

Informações essenciais compatíveis com o Resumo das Características do Medicamento:

Nome: FLIXABI 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

Composição: 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. **Forma Farmacêutica:** Pó para concentrado para solução para perfusão.

Indicações terapêuticas: Artrite reumatóide (RA) em adultos, em associação com o metotrexato, em doentes 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. O FLIXABI em associação com o metotrexato demonstrou uma redução da taxa de progressão das lesões articulares, avaliada através de raios-X.

Doença de Crohn em adultos: 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 corticosteróide 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. Doença de Crohn pediátrica: 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 ou que apresentam intolerância ou contra-indicações a tais terapêuticas. Colite ulcerosa: Tratamento da colite ulcerosa ativa moderada a grave em doentes adultos que não responderam adequadamente à terapêutica convencional ou que apresentam intolerância ou contra-indicações a estas terapêuticas.

Colite ulcerosa pediátrica: 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 ou que apresentam intolerância ou contra-indicações a tais terapêuticas.

Espondilite anquilosante: Tratamento da espondilite anquilosante ativa grave, em doentes adultos que não responderam adequadamente a terapêuticas convencionais. Artrite psoriática: 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 contra-indicado.

Psoríase: Tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em doentes adultos que não apresentaram resposta, ou que têm uma contra-indicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistémicas, incluindo ciclosporina, metotrexato ou psoraleno com ultravioletas A (PUVA). **Posologia e modo de administração:** FLIXABI deve ser administrado por via intravenosa. Os doentes medicados com FLIXABI devem receber o folheto informativo e o cartão de alerta para o doente.

RA: 3 mg/kg administrado com base no peso corporal (pc) 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. A resposta clínica é geralmente atingida dentro de 12 semanas de tratamento.

Doença de Crohn ativa moderada a grave: 5 mg/kg pc administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido por uma perfusão adicional de 5 mg/kg 2 semanas após a primeira perfusão intravenosa.

Doença de Crohn ativa, com formação de fístulas: 5 mg/kg pc administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido de doses adicionais de 5 mg/kg pc, administradas por perfusão às 2 e 6 semanas após a primeira perfusão.

Colite ulcerosa: 5 mg/kg pc administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa,

seguido por doses adicionais de 5 mg/kg pc, administradas por perfusão, 2 e 6 semanas após a primeira perfusão, e em seguida, em intervalos de 8 semanas. Espondilite anquilosante: 5 mg/kg pc administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido por doses adicionais de 5 mg/kg pc, administradas por perfusão, 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e, em seguida, em intervalos de 6 a 8 semanas. Artrite psoriática, Psoríase: 5 mg/kg pc administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido por doses adicionais de 5 mg/kg pc, administradas por perfusão, 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e, em seguida, em intervalos de 8 semanas. Readministração nas várias indicações: FLIXABI deve ser iniciado com uma dose única seguida pelas recomendações posológicas de manutenção. Doença de Crohn (6 a 17 anos): 5 mg/kg pc administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido de perfusões adicionais de 5 mg/kg pc, 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e, em seguida, em intervalos de 8 semanas. Colite ulcerosa (6 a 17 anos): 5 mg/kg pc administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa seguido de perfusões adicionais de 5 mg/kg pc, 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e, em seguida, em intervalos de 8 semanas. **Contraindicações**: Hipersensibilidade à substância ativa, a outras proteínas murinas ou a qualquer um dos excipientes mencionados no RCM. Tuberculose, sépsis, abscessos, e infecções oportunistas, insuficiência cardíaca moderada ou grave (classe III/IV da NYHA). **Advertências e precauções especiais de utilização**: Reações relacionadas com a perfusão (RRP) e hipersensibilidade: Reações anafiláticas podem desenvolver-se durante (em segundos) ou em poucas horas após perfusão. Infeções: Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para despiste de infeções, incluindo a tuberculose (TB) ou outras infeções graves como sépsis, abscessos e infeções oportunistas, 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. Os doentes devem ser devidamente advertidos e evitar a exposição a potenciais fatores de risco de infeção. A supressão do TNF α pode mascarar os sintomas de infeção, tal como a febre. Os doentes a receber antagonistas do TNF são mais suscetíveis a infeções graves. A administração de FLIXABI deve ser suspensa se um doente desenvolver uma nova infeção grave ou sepsis. Tuberculose: Têm sido notificados casos de tuberculose ativa em doentes a receber infliximab. Todos os doentes devem ser avaliados para despiste de tuberculose, tanto ativa como inativa ("latente"). 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). No caso de ser diagnosticada tuberculose ativa, não deve ser iniciada a terapêutica com FLIXABI. 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. 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. As infeções fúngicas invasivas podem apresentar-se como doença disseminada em vez de localizada e os testes de antígenos e anticorpos podem ser negativos em alguns doentes com infeção ativa. 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. Reativação da hepatite B (VHB): Ocorreu reativação da hepatite B em doentes que receberam um antagonista do TNF. Os doentes devem ser testados relativamente à infeção por VHB antes de iniciarem o tratamento. 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: No caso de se verificar icterícia e/ou aumento da ALT ≥ 5 vezes o limite superior do normal, FLIXABI deverá ser suspenso. Administração concomitante de um inibidor TNF-alfa e anacina: A associação de FLIXABI e anacina não é recomendada. Administração concomitante de um inibidor TNF-alfa e abatacept: A associação de FLIXABI e abatacept não é recomendada. Administração concomitante com outras terapêuticas biológicas usadas no tratamento das mesmas situações que infliximab. A utilização concomitante de FLIXABI com estes biológicos não é recomendada. Mudança entre DMARDs biológicos: Os doentes devem continuar a ser monitorizados quando se muda de um biológico para outro. Vacinação: Recomenda-se 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. Vacinas vivas/agentes terapêuticos infecciosos: A administração concomitante de vacinas vivas com FLIXABI não é recomendada. É também 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. Foram também notificados casos de agranulocitose. Recomenda-se que não sejam administrados concomitantemente agentes terapêuticos infecciosos com FLIXABI. Processos autoimunes: 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. Acontecimentos neurológicos: 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: Devem ser tomadas precauções quando for considerado o tratamento com antagonistas do TNF em doentes com uma história clínica de neoplasias malignas. Deve ser tida também precaução nos doentes com psoríase e antecedentes de terapêutica imunossupressora extensa ou tratamento por PUVA prolongado. O risco potencial da combinação AZA ou 6-MP e FLIXABI deve ser cuidadosamente considerado. Foram notificados melanoma e carcinoma de células Merkel em doentes tratados com terapêutica bloqueadora do TNF, incluindo infliximab. Insuficiência cardíaca: FLIXABI deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca ligeira (classes I/II da NYHA). Reações hematológicas: A suspensão do tratamento com FLIXABI deve ser considerada em doentes com anomalias hematológicas significativas confirmadas. Idosos: Deve ser tomada especial atenção relativamente ao risco de infeção durante o tratamento no idoso; População pediátrica: 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. Neoplasias malignas e linfoproliferativas: O risco potencial da combinação de AZA ou 6-MP e Flixabi deve ser cuidadosamente avaliado. Conteúdo em sódio: FLIXABI é praticamente isento de sódio. No entanto, é diluído numa solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Isto deve ser tido em consideração para doentes em dieta controlada de sódio. **Fertilidade, gravidez e aleitamento**: As mulheres em idade fértil devem considerar a utilização de métodos contraceptivos adequados de modo a prevenirem a gravidez, continuar a utilizá-los durante, pelo menos, 6 meses após o último tratamento com FLIXABI. Infliximab deve apenas ser utilizado na gravidez se claramente necessário. A administração de vacinas vivas a lactentes expostas ao infliximab *in utero* não é recomendada pelo menos durante os 6 meses após o nascimento. Foram notificados casos fatais devido a infeção por Bacilo Calmette-Guérin (BCG) disseminada no seguimento da administração da vacina BCG após o nascimento, em crianças

expostas a infliximab *in utero*. As mulheres não devem amamentar durante pelo menos 6 meses após o tratamento com FLIXABI. **Interações medicamentosas e outras formas de interação:** Não se recomenda a associação de FLIXABI com anacinra e abatacept. Recomenda-se também que não se administrem vacinas vivas concomitantemente com FLIXABI. Recomenda-se que não sejam administrados concomitantemente agentes terapêuticos infecciosos com FLIXABI. **Efeitos indesejáveis:** A infecção 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 controle. As RAMs mais graves associadas à utilização de antagonistas do TNF que têm sido notificadas com o infliximab incluem a reativação do VHB, insuficiência cardíaca congestiva, infecções graves (incluindo sépsis, infecções oportunistas e tuberculose), doença do soro (reações de hipersensibilidade tardia), reações hematológicas, lúpus eritematoso sistêmico/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), reações graves relacionadas com a perfusão. Lista de reações adversas baseadas na experiência dos estudos clínicos, bem como as reações adversas, algumas fatais, notificadas durante a experiência pós-comercialização: **Infeções e infestações:** Muito frequentes: Infecção viral; Frequentes: Infecções bacterianas; Pouco frequentes: Tuberculose, infecções fúngicas; Raros: Meningite, infecções oportunistas, reativação da hepatite B; Desconhecido: Infecção ligada à vacina (após exposição a infliximab *in utero*). **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 hepatoesplênico de células T (primariamente em adolescentes e adultos jovens do sexo masculino com doença de Crohn ou colite ulcerosa), carcinoma de células de Merkel, sarcoma de Kaposi. **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 *in utero*), púrpura trombocitopênica trombótica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica 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: Infecção do aparelho respiratório superior,

sinusite; Frequentes: Infecção do aparelho respiratório inferior; 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: Infecção 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: Autoanticorpo positivo; Raros: Fator do complemento anormal. **Classificação quanto à dispensa ao público**: Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita. **Regime de Participação**: 100 %, Regime Especial (Portaria 48/2016, de 22 de março). **Descrição das embalagens**: Flixabi está disponível em embalagens contendo 1, frasco para injetáveis e em embalagens múltiplas contendo 2, 3, 4 e 5 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações. Frasco de vidro (Tipo 1) para injetáveis, com uma rolha de borracha e cápsula de alumínio protegida por uma tampa de plástico, contendo 100 mg de infliximab. **Números da Autorização de Introdução no Mercado**: Frasco para injetáveis - 1 unidade(s): 5684923. **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**: Samsung Bioepis NL B.V., Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft, Países Baixos. **Data da revisão do texto**: fevereiro de 2021.

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:
Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos: Tel: +351 21 798 73 73; Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita); E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado.

Biogen 13391 – March 2021