome de Guillain-Barré

- Inflamação no olho que pode causar alterações na visão, incluindo cegueira
- Líquido na camada que reveste o coração (derrame pericárdico)
- Problemas graves do pulmão (tais como doença pulmonar intersticial)
- Melanoma (um tipo de cancro da pele).
- Cancro do colo do útero
- Baixo número de células no sangue, incluindo uma diminuição acentuada, do número de glóbulos brancos.
- Pequenos pontos roxos ou vermelhos causados por hemorragia debaixo da pele
- Valores anormais de uma proteína sanguínea chamada “fator de complemento” que faz parte do sistema imunitário.

#### **Frequência desconhecida: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis**

- Cancro em crianças e adultos
- Um cancro do sangue raro que afeta maioritariamente rapazes adolescentes ou homens jovens (linfoma hepatoesplénico das células T)
- Insuficiência hepática
- Carcinoma de células Merkel (um tipo de cancro da pele)
- Agravamento de uma doença chamada dermatomiosite (que corresponde a uma erupção da pele acompanhada de fraqueza muscular).
- Ataque cardíaco
- AVC (acidente vascular cerebral)
- Perda de visão temporária que ocorre durante ou nas 2 horas após a perfusão
- Infecção originada por uma vacina viva devido a um sistema imunitário enfraquecido.

#### **Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes**

As crianças e os adolescentes que tomaram infliximab para o tratamento da doença de Crohn revelaram algumas diferenças relativamente aos efeitos indesejáveis quando em comparação com os adultos que tomaram infliximab para a doença de Crohn. Os efeitos indesejáveis que aconteceram mais em crianças foram: baixa contagem de glóbulos vermelhos do sangue (anemia), sangue nas fezes, baixa contagem geral de glóbulos brancos do sangue (leucopenia), vermelhidão ou corar (rubor), infeções virais, baixa contagem de glóbulos brancos do sangue que combatem as infeções (neutropenia), fraturas ósseas, infeções bacterianas e reações alérgicas do trato respiratório.

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Flixabi**

Flixabi será conservado por profissionais de saúde no hospital ou na clínica. Os detalhes de conservação que deverá saber são os seguintes:

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
- Este medicamento também pode ser conservado na embalagem exterior original, fora da conservação refrigerada até uma temperatura máxima de 25°C, por um período único de até seis meses. Nesta situação, não volte a colocar em conservação refrigerada. Escreva o novo prazo de validade na embalagem exterior, incluindo o dia/mês/ano.  
Elimine este medicamento se não for utilizado até ao novo prazo de validade ou até ao prazo de validade impresso na embalagem exterior, aquele que ocorrer primeiro.

- Após a preparação de Flixabi para perfusão, é recomendado que seja utilizado o mais rapidamente possível (dentro de 3 horas). Contudo, se a solução for preparada sob condições assépticas, pode ser conservada no frigorífico entre 2°C e 8°C até 34 dias e por um período adicional de 24 horas a 25°C após retirar do frigorífico.
- Não utilize este medicamento se verificar que a solução apresenta alteração da coloração ou partículas.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Flixabi

- A substância ativa é infliximab. Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de infliximab. Após preparação, cada ml contém 10 mg de infliximab
- Os outros componentes são sacarose, polissorbato 80, fosfato monossódico mono-hidratado e fosfato dissódico hepta-hidratado.

### Qual o aspeto de Flixabi e conteúdo da embalagem

Flixabi é fornecido num frasco para injetáveis de vidro contendo um pó para concentrado para solução para perfusão. O pó é branco.

Flixabi é produzido em embalagens de 1, 2, 3, 4 ou 5 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Países Baixos

### Fabricante

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
3400 Hillerød  
Dinamarca

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

#### **Lietuva**

Ewopharma AG Atstovybė  
Tel: +370 52 14 02 60

#### **България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

#### **Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

#### **Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 (0)6 1 848 04 64

#### **Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

#### **Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

**Eesti**

Ewopharma AG Eesti filiaal  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Ewopharma AG pārstāvniecība  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom**

Biogen Idec Limited  
Tel: +44 (0)20 360 886 22

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}**

**Outras informações**

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

## **A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

Os doentes tratados com Flixabi devem receber o cartão de alerta para o doente.

### ***Instruções de utilização e manuseamento – condições de conservação***

Conservar a 2°C - 8°C.

Flixabi pode ser conservado a temperaturas até a um máximo de 25°C por um período único de até 6 meses, mas sem exceder o prazo de validade original. O novo prazo de validade tem de ser escrito na embalagem exterior. Depois de removido da conservação refrigerada, Flixabi não pode voltar à conservação refrigerada.

### ***Instruções de utilização e manuseamento – reconstituição, diluição e administração***

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

1. Calcule a dose e o número de frascos para injetáveis de Flixabi necessários. Cada frasco para injetáveis de Flixabi contém 100 mg de infliximab. Calcule o volume total da solução de Flixabi reconstituída necessária.
2. Reconstitua, sob condições assépticas, cada frasco para injetáveis de Flixabi com 10 ml de água para injetáveis, utilizando uma seringa com uma agulha de calibre 21 (0,8 mm) ou mais pequena. Retire a tampa de remoção fácil do frasco para injetáveis e limpe o topo com uma compressa embebida em álcool a 70 %. Introduza a agulha da seringa no frasco para injetáveis na parte central da rolha de borracha e dirija o jato de água para injetáveis para a parede de vidro do frasco para injetáveis. Rode o frasco para injetáveis, efetuando movimentos giratórios suaves, para dissolver o pó liofilizado. Evitar uma agitação prolongada ou vigorosa. NÃO AGITE. Não se considera estranha a formação de espuma na solução após a reconstituição. Deixe a solução reconstituída repousar durante 5 minutos. A solução deve ser incolor a amarelo claro e opalescente. A solução pode apresentar algumas partículas finas translúcidas em virtude do infliximab ser uma proteína. Não utilize, se estiverem presentes partículas opacas ou outras partículas estranhas ou caso se observe alteração da cor.
3. Dilua o volume total da dose da solução de Flixabi reconstituída até 250 ml com solução de cloreto de sódio para perfusão 9 mg/ml (0,9 %). Não dilua a solução de Flixabi reconstituída com qualquer outro solvente. A diluição pode ser conseguida extraindo um volume da solução de cloreto de sódio para perfusão 9 mg/ml (0,9 %) do frasco de vidro ou saco de perfusão de 250 ml, igual ao volume de Flixabi reconstituído. Adicione lentamente o volume total da solução de Flixabi reconstituída até perfazer o volume do saco ou do frasco de perfusão de 250 ml. Misture suavemente. Para volumes superiores a 250 ml, utilizar um saco de perfusão maior (ex. 500 ml, 1000 ml) ou utilizar múltiplos sacos de perfusão de 250 ml para assegurar que a concentração da solução para perfusão não excede os 4 mg/ml. Se armazenada refrigerada após reconstituição e diluição, tem de se permitir que a solução para perfusão se equilibre à temperatura ambiente de 25°C durante 3 horas, antes do Passo 4 (perfusão). O armazenamento por mais de 24 horas a 2°C - 8°C aplica-se apenas à preparação do Flixabi no saco de perfusão.
4. Administre a solução para perfusão durante um período não inferior ao tempo de perfusão recomendado. Utilize apenas um sistema de perfusão com um filtro em linha, estéril, apirogénico, com baixa ligação às proteínas (tamanho dos poros igual ou inferior a 1,2 micrómetros). Uma vez que não estão presentes conservantes, a administração da solução para perfusão deve ser iniciada o mais rapidamente possível e no espaço de 3 horas após a reconstituição e a diluição. Se não for usada imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas a 2°C - 8°C, a não ser

que a reconstituição/diluição tenha sido realizada sob condições assépticas controladas e validadas. Não guarde qualquer quantidade remanescente de solução para perfusão para reutilização.

5. Não foram efetuados estudos de compatibilidade bioquímica física para avaliar a administração concomitante de Flixabi com outras substâncias. Não se deve proceder à perfusão de Flixabi simultaneamente com outras substâncias na mesma linha intravenosa.
6. Antes de ser utilizado, Flixabi deve ser inspecionado visualmente para verificar se contém partículas ou apresenta sinais de alteração da cor. A solução não deverá ser utilizada se contiver partículas opacas visíveis, partículas estranhas ou alterações da cor.
7. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.