



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 5722

BUENOS AIRES, 17 JUL 2015

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-011571-14-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada REMICADE/ INFLIXIMAB, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO, autorizado por el certificado N° 47.946.

Que lo presentado se encuentra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición (ANMAT) N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición (ANMAT) N° 6077/97.

Que a fojas 584 y 585 de las actuaciones referenciadas en el visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos, respectivamente.

Rp. RCR



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 5722

Que actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. los nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada REMICADE/ INFLIXIMAB, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO, autorizada por el Certificado N° 47.946, cuyos textos obran a fojas: 431 a 481, 482 a 532 y 533 a 583; desglosándose las fojas 431 a 481.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante N° 2924/99 los prospectos autorizados por las fojas aprobadas en el artículo 1º

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.946 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición

lp.

RUR



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 5722

conjuntamente con los prospecto y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-011571-14-0

DISPOSICIÓN N° **5722**

RRR

Rf

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5722** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 47.946 y de acuerdo a lo solicitado por la JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran al pie del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: REMICADE/ INFLIXIMAB.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2924/99.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002533-99-5

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 1762/11.	Prospectos de fojas 431 a 481, 482 a 532 y 533 a 583; desglosándose las fojas 431 a 481.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 47.946 en la Ciudad de Buenos Aires, a los 17 JUL 2015 del mes de.....

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-011571-14-0

DISPOSICION N° **5722**

Rp

ReR

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Remicade®

17 JUL 2015



5722

Infliximab (recombinante)

Polvo liofilizado para inyección IV

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Suiza

FÓRMULA:

Cada vial de **REMICADE®** contiene: INFLIXIMAB 100,0 mg; Sucrosa; Polisorbato 80; Fosfato de sodio monobásico; Fosfato de sodio dibásico, c.s..

DESCRIPCIÓN:

Cada vial de **REMICADE®** contiene 100 mg de infliximab. **REMICADE®** Polvo liofilizado para inyección intravenosa debe reconstituirse con 10 ml de Agua Estéril para Inyección y posteriormente diluirse en Solución de Cloruro de Sodio 0,9 % para infusión.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Anticuerpo monoclonal.

INDICACIONES:

REMICADE® está indicado en:

- **Artritis Reumatoidea:** **REMICADE®**, en combinación con metotrexato, está indicado en la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en:

Pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), incluido el metotrexato, ha sido inadecuada.

Pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva, no tratados previamente con metotrexato u otros fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs).

En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X.

CV MS

JANSSEN-CILY FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HUE PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

5722



- **Espondilitis Anquilosante:** REMICADE® está indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que han respondido inadecuadamente al tratamiento convencional.
- **Artritis Psoriásica:**
REMICADE® está indicado en:
El tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAMEs no ha sido adecuada.
REMICADE® deberá administrarse:
 - ✓ En combinación con metotrexato
 - ✓ O en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que está contraindicado metotrexato.
 - ✓ REMICADE® ha demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad.
- **Psoriasis:** REMICADE® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa moderada a grave en adultos que no respondieron, tienen una contraindicación o presentan intolerancia a otro tratamiento sistémico, incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA.
- **Enfermedad de Crohn en Pacientes Adultos :** REMICADE® está indicado para:
 - ✓ El tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroide y/o inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias.
 - ✓ El tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional (incluidos antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora)
- **Enfermedad de Crohn en pediatría:**
Remicade está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, grave en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años de edad, que no han respondido a la terapia convencional incluidos un corticosteroide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichas terapias. Remicade solamente se ha estudiado en combinación con terapia inmunosupresora convencional.
- **Colitis Ulcerosa:** REMICADE® está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al

CZ MB

5722



tratamiento convencional, incluyendo corticosteroides y 6-MP o AZA, o que presentan intolerancia o tienen contraindicaciones médicas al empleo de los mismos.

- **Colitis Ulcerosa en pediatría:** REMICADE® está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa grave, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluyendo corticosteroides y 6-MP o AZA, o que presentan intolerancia o tienen contraindicaciones médicas al empleo de los mismos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICOS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Código ATC: L04AB02

Mecanismo de acción

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano derivado de ratón que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de transmembrana del TNF α pero no a la linfoxina (TNF β).

Efectos farmacodinámicos

Infliximab inhibe la actividad funcional del TNF α en una gran variedad de bioensayos *in vitro*.

Infliximab previno la enfermedad en el ratón transgénico que desarrolla poliartritis como resultado de la expresión constitutiva del TNF α humano y cuando se administra después del ataque de la enfermedad, esto permitió curar las articulaciones erosionadas. *In vivo*, infliximab forma rápidamente complejos estables con el TNF α humano, un proceso que es paralelo a la pérdida de bioactividad del TNF α .

Se han encontrado concentraciones elevadas de TNF α en las articulaciones de pacientes con artritis reumatoidea y tienen correlación con una actividad de la enfermedad elevada. En artritis reumatoidea, el tratamiento con infliximab redujo la infiltración de células inflamatorias en las áreas inflamadas de la articulación así como la expresión de las moléculas que median la adhesión celular, quimioatracción y degradación tisular.

Después del tratamiento con infliximab, los pacientes mostraron una disminución de los niveles de interleuquina 6 (IL-6) sérica y proteína C reactiva (PCR), y en los pacientes con artritis reumatoidea que tenían previamente disminución de los niveles de hemoglobina se observó un aumento de los mismos, en comparación con el valor basal. Además los linfocitos de sangre periférica no mostraron una disminución importante en número o en las respuestas proliferativas a la estimulación mitogénica *in vitro* en comparación con las células de los pacientes no tratados. En pacientes con psoriasis, el tratamiento con infliximab produjo una disminución de la inflamación epidérmica y una normalización de la diferenciación de los queratinocitos en las placas psoriásicas. En artritis psoriásica, el tratamiento

CV MB

5722



a corto plazo con REMICADE® redujo el número de células T y la vascularización en tejido sinovial y en lesiones psoriásicas de la piel.

La evaluación histológica de biopsias de colon, obtenidas antes y 4 semanas después de la administración de infliximab, reveló una reducción sustancial del TNF α detectable. El tratamiento con infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn también se asoció con una reducción sustancial de la PCR, marcador inflamatorio sérico normalmente elevado. Los recuentos de leucocitos periféricos totales se vieron mínimamente afectados en pacientes tratados con infliximab, aunque se produjeron desviaciones en los linfocitos, monocitos y neutrófilos hacia intervalos normales. Las células mononucleares de sangre periférica (PMBC) de los pacientes tratados con infliximab no mostraban disminución de su capacidad de respuesta proliferativa a estímulos en comparación con pacientes no tratados y no se observaron cambios sustanciales en la producción de citoquina por PBMC estimuladas después del tratamiento con infliximab. El análisis de células mononucleares de la lámina propia obtenidas por biopsia de la mucosa intestinal mostró que el tratamiento con infliximab causó una reducción en el número de células capaces de expresar TNF α e interferón- γ . Estudios histológicos adicionales proporcionaron evidencia de que el tratamiento con infliximab reduce la infiltración de células inflamatorias en las áreas afectadas del intestino, así como la presencia de marcadores de inflamación de estos lugares. Los estudios endoscópicos de la mucosa intestinal han demostrado evidencia de remisión endoscópica en pacientes tratados con infliximab.

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoidea en adultos

La eficacia de infliximab se evaluó en dos ensayos clínicos pivotaes multicéntricos, aleatorizados, doble ciego: ATTRACT y ASPIRE. En ambos ensayos se permitió el empleo concomitante de dosis estables de ácido fólico, corticosteroides orales (≤ 10 mg/día) y/o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Los objetivos principales fueron la reducción de signos y síntomas, evaluados según los criterios del American College of Rheumatology (ACR20 para el ATTRACT, ACR-N para el ASPIRE), la prevención del daño en la estructura articular y la mejoría de la función física. La reducción de los signos y síntomas se definió como una mejoría de al menos un 20 % (ACR20) en el número de articulaciones doloridas e inflamadas, y 3 de los siguientes 5 criterios: (1) evaluación global por el investigador, (2) evaluación global por el paciente, (3) medida funcional/discapacidad, (4) escala visual analógica de dolor y (5) velocidad de sedimentación eritrocitaria o proteína C-reactiva. ACR-N utiliza los mismos criterios que el ACR20, tomando el porcentaje más bajo de mejora en el número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones doloridas, y la mediana de los restantes 5 componentes de la respuesta ACR. El daño en la estructura articular (erosiones y estrechamiento del espacio articular) se

CV MB

JANSSEN-CUI-SHANG
FARM. HUEL PING TSH
CO-DIRECTORA TECN.

5722



evaluó en manos y pies por la evolución desde el comienzo del tratamiento mediante el índice total de Sharp modificado por van der Heijde (0-440). El Cuestionario de Capacidad Funcional (HAQ; escala 0-3) se utilizó para medir la media de los cambios de la función física de los pacientes desde el comienzo del tratamiento a lo largo del tiempo.

El ensayo ATTRACT evaluó resultados a las 30, 54 y 102 semanas en un ensayo controlado por placebo en 428 pacientes con artritis reumatoidea activa a pesar del tratamiento con metotrexato. Aproximadamente el 50 % de los pacientes se encontraban en clase funcional III. Los pacientes recibieron placebo, 3 mg/kg ó 10 mg/kg de infliximab en las semanas 0, 2 y 6, y después cada 4 u 8 semanas. Todos los pacientes recibieron dosis estables de metotrexato (mediana de 15 mg/semana) durante 6 meses antes de la inclusión y se mantuvieron a dosis estables durante todo el estudio. En la Tabla 3 se muestran los resultados a las 54 semanas (ACR20, índice total de Sharp modificado por van der Heijde y HAQ). Se observaron tasas de respuesta clínica superiores (ACR50 y ACR70) en todos los grupos de infliximab a las 30 y 54 semanas en comparación con metotrexato solo.

Se observó una reducción en la tasa de progresión del daño en la estructura articular (erosiones y estrechamiento del espacio articular) en todos los grupos de infliximab, a las 54 semanas (Tabla 1). Se mantuvieron los efectos observados a las 54 semanas a lo largo de 102 semanas. Debido a un número de suspensión de tratamiento, no se puede definir la magnitud de la diferencia de efecto entre el grupo de infliximab y el de metotrexato solo.

Tabla 1: Efectos sobre ACR20, Daño en la Estructura Articular y Función Física a las 54 semanas, ATTRACT

	Infliximab ^b					Todos los tratamientos con infliximab ^b
	Control ^a	3 mg/kg cada 8 semanas	3 mg/kg cada 4 semanas	10 mg/kg cada 8 semanas	10 mg/kg cada 4 semanas	
Pacientes con respuesta ACR20/pacientes evaluados (%) ^c	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Índice total ^d (índice de Sharp modificado por van der Heijde)						
Cambio desde el comienzo del tratamiento (Media ± DE) ^e	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 ^f (Rango intercuartiles)	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)
Pacientes sin deterioro/pacientes evaluados (%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)

02 MB

Cambio en el HAQ desde el comienzo del tratamiento a lo largo del tiempo ^e (pacientes evaluados)	87	86	85	87	81	339
Media \pm DE ^c	0,2 \pm 0,3	0,4 \pm 0,3	0,5 \pm 0,4	0,5 \pm 0,5	0,4 \pm 0,4	0,4 \pm 0,4

^a control = Pacientes con artritis reumatoidea activa a pesar del tratamiento con dosis estables de metotrexato durante 6 meses antes de la inclusión que permanecieron a dosis estable durante todo el estudio. Se permitió el uso concomitante de dosis estables de corticosteroides orales (\leq 10 mg/día) y/o AINEs y se administró un suplemento de folato.

^b todas las dosis de infliximab administradas en combinación con metotrexato y folato con algunos corticosteroides y/o AINEs

^c $p < 0,001$, para cada grupo de tratamiento con infliximab frente al control

^d valores mayores indican mayor daño articular

^e HAQ = Cuestionario de Capacidad Funcional; valores mayores indican menor discapacidad.

El ensayo ASPIRE evaluó resultados a las 54 semanas en 1004 pacientes no tratados con metotrexato con artritis reumatoidea activa precoz (\leq 3 años de duración de la enfermedad, mediana 0,6 años) (mediana del número de articulaciones inflamadas y doloridas 19 y 31, respectivamente). Todos los pacientes recibieron metotrexato (optimizado a 20 mg/semana en la semana 8) y placebo o infliximab 3 mg/kg ó 6 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 y después cada 8 semanas. Los resultados a las 54 semanas se muestran en la Tabla 2.

Después de 54 semanas de tratamiento, ambas dosis de infliximab + metotrexato tuvieron como resultado estadísticamente significativo una mayor mejoría de los signos y síntomas comparado con metotrexato solo, medido por la proporción de pacientes que alcanzaron respuestas ACR20, 50 y 70.

En el ASPIRE, más del 90 % de los pacientes tuvo al menos dos radiografías evaluables. La reducción en la tasa de progresión del daño estructural se observó a las semanas 30 y 54 en los grupos de infliximab + metotrexato en comparación con metotrexato solo.

Tabla 2: Efectos sobre ACR_N, daño en la estructura articular y función física a las 54 semanas, ASPIRE

	Infliximab + MTX			
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Combinado
Sujetos aleatorizados	282	359	363	722
Porcentaje de mejora ACR				
Media \pm DE ^a	24,8 \pm 59,7	37,3 \pm 52,8	42,0 \pm 47,3	39,6 \pm 50,1
Cambio desde el comienzo del tratamiento en el índice total de Sharp modificado por van der Heijde ^b				
Media \pm DE ^a	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
Mejora en el HAQ desde el comienzo del tratamiento promediada a lo largo del tiempo desde la semana 30 a la semana 54 ^c				

CS MB

5722



Media \pm DE ^d	0,68 \pm 0,63	0,80 \pm 0,65	0,88 \pm 0,65	0,84 \pm 0,65
-----------------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

^a $p < 0,001$, para cada grupo de tratamiento con infliximab frente al control

^b valores mayores indican mayor daño articular.

^c HAQ = Cuestionario de Capacidad Funcional; valores mayores indican menor discapacidad.

^d $p = 0,030$ y $< 0,001$ para los grupos de tratamiento de 3 mg/kg y 6 mg/kg respectivamente frente a placebo + MTX.

Los datos que apoyan el ajuste (aumento) de dosis en artritis reumatoide proceden de los estudios ATTRACT, ASPIRE y START. START fue un estudio de seguridad con grupos paralelos, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con 3 ramas. En una de las ramas del estudio (grupo 2, $n = 329$), a los pacientes que presentaron una respuesta inadecuada se les permitió un aumento de dosis con incrementos de 1,5 mg/kg, desde 3 hasta 9 mg/kg. La mayoría de estos pacientes (67 %) no requirieron ningún aumento de dosis. De los pacientes que requirieron un aumento de dosis, el 80 % alcanzó respuesta clínica y la mayoría (64 %) de éstos requirieron sólo un ajuste de 1,5 mg/kg.

Enfermedad de Crohn en adultos

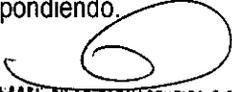
Tratamiento de inducción en la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave

La eficacia de un tratamiento de dosis única con infliximab se evaluó en 108 pacientes con enfermedad de Crohn activa (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) $\geq 220 \leq 400$), en un estudio dosis-respuesta, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. De estos 108 pacientes, 27 se trataron con la dosis recomendada de infliximab de 5 mg/kg. Todos los pacientes habían experimentado una respuesta inadecuada a la administración previa de terapias convencionales. Se permitió el uso simultáneo de dosis estables de terapias convencionales, y el 92 % de los pacientes continuó recibiendo este tipo de terapias.

El objetivo principal era la proporción de pacientes que experimentaban una respuesta clínica, definida como una disminución del CDAI en ≥ 70 puntos desde la evaluación basal a la evaluación realizada a las 4 semanas, sin precisar un aumento en el uso de medicamentos o tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn. Los pacientes que presentaron respuesta a las 4 semanas fueron seguidos hasta las 12 semanas. Las variables secundarias de valoración incluían la proporción de pacientes en remisión clínica a la semana 4 (CDAI < 150) y la respuesta clínica a lo largo del tiempo.

A la semana 4, después de la administración de una dosis única, 22/27 (81 %) de los pacientes tratados con infliximab que recibieron una dosis de 5 mg/kg alcanzó una respuesta clínica, frente a 4/25 (16 %) de los pacientes tratados con placebo ($p < 0,001$). Igualmente, en la semana 4, 13/27 (48 %) de los pacientes tratados con infliximab alcanzó la remisión clínica (CDAI < 150), frente a 1/25 (4 %) de los pacientes tratados con placebo. Se observó respuesta dentro de las 2 semanas, con una respuesta máxima a las 4 semanas. En la última observación a las 12 semanas, 13/27 (48 %) de los pacientes tratados con infliximab continuaba respondiendo.

02 MB


 JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.
 FARM. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA

5722



Tratamiento de mantenimiento en la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en adultos

La eficacia de perfusiones repetidas con infliximab se estudió en un estudio clínico de 1 año (ACCENT I). Un total de 573 pacientes con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave ($CDAI \geq 220 \leq 400$) recibieron una única perfusión de 5 mg/kg en la semana 0. Se consideró que 178 de los 580 pacientes incluidos en el ensayo (30,7 %) presentaban enfermedad grave ($CDAI > 300$ y corticosteroides y/o inmunosupresores concomitantes) los cuales corresponden a la población definida en la indicación (ver sección 4.1). En la semana 2, se evaluó la respuesta clínica de todos los pacientes y se aleatorizaron en uno de los 3 grupos de tratamiento; un grupo de mantenimiento con placebo, grupo de mantenimiento con 5 mg/kg y grupo de mantenimiento con 10 mg/kg. Los 3 grupos recibieron perfusiones repetidas en las semanas 2, 6 y cada 8 semanas a partir de entonces.

De los 573 pacientes aleatorizados, 335 (58 %) alcanzaron respuesta clínica en la semana 2. A estos pacientes se los clasificó como respondedores en la semana 2 y se les incluyó en el análisis principal (ver Tabla 3). De los pacientes clasificados como no respondedores en la semana 2, el 32 % (26/81) del grupo de mantenimiento con placebo y el 42 % (68/163) del grupo de infliximab alcanzó respuesta clínica en la semana 6. A partir de entonces no hubo diferencia entre los grupos en el número de respondedores tardíos.

Los objetivos co-primarios fueron la proporción de pacientes con remisión clínica ($CDAI < 150$) en la semana 30 y el tiempo hasta la pérdida de respuesta hasta la semana 54. Después de la semana 6 se permitió la disminución de corticosteroides.

Tabla 3: Efectos sobre las tasas de respuesta y remisión, datos de ACCENT I (respondedores en la semana 2)

	ACCENT I (respondedores en la semana 2)		
	% de pacientes		
	Mantenimiento con placebo (n = 110)	Mantenimiento con infliximab 5 mg/kg (n = 113) (valor p)	Mantenimiento con infliximab 10 mg/kg (n = 112) (valor p)
Mediana del tiempo hasta la pérdida de respuesta durante el periodo de seguimiento (semana 54)	19 semanas	38 semanas (0,002)	> 54 semanas (<0,001)
Semana 30			
Respuesta Clínica ^a	27,3	51,3 (<0,001)	59,1 (<0,001)
Remisión Clínica	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (<0,001)
Remisión sin esteroides	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
Semana 54			
Respuesta Clínica ^a	15,5	38,1 (<0,001)	47,7 (<0,001)
Remisión Clínica	13,6	28,3 (<0,001)	38,4 (<0,001)

av MB

JANSSEN-CILIA FARMACEUTICA S.A.
FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA

5722



Remisión sin esteroides

5,7 (3/53)

17,9 (10/56)
(0,075)28,6 (16/56)
(0,002)^a Reducción en CDAI ≥ 25 % y ≥ 70 puntos.^b CDAI < 150 tanto en la semana 30 como en la 54, sin recibir corticosteroides en los 3 meses previos a la semana 54 entre los pacientes que estaban recibiendo corticosteroides en la evaluación basal.

A partir de la semana 14, a los pacientes que habían respondido al tratamiento, pero que posteriormente habían perdido beneficio clínico, se les permitió pasarse a la dosis de infliximab 5 mg/kg superior a la dosis para la que se les había aleatorizado al principio. El ochenta y nueve por ciento (50/56) de los pacientes que perdieron respuesta clínica con la terapia de mantenimiento con 5 mg/kg de infliximab después de la semana 14 respondieron al tratamiento con 10 mg/kg de infliximab. Se observaron mejoras en las medidas de la calidad de vida, una reducción en las hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad y en el uso de corticosteroides en los grupos de mantenimiento con infliximab comparados con el grupo de mantenimiento con placebo en las semanas 30 y 54.

Infliximab con o sin AZA se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, con comparador activo (SONIC) de 508 pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (CDAI $\geq 220 \leq 450$) que no habían sido tratados previamente ni con biológicos ni con inmunosupresores y que tenían una duración media de la enfermedad de 2,3 años. Al inicio del estudio el 27,4 % de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides sistémicos, el 14,2 % de los pacientes estaban recibiendo budesonida, y el 54,3 % de los pacientes estaban siendo tratados con 5-ASA. Se aleatorizaron los pacientes para recibir AZA en monoterapia, infliximab en monoterapia o tratamiento combinado infliximab más AZA. Infliximab se administró a dosis de 5 mg/kg en las semanas 0, 2, 6, y posteriormente cada 8 semanas. AZA fue administrado a dosis de 2,5 mg/kg al día.

La variable principal del estudio fue la remisión clínica sin corticosteroides en la semana 26, definida como aquellos pacientes en remisión clínica (CDAI < 150) que durante al menos en 3 semanas no habían tomado corticosteroides sistémicos orales (prednisona o equivalente) o budesonida a dosis > 6 mg/día. Ver resultado en tabla 4.

El porcentaje de pacientes con curación de la mucosa en la semana 26 fue significativamente superior en la terapia combinada infliximab más AZA (43,9 %, $p < 0,001$) y en el grupo infliximab en monoterapia (30,1 %, $p = 0,023$) en comparación con el grupo de AZA en monoterapia (16,5 %).

Tabla 4: Porcentaje de pacientes que consiguieron remisión clínica sin corticosteroides en la semana 26, SONIC

	AZA en monoterapia	Infliximab en monoterapia	Infliximab + AZA en terapia combinada
Semana 26			
Todos los pacientes aleatorizados	30,0% (51/170)	44,4% (75/169)	56,8% (96/169)

ay MB

5722

(p = 0,006)*

(p < 0,001)*



* Los valores p representan cada grupo de tratamiento con infliximab frente al grupo AZA en monoterapia

En la semana 50 se observaron tendencias similares en cuanto a alcanzar una remisión clínica sin corticosteroides. Además, con infliximab se observó mejoras en la calidad de vida según la puntuación IBDQ.

Tratamiento de inducción en la enfermedad de Crohn activa fistulizante

La eficacia se evaluó en un estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo en 94 pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fistulas de al menos 3 meses de duración. Treinta y uno de estos pacientes se trataron con infliximab 5 mg/kg. Aproximadamente el 93 % de los pacientes habían recibido previamente terapia antibiótica o inmunosupresora.

Se permitió el uso concomitante de dosis estables de terapias convencionales, y el 83 % de los pacientes continuó recibiendo al menos una de estas terapias. Los pacientes recibieron tres dosis de placebo o de infliximab en las semanas 0, 2 y 6. Se siguió a los pacientes durante un máximo de 26 semanas. La variable principal de valoración era la proporción de pacientes que experimentaban respuesta clínica, definida como una reducción ≥ 50 % desde la evaluación basal en el número de fistulas que drenan después de una compresión suave en al menos dos visitas consecutivas (separadas por 4 semanas), sin un aumento en el uso de medicamentos o tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn.

El sesenta y ocho por ciento (21/31) de los pacientes tratados con infliximab que recibieron un régimen de dosis de 5 mg/kg alcanzó una respuesta clínica, frente al 26 % (8/31) de los pacientes tratados con placebo (p = 0,002). La mediana del tiempo de aparición de la respuesta en el grupo tratado con infliximab fue de 2 semanas. La mediana de la duración de la respuesta fue de 12 semanas.

Adicionalmente, el 55 % de los pacientes tratados con infliximab consiguió el cierre de todas las fistulas, en comparación con el 13 % de los pacientes tratados con placebo (p = 0,001).

Tratamiento de mantenimiento en la enfermedad de Crohn activa fistulizante

Se estudió la eficacia de perfusiones repetidas de infliximab en un ensayo clínico de 1 año en pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante (ACCENT II). Un total de 306 pacientes recibieron 3 dosis de 5 mg/kg a la semana 0, 2 y 6. En la evaluación basal, el 87 % de los pacientes presentaba fistulas perianales, el 14 % fistulas abdominales, el 9 % fistulas rectovaginales. La puntuación media de CDAI fue 180. En la semana 14, se evaluó la respuesta clínica de 282 pacientes y se aleatorizaron para recibir placebo o 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas hasta la semana 46. Se analizaron a los respondedores en la semana 14 (195/282) para evaluar la variable principal de valoración, que era el tiempo desde la aleatorización hasta la pérdida de respuesta (ver Tabla 5).

Después de la semana 6 se permitió la disminución de corticosteroides.

aw mb

JANSSEN-CILANTO S.A.
FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

5722



Tabla 5: Efectos sobre la tasa de respuesta, datos de ACCENT II (respondedores de la semana 14)

	ACCENT II (respondedores en la semana 14)		
	Mantenimiento con	Mantenimiento con	Valor p
	Placebo (n = 99)	Infliximab (5 mg/kg) (n = 96)	
Mediana del tiempo hasta la pérdida de respuesta hasta la semana 54	14 semanas	> 40 semanas	<0,001
Semana 54			
Respuesta en cuanto a fistulas (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Respuesta completa en cuanto a fistulas (%) ^b	19,4	36,3	0,009

^a Una reducción $\geq 50\%$ en el número de fistulas que drenan desde la evaluación basal durante un periodo ≥ 4 semanas

^b Ausencia de fistulas que drenan

A partir de la semana 22, los pacientes que inicialmente habían respondido al tratamiento y que posteriormente habían perdido la respuesta pudieron pasar a repetir el tratamiento activo cada 8 semanas a una dosis de infliximab 5 mg/kg superior a la dosis para la que se les había aleatorizado al principio. De los pacientes del grupo de 5 mg/kg de infliximab que pasaron a repetir el tratamiento por pérdida de respuesta en cuanto a fistulas después de la semana 22, el 57 % (12/21) respondieron a la repetición del tratamiento con 10 mg/kg de infliximab cada 8 semanas.

No hubo diferencia significativa entre placebo e infliximab en cuanto a la proporción de pacientes con cierre sostenido de todas las fistulas hasta la semana 54, en cuanto a síntomas tales como proctalgia, abscesos e infección del tracto urinario o en cuanto al número de fistulas de nueva aparición durante el tratamiento.

La terapia de mantenimiento con infliximab cada 8 semanas redujo significativamente las hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad y las cirugías en comparación con placebo. Además se observó una reducción en el uso de corticosteroides y mejoras en la calidad de vida.

Colitis ulcerosa en adultos

La seguridad y la eficacia de Remicade se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (ACT 1 y ACT 2) en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave (puntuación Mayo 6 a 12; subpuntuación endoscópica ≥ 2) con respuesta inadecuada a terapias convencionales [corticosteroides orales, aminosalicilatos e/o inmunomoduladores (6-MP, AZA)]. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos orales, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores. En ambos ensayos, los pacientes se aleatorizaron para recibir placebo, 5 mg/kg de Remicade o 10 mg/kg de Remicade a las semanas 0, 2, 6, 14 y 22, y en ACT 1 a las semanas 30, 38 y 46. Se permitió la disminución de corticosteroides después de la semana 6.

ag MB

Tabla 6: Efectos sobre la respuesta clínica, remisión clínica y curación de la mucosa a las semanas 8 y 30. Datos conjuntos de ACT 1 y 2

	Infliximab			
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Combinado
Pacientes aleatorizados	244	242	242	488
Porcentaje de pacientes con respuesta clínica y con respuesta clínica sostenida				
Respuesta clínica a la semana 8 ^a	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Respuesta clínica a la semana 30 ^a	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Respuesta sostenida (respuesta clínica tanto en la semana 8 como en la semana 30) ^a	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Porcentaje de pacientes en remisión clínica y remisión sostenida				
Remisión clínica a la semana 8 ^a	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Remisión clínica a la semana 30 ^a	33,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Remisión sostenida (en remisión tanto en la semana 8 como en la semana 30) ^a	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Porcentaje de pacientes con curación de la mucosa				
Curación de la mucosa en la semana 8 ^a	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Curación de la mucosa en la semana 30 ^a	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

^a p < 0,001, para cada grupo de tratamiento con infliximab frente a placebo

La eficacia de Remicade hasta la semana 54 se evaluó en el ensayo ACT 1.

A las 54 semanas, el 44,9 % de los pacientes del grupo combinado de tratamiento con infliximab alcanzaba respuesta clínica en comparación con el 19,8 % del grupo de tratamiento con placebo (p < 0,001). Alcanzó remisión clínica y curación de la mucosa una proporción mayor de pacientes del grupo combinado de tratamiento con infliximab en comparación con el grupo de tratamiento con placebo en la semana 54 (34,6 % frente a 16,5 %, p < 0,001 y 46,1 % frente a 18,2 %, p < 0,001, respectivamente). La proporción de pacientes con respuesta y remisión sostenidas en la semana 54 fue mayor en el grupo combinado de tratamiento con infliximab que en el grupo de tratamiento con placebo (37,9 % frente a 14,0 %, p < 0,001; y 20,2 % frente a 6,6 %, p < 0,001, respectivamente).

Una mayor proporción de pacientes del grupo combinado de tratamiento con infliximab pudo interrumpir los corticosteroides mientras permanecía en remisión clínica en comparación con el grupo de tratamiento con placebo, tanto en la semana 30 (22,3 % frente a 7,2 %, p < 0,001, datos combinados de ACT 1 y ACT 2) como en la semana 54 (21,0 % frente a 8,9 %, p = 0,022, datos de ACT 1).

El análisis de los datos combinados de los ensayos ACT 1 y ACT 2 y sus extensiones, analizados desde la visita basal hasta la semana 54, demostraron con el tratamiento con infliximab una reducción

as MB

5722



de las hospitalizaciones y de las intervenciones quirúrgicas relacionadas con colitis ulcerosa. El número de hospitalizaciones relacionadas con colitis ulcerosa fue significativamente inferior en los grupos de tratamiento de 5 y 10 mg/kg de infliximab que en el grupo de placebo (media del número de hospitalizaciones por 100 pacientes-años: 21 y 19 frente a 40 en el grupo de placebo; $p = 0,019$ y $p = 0,007$, respectivamente). El número de intervenciones quirúrgicas relacionadas con colitis ulcerosa fue también inferior en los grupos de tratamiento de 5 y 10 mg/kg de infliximab que en el grupo de placebo (media del número de intervenciones quirúrgicas por 100 pacientes-años: 22 y 19 frente a 34; $p = 0,145$ y $p = 0,022$, respectivamente).

La proporción de pacientes del ensayo a los que se practicó colectomía en cualquier momento dentro de las 54 semanas después de la primera perfusión de la medicación se recopiló y se combinó para los ensayos ACT 1 y ACT 2 y sus extensiones. El número de pacientes a los que se practicó colectomía fue inferior en el grupo de 5 mg/kg de infliximab (28/242 u 11,6 % [N.S.]) y en el grupo de 10 mg/kg de infliximab (18/242 ó 7,4 % [$p = 0,011$]) que en el grupo de placebo (36/244; 14,8 %).

La reducción de la incidencia de colectomía también se evaluó en otro ensayo aleatorizado, doble ciego (C0168Y06) en pacientes hospitalizados ($n = 45$) con colitis ulcerosa de moderada a grave que no habían mostrado respuesta a los corticosteroides intravenosos y que por lo tanto presentaban mayor riesgo de colectomía. Se practicaron significativamente menos colectomías dentro de los 3 meses de la perfusión en los pacientes del ensayo que recibieron una dosis única de 5 mg/kg de infliximab en comparación con los pacientes que recibieron placebo (29,2 % frente a 66,7 % respectivamente, $p = 0,017$).

En ACT 1 y ACT 2, infliximab mejoró la calidad de vida, confirmada por una mejoría estadísticamente significativa tanto en el cuestionario específico de la enfermedad, IBDQ, como en el cuestionario genérico abreviado de 36 preguntas, SF-36.

Espondilitis anquilosante en adultos

La eficacia y seguridad de infliximab se evaluaron en dos ensayos multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con espondilitis anquilosante activa (puntuación para el Índice de Actividad de la Enfermedad Espondilitis Anquilosante de Bath [BASDAI] ≥ 4 y dolor espinal ≥ 4 en una escala de 1-10).

En el primer ensayo (P01522), con una fase doble ciego de 3 meses, 70 pacientes recibieron 5 mg/kg de infliximab o placebo a las semanas 0, 2, 6 (35 pacientes en cada grupo). En la semana 12, los pacientes con placebo cambiaron a infliximab 5 mg/kg cada 6 semanas hasta la semana 54. Después del primer año del estudio, 53 pacientes continuaron en una extensión de tipo abierto hasta la semana 102.

CV MB


JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HWEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

5722



En el segundo ensayo clínico (ASSERT), 279 pacientes se aleatorizaron para recibir placebo (Grupo 1, n = 78) ó 5 mg/kg de infliximab (Grupo 2, n = 201) a las 0, 2 y 6 semanas y cada 6 semanas hasta la semana 24. A partir de entonces, todos los pacientes continuaron con infliximab cada 6 semanas hasta la semana 96. El Grupo 1 recibió 5 mg/kg de infliximab. En el grupo 2, a partir de la perfusión de la semana 36, los pacientes que tenían un BASDAI ≥ 3 en 2 visitas consecutivas, recibieron 7,5 mg/kg de infliximab cada 6 semanas hasta la semana 96.

En ASSERT, se observó mejoría en los signos y síntomas ya en la semana 2. En la semana 24, el número de respondedores con evaluación de espondilitis anquilosante (ASAS) 20 fue 15/78 (19 %) en el grupo placebo, y 123/201 (61 %) en el grupo de 5 mg/kg de infliximab ($p < 0,001$). Noventa y cinco pacientes del grupo 2 continuaron con 5 mg/kg cada 6 semanas. Tras 102 semanas todavía estaban en tratamiento con infliximab 80 pacientes, y entre ellos, 71 (89 %) eran respondedores con ASAS 20.

En P01522, también se observó mejoría en los signos y síntomas en la semana 2. En la semana 12, el número de respondedores con BASDAI 50 fue 3/35 (9 %) en el grupo placebo, y 20/35 (57 %) en el grupo de 5 mg/kg ($p < 0,01$). 53 pacientes continuaron con 5 mg/kg cada 6 semanas. Tras 102 semanas 49 pacientes todavía estaban en tratamiento con infliximab, y entre ellos, 30 (61 %) eran respondedores con BASDAI 50.

En ambos ensayos, también mejoraron significativamente la función física y la calidad de vida medida con Índice Funcional de la Enfermedad Espondilitis Anquilosante de Bath (BASFI) y la puntuación del componente físico del cuestionario SF-36.

Artritis psoriásica en adultos

La eficacia y seguridad se evaluó en dos estudios multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con artritis psoriásica activa.

En el primer ensayo clínico (IMPACT), se estudió la eficacia y seguridad de infliximab en 104 pacientes con artritis psoriásica poliarticular activa. Durante la fase doble ciego de 16 semanas, los pacientes recibieron 5 mg/kg de infliximab o placebo a las semanas 0, 2, 6 y 14 (52 pacientes en cada grupo). Al comenzar la semana 16, los pacientes con placebo cambiaron a infliximab y todos los pacientes posteriormente recibieron 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas hasta la semana 46. Tras el primer año de estudio, 78 pacientes continuaron hasta la semana 98 en una ampliación del estudio de diseño abierto.

En el segundo ensayo clínico (IMPACT 2), se estudió la eficacia y seguridad de infliximab en 200 pacientes con artritis psoriásica activa (≥ 5 articulaciones inflamadas y ≥ 5 articulaciones doloridas). El cuarenta y seis por ciento de los pacientes continuaron con dosis estables de metotrexato (≤ 25 mg/semana). Durante la fase doble ciego de 24 semanas, los pacientes recibieron o 5 mg/kg de infliximab o placebo, en las semanas 0, 2, 6, 14 y 22 (100 pacientes en cada grupo). En la semana 16,

ch MB

cambiaron a una dosis de inducción con infliximab (rescate precoz) 47 pacientes en tratamiento con placebo con < 10 % de mejoría en el número de articulaciones inflamadas y doloridas desde la evaluación basal. En la semana 24, todos los pacientes tratados con placebo pasaron a dosis de inducción con infliximab. El tratamiento continuó en todos los pacientes hasta la semana 46.

En la Tabla 7, a continuación, se presentan los resultados de eficacia principales para IMPACT e IMPACT 2:

Tabla 7: Efectos sobre ACR y PASI en IMPACT e IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2		
	Placebo (semana 16)	Infliximab (semana 16)	Infliximab (semana 98)	Placebo (semana 14)	Infliximab (semana 24)	Infliximab (semana 54)
Pacientes	52	52	N/A ^a	100	100	100
Aleatorizados						
Respuesta ACR (% de pacientes)						
N	52	52	78	100	100	100
Respuesta ACR 20*	5 (10%)	34 (65%)	48(62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
Respuesta ACR 50*	0 (0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41 (41 %)	33 (33 %)
Respuesta ACR 70*	0 (0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
Respuesta PASI (% de pacientes) ^b						
N				87	83	82
Respuesta PASI 75**				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,82 %)

* Análisis ITT en el que los sujetos en los que faltaban datos se incluyeron como pacientes que no presentaron respuesta

^a Los datos a la semana 98 para IMPACT incluyen pacientes combinados que recibieron placebo y pasaron a infliximab, y pacientes con infliximab que se incluyeron en la ampliación del estudio de diseño abierto

^b Basado en los pacientes con PASI > 2,5 en la evaluación basal para IMPACT, y pacientes con > 3 % del BSA con piel psoriásica en la evaluación basal para IMPACT 2

** Respuesta PASI 75 para IMPACT no incluida por ser N pequeño; p < 0,001 para infliximab frente a placebo a la semana 24 para IMPACT 2

En IMPACT e IMPACT 2 se observaron respuestas clínicas ya en la semana 2 y se mantuvieron hasta la semana 98 y semana 54 respectivamente. Se ha demostrado eficacia con y sin la utilización concomitante de metotrexato. Se observaron disminuciones en los parámetros de actividad periférica característica de la artritis psoriásica (tales como número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones doloridas, dactilitis y presencia de entesopatía) en los pacientes tratados con infliximab. En IMPACT2 se evaluaron los cambios radiográficos. Se hicieron radiografías de manos y pies en la evaluación basal, semanas 24 y 54. El tratamiento con infliximab redujo la tasa de progresión del daño

5722



articular periférico en comparación con el tratamiento con placebo según la variable principal de valoración de la semana 24, medida por el cambio en el índice modificado total Van der Heijde-Sharp (vdH-S) desde la evaluación basal (la media del índice \pm desviación estándar fue $0,82 \pm 2,62$ en el grupo con placebo en comparación con $-0,70 \pm 2,53$ en el grupo con infliximab; $p < 0,001$). En el grupo con infliximab, la media del cambio en el índice modificado total vdH-S permaneció por debajo de 0 en la semana 54.

Los pacientes tratados con infliximab mostraron mejoría significativa en la función física valorada mediante el HAQ. En IMPACT 2 también se demostraron mejorías significativas en la calidad de vida relacionada con la salud, mediante las puntuaciones del componente físico y mental, SF-36.

Psoriasis en adultos

La eficacia de infliximab se evaluó en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados y doble ciego: SPIRIT y EXPRESS. Los pacientes de ambos ensayos tenían psoriasis en placas (Área de Superficie Corporal [BSA] ≥ 10 % y la puntuación del Índice de Gravedad y Área afectada de Psoriasis [PASI] ≥ 12). La variable principal de valoración en ambos ensayos fue el porcentaje de pacientes que alcanzó una mejoría en PASI ≥ 75 % desde el comienzo del tratamiento hasta la semana 10.

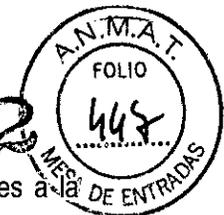
SPIRIT evaluó la eficacia de la terapia de inducción con infliximab en 249 pacientes con psoriasis en placas que habían recibido previamente PUVA o terapia sistémica. Los pacientes recibieron perfusiones de 3 ó 5 mg/kg de infliximab o de placebo a las semanas 0, 2 y 6. Los pacientes con una puntuación PGA (Physician's Global Assessment = Evaluación Global por parte del Médico) ≥ 3 pudieron recibir una perfusión adicional del mismo tratamiento a la semana 26.

En SPIRIT, la proporción de pacientes que alcanzó un PASI 75 a la semana 10 fue del 71,7 % en el grupo de 3 mg/kg de infliximab, del 87,9 % en el grupo de 5 mg/kg de infliximab, y del 5,9 % en el grupo de placebo ($p < 0,001$). A la semana 26, veinte semanas después de la última dosis de inducción, el 30 % de los pacientes del grupo de 5 mg/kg y el 13,8 % de los pacientes del grupo de 3 mg/kg presentaron respuesta con un PASI 75. Entre las semanas 6 y 26, los síntomas de psoriasis volvieron a aparecer gradualmente, con una mediana del tiempo hasta la recaída de la enfermedad > 20 semanas. No se observó ningún rebote.

EXPRESS evaluó la eficacia de la terapia de inducción y de mantenimiento de infliximab en 378 pacientes con psoriasis en placas. Los pacientes recibieron infusiones de 5 mg/kg de infliximab o placebo a las semanas 0, 2 y 6 seguidas de terapia de mantenimiento cada 8 semanas hasta la semana 22 en el grupo de placebo y hasta la semana 46 en el grupo de infliximab. A la semana 24, el grupo de placebo se cruzó a la terapia de inducción con infliximab (5 mg/kg) seguida de la terapia de mantenimiento con infliximab (5 mg/kg). La psoriasis en las uñas fue evaluada utilizando el Índice de Gravedad de Psoriasis en las Uñas (NAPSI). El 71,4 % de los pacientes había recibido terapia previa

Ch N

5722



con PUVA, metotrexato, ciclosporina, o acitretina, aunque no eran necesariamente resistentes a la terapia. Los resultados principales se presentan en la Tabla 8. En los pacientes tratados con infliximab, se evidenciaron respuestas PASI 50 significativas en la primera visita (semana 2) y respuestas PASI 75 en la segunda visita (semana 6). La eficacia fue similar en el subgrupo de pacientes que habían sido sometidos a terapias sistémicas previas en comparación a la población total del estudio.

Tabla 8: Resumen de respuesta PASI, respuesta PGA y porcentaje de pacientes con todas las uñas sin lesiones en la semanas 10, 24 y 50. EXPRESS

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (a la semana 24)	Infliximab 5 mg/kg
Semana 10		
N	77	301
≥ 90 % de mejoría	1 (1,3 %)	172 (57,1 %) ^a
≥ 75 % de mejoría	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) ^a
≥ 50 % de mejoría	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
PGA de desaparición (0) o mínima (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) ^{ab}
PGA de desaparición (0), mínima (1), o leve (2)	14 (18,2 %)	275 (94,2 %) ^{ab}
Semana 24		
N	77	276
≥ 90 % de mejoría	1 (1,3 %)	161 (58,3 %) ^a
≥ 75 % de mejoría	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) ^a
≥ 50 % de mejoría	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
PGA de desaparición (0) o mínima (1)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %) ^a
PGA de desaparición (0), mínima (1), o leve (2)	15 (19,5 %)	246 (89,1 %) ^a
Semana 50		
N	68	281
≥ 90 % de mejoría	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
≥ 75 % de mejoría	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
≥ 50 % de mejoría	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
PGA de desaparición (0) o mínima (1)	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
PGA de desaparición (0), mínima (1), o leve (2)	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
Todas las uñas sin lesiones^c		
Semana 10	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
Semana 24	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) ^a
Semana 50	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

^a p < 0,001, para cada grupo de tratamiento con infliximab frente a control

^b n = 292

^c El análisis se basó en pacientes con psoriasis en las uñas en la visita basal (81,8 % de los pacientes). Las puntuaciones NAPSÍ basales medias fueron 4,6 y 4,3 en el grupo de infliximab y de placebo. Se demostraron mejorías significativas respecto a la visita basal en DLQI (p < 0,001) y en las puntuaciones del componente físico y mental del cuestionario SF 36 (p < 0,001 para la comparación de cada componente).

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn en pediatría (6 a 17 años)

En el ensayo REACH, 112 pacientes (6 a 17 años, mediana de edad de 13,0 años) con enfermedad de Crohn activa, moderada a grave (mediana pediátrica CDAI de 40) y con una respuesta inadecuada a

CV M

JANSSEN CIENCIAS FARMACÉUTICAS S.A.
FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

5722



las terapias convencionales, recibieron 5 mg/kg de infliximab en las semanas 0, 2 y 6. Todos los pacientes debían mantenerse con dosis estables de 6-MP, AZA o MTX (el 35 % también estaban recibiendo corticosteroides en la visita basal). Los pacientes que presentaban respuesta clínica a la semana 10, según la evaluación del investigador, se aleatorizaron y recibieron 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas o cada 12 semanas como régimen de tratamiento de mantenimiento. Si desaparecía la respuesta durante el tratamiento de mantenimiento, se permitía un aumento de dosis (10 mg/kg) y/o una reducción del intervalo de dosificación (cada 8 semanas). Treinta y dos (32) pacientes pediátricos evaluables aumentaron la dosis (9 pacientes del grupo de mantenimiento de cada 8 semanas y 23 pacientes del grupo de mantenimiento de cada 12 semanas). Veinticuatro de estos pacientes (75,0 %) recuperaron la respuesta clínica después del aumento de dosis.

La proporción de pacientes con respuesta clínica a la semana 10 fue 88,4 % (99/112). La proporción de pacientes que alcanzó remisión clínica a la semana 10 fue 58,9 % (66/112).

A la semana 30, la proporción de pacientes con remisión clínica fue superior en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas (59,6 %, 31/52) que en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas (35,3 %, 18/51; $p = 0,013$). A la semana 54, los datos fueron 55,8 % (29/52) y 23,5 % (12/51) en los grupos de mantenimiento de cada 8 semanas y de cada 12 semanas, respectivamente ($p < 0,001$).

Los datos sobre las fistulas proceden de las puntuaciones PCDAI. De los 22 pacientes que presentaban fistulas en la visita basal, 63,6 % (14/22), 59,1 % (13/22) y 68,2 % (15/22) presentaron respuesta completa en cuanto a fistulas a la semana 10, 30 y 54, respectivamente, en los grupos combinados de mantenimiento de cada 8 semanas y de cada 12 semanas.

Además, se observaron mejorías estadística y clínicamente significativas en la calidad de vida y altura, así como una reducción significativa en el uso de corticosteroides, frente a la visita basal.

Colitis ulcerosa en pediatría (6 a 17 años)

La seguridad y eficacia de infliximab se evaluaron en un ensayo (C0168T72) multicéntrico, aleatorizado, abierto, con grupos paralelos en 60 pacientes pediátricos entre 6 y 17 años (mediana de edad 14,5 años) con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (puntuación de Mayo de 6 a 12; subpuntuación endoscópica ≥ 2) con una respuesta inadecuada a terapias convencionales. Al inicio del estudio el 53 % de los pacientes recibieron tratamiento inmunomodulador (6-MP, AZA o MTX) y el 62 % de los pacientes recibieron corticosteroides. Se permitió la suspensión progresiva de inmunomoduladores y corticosteroides después de la semana 0.

Todos los pacientes recibieron un régimen de inducción de 5 mg/kg de infliximab en las semanas 0, 2 y 6. Los pacientes que no respondieron a infliximab en la semana 8 ($n = 15$) no recibieron más fármaco y se les mantuvo en seguimiento de seguridad. En la semana 8, 45 pacientes fueron elegidos al azar y

5722



recibieron un régimen de tratamiento de mantenimiento de 5 mg/kg de infliximab ya fuera cada 8 semanas o cada 12 semanas.

El porcentaje de pacientes con respuesta clínica en la semana 8 fue 73,3 % (44/60). La respuesta clínica en la semana 8 fue similar entre aquellos con o sin uso de inmunomoduladores concomitantes al inicio. La remisión clínica en la semana 8 fue 33,3 % (17/51) según la puntuación para el Índice de Actividad de la Colitis Ulcerosa Pediátrica (PUCAI).

En la semana 54, el porcentaje de pacientes en remisión clínica medida por la puntuación de PUCAI fue 38 % (8/21) en el grupo de mantenimiento de cada 8 semanas y 18 % (4/22) en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. Para pacientes que recibieron corticosteroides al inicio, el porcentaje de pacientes en remisión y no recibiendo corticosteroides en la semana 54 fue 38,5 % (5/13) para el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas y 0 % (0/13) para el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas.

En este estudio, hubo más pacientes en el grupo de edad entre 12 y 17 años que en el grupo de edad entre 6 y 11 años (45/60 frente a 15/60). Siendo el número de pacientes en cada subgrupo demasiado pequeño para sacar conclusiones definitivas sobre el efecto de la edad, hubo un mayor número de pacientes en el grupo de edad menor que aumentó la dosis o suspendió el tratamiento por eficacia inadecuada.

Otras indicaciones pediátricas

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Remicade en los diferentes grupos de la población pediátrica en artritis reumatoidea, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, psoriasis y enfermedad de Crohn (ver Posología para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas

Las perfusiones intravenosas únicas de 1, 3, 5, 10 ó 20 mg/kg de infliximab produjeron aumentos proporcionales a la dosis en la concentración sérica máxima (C_{max}) y en el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC). El volumen de distribución en estado de equilibrio (mediana del V_d de 3,0 a 4,1 litros) no fue dependiente de la dosis administrada e indicaba que infliximab se distribuye predominantemente dentro del compartimento vascular. No se observó dependencia del tiempo de la farmacocinética. Las vías de eliminación de infliximab no se han caracterizado. No se detectó infliximab inalterado en la orina. No se observaron diferencias importantes relacionadas con la edad o el peso en el aclaramiento o volumen de distribución en pacientes con artritis reumatoide. No se ha

JANSSEN C.I.S. FARMACEUTICA S.A.
FARM. HUE PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

cy MB

5722



estudiado la farmacocinética de infliximab en pacientes de edad avanzada. No se han realizado estudios en pacientes con enfermedad hepática o renal.

A las dosis únicas de 3, 5 ó 10 mg/kg, los valores medianos para Cmax fueron 77, 118 y 277 microgramos/ml, respectivamente. La mediana de la semivida terminal a estas dosis osciló entre 8 y 9,5 días. En la mayoría de los pacientes, infliximab se puede detectar en el suero durante al menos 8 semanas después de la dosis única recomendada de 5 mg/kg para la enfermedad de Crohn y de 3 mg/kg cada 8 semanas para la artritis reumatoide como dosis de mantenimiento.

La administración repetida de infliximab (5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas en la enfermedad de Crohn fistulizante, 3 ó 10 mg/kg cada 4 u 8 semanas en artritis reumatoide) dio como resultado una ligera acumulación de infliximab en suero después de la segunda dosis. No se observó acumulación posterior clínicamente relevante. En la mayoría de los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante, infliximab se detectó en el suero durante 12 semanas (intervalo 4-28 semanas) tras la administración del régimen.

Población pediátrica

El análisis farmacocinético de la población basado en datos obtenidos de pacientes con colitis ulcerosa (N = 60), enfermedad de Crohn (N = 112), artritis reumatoide juvenil (N = 117) y enfermedad de Kawasaki (N = 16) con un rango de edad total desde 2 meses a 17 años indicó que la exposición a infliximab fue dependiente del peso corporal de forma no lineal. Tras la administración de 5 mg/kg de Remicade cada 8 semanas, la mediana pronosticada de la exposición a infliximab en estado estacionario (área bajo la curva de concentración-tiempo en estado estacionario, AUCss) en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años de edad fue aproximadamente un 20 % inferior que la mediana pronosticada de la exposición al fármaco en estado estacionario en adultos. Se pronosticó que la mediana de la AUCss en pacientes pediátricos de 2 años a menos de 6 años de edad sería aproximadamente un 40 % inferior que en adultos, aunque el número de pacientes que apoyan esta estimación es limitado.

Datos preclínicos sobre seguridad

Infliximab no tiene reacciones cruzadas con TNF α en especies distintas a la humana y chimpancés. Por tanto, los datos preclínicos sobre seguridad convencionales con infliximab son limitados. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en el ratón que utiliza un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF α del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad. En un estudio sobre la fertilidad y la función reproductora general, el número de ratones preñados se redujo tras la administración del mismo anticuerpo análogo. Se desconoce si este hallazgo fue debido a los efectos sobre los machos y / o las

CF MB

5722



hembras. En un estudio de toxicidad a dosis repetidas en ratones de 6 meses de edad, utilizando el mismo anticuerpo análogo frente al TNF α de ratón, se observaron depósitos cristalinos en la cápsula lenticular de algunos de los ratones macho que fueron tratados. No se han realizado revisiones oftalmológicas específicas en pacientes para averiguar la importancia de este hallazgo en el hombre. No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de infliximab. Los estudios en ratón deficiente en TNF α demostraron que no había incremento en tumores cuando fueron estimulados con iniciadores y/o estimuladores conocidos de tumores.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento con **REMICADE®** se tiene que iniciar y supervisar por médicos especialistas cualificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis. **REMICADE®** debe ser administrado por vía intravenosa. Las perfusiones de **REMICADE®** deben ser administradas por profesionales sanitarios cualificados entrenados en la detección de cualquier efecto relacionado con la perfusión. A los pacientes tratados con **REMICADE®** se les deberá entregar el prospecto.

Durante el tratamiento con **REMICADE®** deberán optimizarse otras terapias concomitantes, por ejemplo, corticosteroides e inmunosupresores.

Posología

Adultos (\geq 18 años)

- **Artritis Reumatoidea:** 3 mg/kg administrados como perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, 2 y 6 semanas después de la primera administración y posteriormente cada 8 semanas **REMICADE®** debe administrarse en combinación con metotrexato.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se deberá reconsiderar cuidadosamente el continuar la terapia en pacientes que no presenten beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o tras el ajuste de dosis.

Ch NB



5722



- **Enfermedad de Crohn moderada a grave:** 5 mg/kg administrados como una perfusión intravenosa seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión.. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial.

En los pacientes que presentan respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son:

- Mantenimiento: Perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguidas de perfusiones cada 8 semanas o
- Readministración: Perfusión de 5mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad (ver "Readministración" y Precauciones y advertencias).

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis (ver Propiedades farmacodinámicas). Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

- **Enfermedad de Crohn activa con fistulización:** 5 mg/kg en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión. Si un paciente no presenta respuesta después de 3 dosis, no se debe administrar un tratamiento adicional con infliximab.

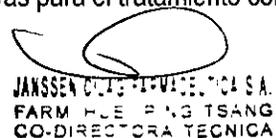
En pacientes que presentan respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento son:

- Mantenimiento: perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas, o
- Readministración: perfusión de 5 mg/kg si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, seguida de perfusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas (ver "Readministración" más abajo y PRECAUCIONES).

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis (ver *Propiedades Farmacodinámicas*). Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

En la enfermedad de Crohn, la experiencia sobre la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada y se carece de datos comparativos sobre el beneficio / riesgo de las estrategias alternativas para el tratamiento continuado.

Handwritten initials: MV MB



- **Colitis Ulcerosa:** 5 mg/kg administrados en perfusión, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión, 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica usualmente se alcanza al cabo de 14 semanas de tratamiento, esto es, después de 3 dosis. Se debe reconsiderar cuidadosamente la continuación de la terapia en los pacientes que no presentaron evidencias de beneficio terapéutico durante este período.

- **Espondilitis Anquilosante:** 5 mg/kg administrados administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera administración y posteriormente cada 6 a 8 semanas .
- **Artritis Psoriásica:** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa , seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera administración y posteriormente cada 8 semanas.
- **Psoriasis:** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera administración y posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (esto es, después de 4 dosis), no se deberá continuar el tratamiento con infliximab.
- **Readministración del tratamiento en Enfermedad de Crohn y Artritis Reumatoidea:** Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, **REMICADE®** se puede readministrar en las 16 semanas posteriores a la última perfusión. En estudios clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad tardía y se han producido tras intervalos libres de **REMICADE®** menores de 1 año (ver "Precauciones y advertencias" y "Reacciones Adversas"). No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de **REMICADE®** de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide.
- **Readministración en la Colitis Ulcerosa:** la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas, no se ha establecido (Ver *Reacciones Adversas y Precauciones y advertencias*).
- **Readministración en la Espondilitis Anquilosante:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas ((Ver *Reacciones Adversas y Precauciones y advertencias*).

JANSSEN-CILIA FARMACIA S.A.

 FARMACIA FONG TSANG

 CO-DIRECTORA TÉCNICA

5722



- **Readministración en la Artritis Psoriásica:** La seguridad y eficacia de la readministración que no sea cada 8 semanas no se ha establecido (Ver *Reacciones Adversas y Precauciones y advertencias*).
- **Readministración en la Psoriasis:** La experiencia limitada en la readministración de REMICADE® en psoriasis después de intervalo de 20 semanas, sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, de leves a moderadas, cuando se compara con el régimen de inducción inicial. (ver *Propiedades Farmacodinámicas*).
La experiencia limitada con la readministración de un nuevo régimen de inducción tras una exacerbación de la enfermedad, indica una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, incluyendo las graves, cuando se compara con el tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas (ver *Reacciones Adversas*)
- **Readministración para todas las indicaciones**
Cuando se interrumpa la terapia de mantenimiento, y haya necesidad de iniciar de nuevo el tratamiento, no se recomienda la utilización de un nuevo régimen de inducción (ver *Reacciones Adversas*). En esta situación, **REMICADE®** debe ser iniciado de nuevo como una dosis única seguida de las recomendaciones para la dosis de mantenimiento indicada anteriormente.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se han realizado estudios específicos con REMICADE® en pacientes de edad avanzada. En los estudios clínicos, no se han observado diferencias importantes relacionadas con la edad en el aclaramiento o en el volumen de distribución. No se requiere un ajuste de la dosis (ver *Propiedades Farmacocinéticas*). Para mayor información en relación a la seguridad de REMICADE® en pacientes de edad avanzada ver *Precauciones y advertencias* y *Reacciones Adversas*

Insuficiencia renal y/o hepática

REMICADE® no se ha estudiado en esta población de pacientes por lo que no se puede hacer una recomendación posológica (ver *Propiedades Farmacocinéticas*).

Población Pediátrica

Enfermedad de Crohn (6 a 17 años): 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con

CR NB

JANSSEN-CILIA FARMACIA S.A.
FARMACIA DE INVESTIGACIONES
CO-DIRECTORA TECNICA

5722



infiximab en niños y adolescentes que no hayan respondido dentro de las primeras 10 semanas de tratamiento (ver *Propiedades Farmacodinámicas*).

Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico, mientras que para otros pacientes un intervalo de dosificación más largo puede ser suficiente. Los pacientes a quienes se les ha reducido el intervalo de dosificación a menos de 8 semanas pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas. Se debe considerar cuidadosamente el continuar la terapia con un intervalo de dosificación reducido en aquellos pacientes que no presentan evidencia de beneficio terapéutico adicional después de un cambio en el intervalo de dosificación.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de **REMICADE®** en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn. Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en *Propiedades Farmacocinéticas*; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

Colitis ulcerosa (6 a 17 años): 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con infiximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento (ver *Propiedades Farmacodinámicas*)

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de **REMICADE®** en niños menores de 6 años con colitis ulcerosa. Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en *Propiedades Farmacocinéticas*; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

Psoriasis: No se ha establecido la seguridad y eficacia de **REMICADE®** en niños y adolescentes menores de 18 años para la indicación de psoriasis. Los datos actualmente disponibles están descritos en la *Propiedades Farmacocinéticas*; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante: No se ha establecido la seguridad y eficacia de **REMICADE®** en niños y adolescentes menores de 18 años para las indicaciones de artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Los datos actualmente disponibles están descritos en la *Propiedades Farmacocinéticas*; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

DN NB

JANSEN PHARMACEUTICALS S.A.
FARM HUE HUEN SANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

5722



Artritis reumatoide juvenil: No se ha establecido la seguridad y eficacia de REMICADE® en niños y adolescentes menores de 18 años para la indicación de artritis reumatoide juvenil. Los datos actualmente disponibles están descritos en *Reacciones Adversas y Propiedades Farmacocinéticas*; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia renal y/o hepática

REMICADE® no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica (ver *Propiedades Farmacocinéticas*)

MODO de Administración: REMICADE® debe ser administrado por vía intravenosa durante un período de 2 horas. A todos los pacientes a los que se les administre REMICADE® deben ser observados durante por lo menos 1-2 horas después de la perfusión debido a las reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con la perfusión, puede tratarse previamente a los pacientes por ejemplo con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de la perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión (Ver *Precauciones y advertencias*).

Perfusiones de duración reducida para las indicaciones en adultos

En pacientes adultos seleccionados cuidadosamente que han tolerado al menos 3 perfusiones iniciales de 2 horas de REMICADE® (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora. Si se presenta una reacción a la perfusión asociada a una perfusión de duración reducida, se debe considerar para futuras perfusiones una velocidad de perfusión más lenta si se continúa el tratamiento. No se han estudiado perfusiones de duración reducida con dosis > 6mg/kg (ver *Reacciones Adversas*).

Instrucciones para la preparación y administración:

1. Calcular la dosis y el número de viales de REMICADE® necesarios. Cada vial de REMICADE® contiene 100 mg de infliximab. Calcular el volumen total de solución reconstituida de REMICADE® necesaria.
2. En condiciones asépticas, reconstituir cada vial de REMICADE® con 10 ml de Agua para preparaciones inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o

ON MB

5722



menor. Retirar el tapón expulsor del vial y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70%. Insertar la aguja de la jeringa en el vial en el centro del tapón de goma, y dirigir el flujo del Agua para preparaciones inyectables hacia la pared de vidrio del vial. Remover con suavidad la solución mediante un movimiento rotatorio del vial para disolver el polvo liofilizado. Evite una agitación prolongada o vigorosa. NO AGITAR. No es raro que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. Dejar reposar la solución reconstituida durante 5 minutos. Comprobar que la solución sea de incolora a amarillo claro y opalescente. En la solución pueden aparecer unas finas partículas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. No utilizar si la solución presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas.

3. Diluir el volumen total de la dosis de solución reconstituida de **REMICADE®** hasta 250 ml con Solución para perfusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico.. Esto puede realizarse extrayendo del frasco de vidrio o de la bolsa de perfusión de 250 ml un volumen de la solución para perfusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico, igual al volumen total de solución reconstituida de **REMICADE®** . Añadir lentamente el volumen total de solución reconstituida de **REMICADE®** al frasco o bolsa de perfusión de 250 ml. Mezclar suavemente.

4. Administrar la solución para perfusión intravenosa durante un período no inferior al tiempo de perfusión recomendado (ver *Posología y Modo de administración*).. Utilizar sólo un equipo para perfusión con un filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, apirogéo y estéril (tamaño del poro de 1,2 µm o inferior). Como el producto no contiene conservantes, se recomienda que la administración de la solución para perfusión intravenosa se inicie tan pronto como sea posible, y dentro de las 3 horas de su reconstitución y dilución. Cuando la reconstitución y dilución se realizan bajo condiciones asépticas, la solución para perfusión de **REMICADE®** puede utilizarse dentro de las 24 horas, si se conserva entre 2°C y 8°C. No conservar porciones no utilizadas de la solución para perfusión intravenosa para su reutilización.

5. No se han realizado estudios de compatibilidad física bioquímica para evaluar la coadministración de **REMICADE®** con otros agentes. No perfundir **REMICADE®** concomitantemente con otros fármacos en la misma línea intravenosa.

6. Antes de su administración, inspeccionar visualmente **REMICADE®** en cuanto a partículas o alteración del color. No utilizar si se observan partículas opacas visibles, alteración del color o partículas extrañas.

7. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

CONTRAINDICACIONES:

CH MB

JANSSEN-CILIA FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

5722



REMICADE® no debe administrarse a pacientes antecedentes de hipersensibilidad conocida al infliximab (ver *Reacciones Adversas*), a otras proteínas murinas, o a alguno de los componente de la fórmula.

REMICADE® está contraindicado en pacientes con tuberculosis u otras infecciones severas, como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas. (Ver *Precauciones Y Advertencias*)

REMICADE® está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa (NYHA, clase III / IV) (Ver *Precauciones y Advertencias y Reacciones Adversas*).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, la marca comercial y el número de lote del medicamento administrado deben de estar claramente registrados (o declarados) en la historia clínica del paciente.

Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad:

Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la perfusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad tardía (ver *Reacciones Adversas*).

Pueden aparecer reacciones agudas a la perfusión o reacciones anafilácticas durante la perfusión (en segundos) o a las pocas horas después de la perfusión. Si se producen reacciones agudas la perfusión se debe interrumpir inmediatamente. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente con por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y pasajeros.

Los anticuerpos frente a infliximab se pueden desarrollar y se han asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. Una baja proporción de reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente a infliximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente a infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. El efecto de la terapia inmunomoduladora concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en terapia de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con REMICADE® tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente a infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si ocurren reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no deben administrarse perfusiones posteriores de REMICADE® (ver *Reacciones Adversas*).

ch MB

JANSSEN-CIENCIA E TECNICA S.A.
FARM HLEI P. NG TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA

5722



En ensayos clínicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad tardía. Los datos disponibles sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de REMICADE®. Se debe advertir a los pacientes de que consulten a un médico de inmediato si experimentan cualquier acontecimiento adverso tardío (ver *Reacciones Adversas*). Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, deben ser controlados estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad tardía.

Infecciones

Antes, durante y tras el tratamiento con REMICADE®, debe vigilarse estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones incluida la tuberculosis. Dado que la eliminación de infliximab puede llevar hasta seis meses, se deberá continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o septicemia no se le debe administrar tratamiento posterior con REMICADE®.

Se deberá tener precaución al considerar la utilización de REMICADE® en pacientes con infección crónica o historia de infecciones recurrentes, incluyendo terapia inmunosupresora concomitante. Según sea necesario, se deberá recomendar a los pacientes que eviten la exposición a factores de riesgo potenciales para la infección.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. Los datos experimentales demuestran que TNF α es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares. La experiencia clínica demuestra que en algunos pacientes tratados con infliximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección.

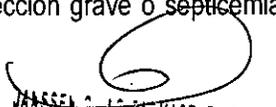
Debería tenerse en cuenta que la supresión de TNF α puede ocultar síntomas de infección como fiebre. La detección precoz de cuadros clínicos atípicos de infecciones graves y de cuadros clínicos típicos de infecciones raras e inusuales es esencial para minimizar retrasos en el diagnóstico y tratamiento.

Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves.

Se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasivas, víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace fatal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con un índice de mortalidad > 5 % incluyen neumocistosis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con REMICADE®, deben estar estrechamente monitorizados y someterse a una completa evaluación diagnóstica. Si el paciente desarrolla una nueva infección grave o septicemia, se debe suspender la

CR NB


JANSSEN-CILIA FARMACIA S.A.
FARM. F. E. P. NG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

administración de REMICADE® e iniciarse la terapia antimicrobiana o antifúngica adecuada hasta que la infección esté controlada.

Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis activa en pacientes que recibieron REMICADE®. Se ha observado que en la mayoría de estas notificaciones la tuberculosis fue extrapulmonar, presentándose como enfermedad local o diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con REMICADE®, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva ('latente'). Esta evaluación deberá incluir una detallada historia clínica con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto con la enfermedad y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deberán realizar en todos los pacientes pruebas de detección adecuadas, esto es prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax aplicando las recomendaciones locales. Se recomienda anotar en la tarjeta de alerta para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con REMICADE® (ver *Contraindicaciones*).

Si se sospecha tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar muy cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de la terapia con REMICADE®.

Si se diagnostica una tuberculosis inactiva ("latente"), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con terapia frente a la tuberculosis antes de iniciar REMICADE®, de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar la terapia frente a la tuberculosis antes del inicio de REMICADE® en pacientes que presentan varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis y una prueba negativa para tuberculosis latente.

Se debe considerar también la utilización de terapia frente a la tuberculosis antes del inicio del tratamiento con Remicade en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado de tratamiento.

Se han notificado algunos casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con REMICADE® durante y después del tratamiento para la tuberculosis latente.

Se deben dar instrucciones a todos los pacientes para que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con REMICADE®.

CR MB

5722



Infecciones fúngicas invasivas

En los pacientes tratados con REMICADE®, se debe sospechar una infección fúngica invasiva como la aspergilosis, candidiasis, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis ante la aparición de una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en una fase temprana de la investigación de estos pacientes. Las infecciones fúngicas invasivas se pueden presentar diseminadas más que en forma localizada, y las pruebas de antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con una infección activa. Se debe considerar la adecuada terapia empírica antifúngica al mismo tiempo que se realiza un estudio diagnóstico teniendo en cuenta tanto el riesgo de una infección fúngica grave y los riesgos de una terapia antifúngica.

En el caso de pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasivas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, deben evaluarse cuidadosamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con REMICADE® antes de iniciar dicho tratamiento.

Enfermedad de Crohn fistulizante

Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fistulas supurativas agudas no deben iniciar la terapia con REMICADE® hasta que se haya eliminado la fuente de la posible infección, concretamente el absceso (ver *Contraindicaciones*).

Reactivación de la hepatitis B (VHB)

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista TNF incluyendo infliximab, y que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos tuvieron desenlace fatal.

Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con REMICADE®. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que precisen tratamiento con REMICADE® deben estar estrechamente controlados en cuanto a signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante los meses siguientes a la finalización del tratamiento. No se dispone de suficientes datos sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB con terapia antiviral conjuntamente con antagonistas TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con REMICADE® e iniciar terapia antiviral eficaz con un tratamiento de soporte adecuado.

Acontecimientos hepatobiliares

Durante la experiencia postcomercialización de REMICADE®, se han observado casos muy raros de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Se han

CR NO

5722



producido casos aislados de fallo hepático que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática deberán ser evaluados en cuanto a signos de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad, se deberá interrumpir REMICADE®, y se deberá realizar una minuciosa investigación de la alteración.

Administración concomitante de inhibidor de TNF-alfa y anakinra

Se observaron infecciones graves y neutropenia en ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF α , etanercept, sin beneficio clínico añadido comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los acontecimientos adversos observados con la terapia de combinación etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF α . Por tanto, no se recomienda la combinación de REMICADE® y anakinra.

Administración concomitante de inhibidor de TNF-alfa y abatacept

En los ensayos clínicos, la administración conjunta de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un incremento en el riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves en comparación con la administración de antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la combinación de REMICADE® y abatacept.

Administración concomitante con otras terapias biológicas

No hay información suficiente relativa al uso concomitante de infliximab con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que infliximab. No se recomienda el uso concomitante de infliximab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un aumento del riesgo de infección y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Cambio entre FAMEs biológicos

Se debe tener cuidado y los pacientes deben ser monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de acontecimientos adversos, incluida la infección.

Vacunas de microorganismos vivos/ agentes infecciosos terapéuticos

En pacientes que están recibiendo terapia anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos son limitados. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de vacunas de microorganismos vivos con REMICADE®.

CR NB

MANSSEN S.C. FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación en vejiga de BCG para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de agentes infecciosos terapéuticos con REMICADE®.

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa de TNF α que causa la terapia anti-TNF puede dar como resultado el comienzo de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome lupoide después del tratamiento con REMICADE® y es positivo para anticuerpos frente ADN bicatenario, no se debe dar un tratamiento posterior con REMICADE® (ver *Reacciones Adversas*).

Trastornos neurológicos

El uso de antagonistas del TNF, como infliximab, ha sido asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes periféricas, incluido el síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con enfermedades desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deberán considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio de la terapia con REMICADE®. Si estos trastornos se desarrollan se debe considerar la interrupción del tratamiento con REMICADE®.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos clínicos controlados de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de REMICADE® en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con REMICADE® fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Durante la fase postcomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide (con enfermedad inflamatoria de larga duración y de alta actividad), lo que complica la estimación del riesgo.

En un ensayo clínico preliminar en el cual se evaluaba el uso de REMICADE® en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a severa, se notificaron más neoplasias en los pacientes tratados con REMICADE® en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían un historial de tabaquismo importante. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con riesgo elevado de neoplasia por tabaquismo importante.

Con los conocimientos actuales, no puede ser excluido un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente bloqueante del TNF (ver *Reacciones Adversas*). Se

OH NB

5722



debe tener precaución al considerar la terapia con bloqueantes del TNF en pacientes con historia de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasia.

También se deberá tener precaución en pacientes con psoriasis y con una historia clínica de terapia inmunosupresora amplia o tratamiento prolongado con PUVA.

Durante la fase postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia \leq 18 años), incluyendo REMICADE®. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la fase postcomercialización se han notificado casos de linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL) en pacientes tratados con bloqueantes del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T hepatoesplénico, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente puede provocar la muerte. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante o inmediatamente antes de un bloqueante del TNF. La gran mayoría de los casos con REMICADE® han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con REMICADE® debe considerarse cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con REMICADE® no puede excluirse (ver *Reacciones Adversas*).

Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido REMICADE® (ver *Reacciones Adversas*). Se recomiendan exámenes periódicos de la piel, especialmente en los pacientes con factores de riesgo para cáncer de piel.

Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo elevado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado historia previa de displasia o carcinoma de colon deberán someterse a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes de la terapia y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. Con los datos actuales se desconoce si el tratamiento con infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon (ver *Reacciones Adversas*).

Handwritten initials: dr NB

JANSSEN-CILIA FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

5722



Como no se ha establecido la posibilidad de aumento del riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico, tratados con REMICADE®, se deberá revisar cuidadosamente el riesgo y los beneficios para los pacientes y se deberá considerar la interrupción del tratamiento.

Insuficiencia cardíaca

REMICADE® deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (grado I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes deberán ser controlados estrechamente y no se deberá continuar el tratamiento con REMICADE® en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (ver *Contraindicaciones y Reacciones Adversas*).

Reacciones hematológicas

Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido REMICADE®. Se recomendará a todos los pacientes que busquen asistencia médica inmediatamente si desarrollan signos y presentan síntomas de discrasias sanguíneas (por ejemplo fiebre persistente, hemorragia, cardenales, palidez). Se debe considerar interrumpir la administración de REMICADE® en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Otros

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con REMICADE® en pacientes que se han sometido a intervenciones quirúrgicas, incluyendo artroplastia es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se deberá tener en cuenta la larga semivida de infliximab. El paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con REMICADE® deberá ser controlado estrechamente en cuanto a infecciones, y se deberán tomar las acciones adecuadas.

La ausencia de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibrótica establecida que puede requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que infliximab no empeora o provoca estenosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

La incidencia de infecciones graves en pacientes de más de 65 años de edad tratados con REMICADE® fue mayor que en aquellos pacientes menores de 65 años de edad, algunos con un desenlace fatal. Se deberá prestar una atención especial al riesgo de infección al tratar a los pacientes de edad avanzada (ver *Reacciones Adversas*).

Población pediátrica

Infecciones

cr MB

JANSSEN - LABORATORIOS, S.A.
FARM. FLE PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

5722



En los ensayos clínicos, las infecciones se han comunicado en una mayor proporción en pacientes pediátricos comparados con pacientes adultos (ver *Reacciones Adversas*).

Vacunaciones

Se recomienda que los pacientes pediátricos lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con REMICADE®.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Durante la fase postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤ 18 años), incluyendo REMICADE®. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la fase postcomercialización se han notificado casos de linfomas de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con bloqueantes del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T hepatoesplénico, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente puede provocar la muerte. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante o inmediatamente antes de un bloqueante del TNF. La gran mayoría de los casos con REMICADE® han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con REMICADE® debe considerarse cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con REMICADE® no puede excluirse (ver *Reacciones Adversas*).

CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS U OPERAR MAQUINARIAS:

La influencia de REMICADE® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Pueden producirse mareos tras la administración de REMICADE® (ver *Reacciones Adversas*)

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:

No se han realizado estudios de interacciones.

En pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn hay indicios de que el uso concomitante con metotrexato y otros inmunomoduladores reduce la formación de anticuerpos frente a infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los

CR NO

5722



resultados son inciertos por limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de infliximab y anticuerpos frente a infliximab.

Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab de forma clínicamente relevante.

No se recomienda la combinación de **REMICADE®** con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas enfermedades que **REMICADE®**, incluidas, anakinra y abatacept (ver *Precauciones y Advertencias*).

No se recomienda la administración simultánea de vacunas vivas y **REMICADE®** (ver *Precauciones y Advertencias*)

No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y **REMICADE®** (ver *Reacciones Adversas*)

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con **REMICADE®**.

Embarazo

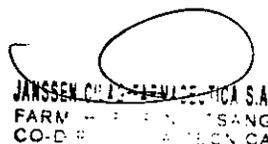
La moderada cifra de embarazos expuestos a infliximab estudiados de forma prospectiva y con desenlace conocido (aproximadamente 450), incluyendo un número limitado de embarazos expuestos a infliximab durante el primer trimestre (aproximadamente 230), no indican efectos inesperados sobre el desenlace del embarazo. Debido a su inhibición del TNF α , la administración de infliximab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmunitaria normal en el recién nacido. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en ratón que utiliza un anticuerpo análogo que selectivamente inhibe la actividad funcional del TNF α del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*).

La experiencia clínica disponible es muy limitada para excluir un riesgo, y por lo tanto, no se recomienda la administración de infliximab durante el embarazo.

Infliximab atraviesa la placenta y se ha detectado hasta 6 meses en el suero de los bebés nacidos de mujeres tratadas con infliximab durante el embarazo. Por lo tanto, estos niños pueden tener un mayor riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas vivas a los bebés expuestos a infliximab en el útero durante los 6 meses después de la última infusión de infliximab de la madre durante el embarazo (ver *Precauciones y Advertencias e Interacciones*).

Lactancia

Handwritten initials: JH and MB



5722



Se desconoce si infliximab es excretado en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Como las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar el pecho durante al menos 6 meses después del tratamiento con REMICADE®.

Fertilidad

No hay datos preclínicos suficientes para formular conclusiones sobre los efectos de infliximab en la fertilidad y en la función reproductiva general (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*).

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos, la reacción adversa (RA) más frecuente fue la infección del tracto respiratorio superior, que se produjo en el 25,3 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 16,5 % de los pacientes tratados con placebo. Las RAs más graves asociadas con el uso de bloqueantes del TNF notificadas con REMICADE® son reactivación del VHB, insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardada), reacciones hematológicas, el lupus eritematoso sistémico/síndrome pseudolúpico o "lupus like", enfermedades desmielinizantes, acontecimientos hepatobiliares, linfomas, linfomas de células T hepatoesplénico (HSTCL), abscesos intestinales o perianales (en la enfermedad de Crohn), y reacciones graves a la perfusión (ver *Precauciones y Advertencias*).

Lista tabulada de reacciones adversas

En la Tabla 9 se enumeran las RAs basadas en los resultados de los ensayos clínicos así como las notificadas durante el periodo de postcomercialización, pudiendo alguna de ellas llegar a ser mortal.

En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.


 JAASSEN C. S. DE V. E. S. A.
 FARM. HUE P. N. S. TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

5722



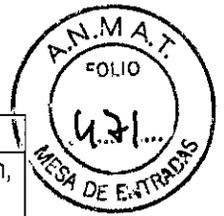
Tabla 9: Reacciones adversas en ensayos clínicos y a partir de la experiencia postcomercialización

Infecciones infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección vírica (por ej. Influenza, infección por herpes virus)
Frecuentes:	Infecciones bacterianas (por ej. Septicemia, celulitis, vasculitis)
Poco frecuentes:	Tuberculosis, infecciones fúngicas (por ej. Candidiasis)
Raras:	Meningitis, infecciones oportunistas (tales como infecciones fúngicas invasivas [neumocistosis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis] e infecciones víricas [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos)	
Raras:	Linfoma, Linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma.
Frecuencia no conocida:	Linfoma de células T hepatoesplénico (principalmente en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía.
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis
Raras:	Agranulocitosis, púrpura trombótica trombocitopénica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Síntoma alérgico respiratorio
Poco frecuentes:	Reacción anafiláctica, síndromes pseudolúpicos o "lupus like", enfermedad del suero o reacción similar a la enfermedad del suero
Raras:	Shock anafiláctico, vasculitis, reacción similar a sarcoidosis
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Depresión, insomnio
Poco frecuentes:	Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo
Raras:	Apatía
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes:	Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia
Poco frecuentes:	Crisis convulsivas, neuropatías
Raras:	Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad similar a la esclerosis múltiple y la neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (como el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía

OR NO

JANSSEN-CILAG-FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HUI-BO-TSANG
CO-ORDINADORA TÉCNICA

5722



	cutáneo, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel
Raras:	Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, forunculosis
Frecuencia no conocida:	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Artralgias, mialgia, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Infección del tracto urinario
Poco frecuentes:	Pielonefritis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Vaginitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Reacción relacionada con la perfusión, dolor
Frecuentes:	Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en el punto de inyección, escalofríos, edema
Poco frecuentes:	Alteraciones en la cicatrización
Raras:	Lesión granulomatosa
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes:	Autoanticuerpos positivos
Raras:	Alteraciones del complemento

Reacciones relacionadas con la perfusión

En los ensayos clínicos se definió una reacción relacionada con la perfusión como cualquier acontecimiento adverso que se produzca durante una perfusión o en 1 hora después de la perfusión. En los ensayos clínicos en Fase III, el 18 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 5 % de los pacientes tratados con placebo experimentaron una reacción relacionada con la perfusión.

En general, una mayor proporción de pacientes que recibieron infliximab en monoterapia experimentaron una reacción relacionada con la perfusión en comparación con los pacientes que recibieron infliximab con inmunomoduladores concomitantes. Aproximadamente el 3 % de los pacientes interrumpió el tratamiento por reacciones relacionadas con la perfusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin necesidad de tratamiento. De los pacientes tratados con infliximab que tuvieron una reacción a la perfusión durante el período de inducción, hasta la semana 6, el 27 % experimentaron una reacción a la perfusión durante el período de mantenimiento, de la semana 7 a la semana 54. De los pacientes que no tuvieron una reacción a la perfusión durante el período de inducción, el 9 % experimentaron una reacción a la perfusión durante el período de mantenimiento.

CH

MB

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HUI FANG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

5722



En un ensayo clínico en pacientes con artritis reumatoide (ASPIRE), las tres primeras perfusiones fueron administradas durante 2 horas. Se permitió reducir la duración de las perfusiones posteriores a no menos de 40 minutos en pacientes que no experimentaron reacciones graves a la perfusión. En este ensayo, el sesenta y seis por ciento de los pacientes (686 de un total de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 90 minutos o menos, y el 44 % de los pacientes (454 de un total de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 60 minutos o menos. De los pacientes tratados con infliximab que recibieron al menos una perfusión de duración reducida, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 15 % de los pacientes y reacciones graves a la perfusión en el 0,4 % de los pacientes.

En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Crohn (SONIC), las reacciones relacionadas con la perfusión se produjeron en el 16,6 % (27/163) de los pacientes que recibieron infliximab en monoterapia, en el 5 % (9/179) de los pacientes que recibieron infliximab en combinación con AZA, y en el 5.6 % (9/161) de los pacientes que recibieron AZA en monoterapia. Se produjo una reacción grave a la perfusión (< 1 %) en un paciente que recibía infliximab en monoterapia.

En la experiencia postcomercialización, los casos de reacciones anafilácticas, incluido el edema laríngeo/faríngeo y el broncoespasmo severo, y las crisis convulsivas se han asociado con la administración de REMICADE®. También se han notificado casos extremadamente raros de pérdida visual transitoria e isquemia/infarto de miocardio ocurridos durante o en las dos horas de perfusión de REMICADE® (ver *Precauciones y Advertencias*).

Reacciones a la perfusión tras la readministración de REMICADE®

Se diseñó un ensayo clínico en pacientes con psoriasis de moderada a grave para evaluar la eficacia y seguridad de una terapia de mantenimiento a largo plazo frente a la readministración con un régimen de inducción de REMICADE® (máximo cuatro infusiones en semana 0, 2, 6 y 14) tras una exacerbación de la enfermedad. Los pacientes no recibieron ninguna terapia inmunosupresora concomitante. En el brazo de readministración, el 4 % de los pacientes (8/219) experimentaron una reacción grave a la perfusión frente a < 1 % (1/222) en terapia de mantenimiento. La mayoría de las reacciones graves a la perfusión ocurrieron en la semana 2, durante la segunda perfusión. El intervalo entre la última dosis de mantenimiento y la primera dosis de una nueva inducción osciló entre 35-231 días. Los síntomas incluyeron, aunque no se limitaron a, disnea, urticaria, edema

Handwritten initials: CW and NB

JANSSEN CILIA FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

5722



facial e hipotensión. En todos los casos, se suspendió la administración de REMICADE® y/o se inició otro tratamiento con una total resolución de los signos y síntomas.

Hipersensibilidad tardía

En ensayos clínicos, las reacciones de hipersensibilidad tardía han sido poco frecuentes y se han producido tras intervalos libres de REMICADE® menores de 1 año. En los estudios en psoriasis, las reacciones de hipersensibilidad tardía se produjeron temprano en el curso de tratamiento. Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgias con fiebre y/o rash, y algunos pacientes experimentaron prurito, edema facial, de la mano o labial, disfgia, urticaria, dolor de garganta y cefalea.

No existen suficientes datos sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad tardía tras intervalos libres de REMICADE® de más de 1 año, pero datos limitados de los ensayos clínicos sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de REMICADE® (ver *Precauciones y Advertencias*).

En un ensayo clínico de 1 año de duración con perfusiones repetidas en pacientes con enfermedad de Crohn (estudio ACCENT I), la incidencia de reacciones de tipo enfermedad del suero fue del 2,4 %.

Inmunogenicidad

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. El empleo concomitante de agentes inmunosupresores pareció reducir la frecuencia de reacciones relacionadas con la perfusión.

En ensayos clínicos que emplean dosis únicas y múltiples de infliximab en intervalos de 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos frente a infliximab se detectaron en el 14 % de los pacientes con alguna terapia inmunosupresora y en el 24 % de los pacientes sin terapia inmunosupresora. En pacientes con artritis reumatoidea que recibieron las dosis recomendadas de tratamiento de repetición con metotrexato, el 8 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a infliximab. En los pacientes con artritis psoriásica que recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, se produjeron anticuerpos en el 15 % de todos los pacientes (se produjeron anticuerpos en el 4 % de los pacientes que recibieron metotrexato y en el 26 % de los pacientes que no recibieron metotrexato al comienzo del tratamiento). En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de

UN

MB



5722

mantenimiento, se produjeron anticuerpos frente a infliximab en el 3,3 % de los pacientes que recibieron inmunosupresores y en el 13,3 % de los pacientes que no recibieron inmunosupresores. La incidencia de anticuerpos se multiplicó por 2-3 veces en pacientes tratados episódicamente. Debido a limitaciones metodológicas, un análisis negativo no excluyó la presencia de anticuerpos frente a infliximab. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente a infliximab se evidenció una reducción de la eficacia. En pacientes con psoriasis tratados con infliximab en régimen de mantenimiento con ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28 % desarrolló anticuerpos frente a infliximab (ver *Precauciones y Advertencias*: Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad).

Infecciones

En pacientes tratados con REMICADE® se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasivas, víricas, y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace fatal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con un índice de mortalidad > 5 % incluyen neumocistosis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis (ver *Precauciones y Advertencias*).

En ensayos clínicos, un 36 % de los pacientes tratados con infliximab fueron tratados por infecciones en comparación con un 25 % de los pacientes tratados con placebo.

En ensayos clínicos en artritis reumatoidea, la incidencia de infecciones graves, incluida neumonía, fue superior en pacientes tratados con infliximab más metotrexato que en los tratados solamente con metotrexato especialmente a dosis de 6 mg/kg o superiores (ver *Precauciones y Advertencias*).

En las notificaciones espontáneas de postcomercialización, las infecciones son los acontecimientos adversos graves más frecuentes. Algunos de los casos han tenido unas consecuencias fatales. Casi el 50 % de las muertes notificadas se han asociado a infección. Se han notificado (ver *Precauciones y Advertencias*) casos de tuberculosis, algunas veces fatal, incluyendo tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar.

Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas

En ensayos clínicos con infliximab en los que se trataron 5.780 pacientes, con 5.494 pacientes año, se detectaron 5 casos de linfomas y 26 neoplasias que no fueron linfoma, en comparación con

CH

ND

JANSSEN-CILIA S.A.
FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA



toman REMICADE® ha habido notificaciones postcomercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, con y sin factores precipitantes identificables. También ha habido notificaciones postcomercialización raras de insuficiencia cardíaca de nueva aparición, incluyendo insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Alguno de estos pacientes era menor de 50 años de edad.

Acontecimientos hepatobiliares:

En ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de ALT y AST en pacientes que recibían REMICADE®, sin progresión a daño hepático severo. Se han observado elevaciones de ALT ≥ 5 x Límite Superior de la Normalidad (LSN) (ver tabla 10). Se observaron elevaciones de aminotransferasas (ALT más frecuente que AST) en mayor proporción en pacientes que recibieron REMICADE® que en controles, tanto cuando se administró REMICADE® en monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las alteraciones de las aminotransferasas fueron pasajeras; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentó elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de ALT y AST fueron asintomáticos, y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron, tanto con una continuación o interrupción del tratamiento con REMICADE®, como modificando la terapia concomitante. Durante la vigilancia postcomercialización, se han notificado casos muy raros de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron REMICADE® (ver *Precauciones y Advertencias*).

Tabla 10: Proporción de pacientes con aumento de la actividad de ALT en ensayos clínicos

Indicación	Número de pacientes ³		Mediana de seguimiento (semanas) ⁴		≥ 3 x LSN		≥ 5 x LSN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	infliximab
Artritis reumatoidea ¹	375	1087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Enfermedad de crohn ²	324	1034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Enfermedad de Crohn en pediatría	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4 %	N/A	1,5 %
Colitis ulcerosa	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %

chv

MB

JANSSEN-CILIA FARMACIA S.A.
FARMACIA S.A.
CO-DIRECTORA TECNICA

5722



Colitis ulcerosa en pediatría	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7 %	N/A	1,7 %
Espondilitis anquilosante	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Artritis psoriásica	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Psoriasis en placas	281	1175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

¹ Los pacientes placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes infliximab recibieron tanto infliximab como metotrexato.

² Los pacientes placebo en los 2 ensayos de Fase III en enfermedad de Crohn, ACCENT I y ACCENT II, recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infliximab al comienzo del ensayo y recibieron placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron aleatorizados en el grupo de mantenimiento de placebo y después fueron cruzados con infliximab, están incluidos en el grupo de infliximab en el análisis de ALT. Los pacientes placebo en el ensayo de Fase IIIb en enfermedad de Crohn, SONIC, recibieron 2,5 mg/kg/día de AZA como control activo, además de las perfusiones de infliximab con placebo.

³ Número de pacientes evaluados para ALT.

⁴ La mediana de seguimiento está basada en los pacientes tratados.

Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos anti ADN bicatenario (dsDNA):

En ensayos clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab que fueron negativos para ANA en la visita basal desarrollaron positividad para ANA durante el estudio en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsDNA por primera vez en aproximadamente el 17 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, el 57 % de los pacientes tratados con infliximab permaneció positivo para anti-dsDNA. Los casos de lupus y pseudolupus, sin embargo, siguen siendo poco frecuentes (ver *Precauciones y Advertencias*).

Población pediátrica

Pacientes con artritis idiopática juvenil

Se estudió REMICADE® en un ensayo clínico con 120 pacientes (intervalo de edad: 4-17 años) con artritis idiopática juvenil activa a pesar de estar en tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron 3 ó 6 mg/kg de infliximab como régimen de inducción de 3 dosis (semanas 0, 2, 6 o semanas 14, 16, 20 respectivamente) seguido de terapia de mantenimiento cada 8 semanas, en combinación con metotrexato.

Reacciones a la perfusión

Las reacciones a la perfusión se produjeron en el 35 % de los pacientes con artritis idiopática juvenil que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 17,5 % de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. En

JANSSEN-CILANTHUS FARMACIA S.A.
FARM. H. E. P. N. S. TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA



el grupo de 3 mg/kg de Remicade, 4 de un total de 60 pacientes presentaron reacciones graves a la perfusión y 3 pacientes notificaron una posible reacción anafiláctica (2 de ellas figuraron entre las reacciones graves a la perfusión). En el grupo de 6 mg/kg, 2 de un total de 57 pacientes presentaron reacción grave a la perfusión, uno de los cuales presentó una posible reacción anafiláctica (ver *Precauciones y Advertencias*)

Inmunogenicidad

Se desarrollaron anticuerpos frente a infliximab en el 38 % de los pacientes que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 12 % de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. Los títulos de anticuerpos fueron notablemente superiores para el grupo de 3 mg/kg en comparación con el grupo de 6 mg/kg.

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 68 % (41/60) de los niños que recibieron 3 mg/kg a lo largo de 52 semanas, en el 65 % (37/57) de los niños que recibieron 6 mg/kg de infliximab durante 38 semanas y en el 47 % (28/60) de los niños que recibieron placebo a lo largo de 14 semanas (ver *Precauciones y Advertencias*).

Pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Las siguientes reacciones adversas se notificaron más frecuentemente en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que participaron en el ensayo REACH (ver sección 5.1) que en pacientes adultos con enfermedad de Crohn: anemia (10,7 %), sangre en heces (9,7 %), leucopenia (8,7 %), enrojecimiento facial (8,7 %), infección vírica (7,8 %), neutropenia (6,8 %), fractura ósea (6,8 %), infección bacteriana (5,8 %) y reacción alérgica en el tracto respiratorio (5,8 %). A continuación se comentan otras consideraciones especiales.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En REACH, el 17,5 % de los pacientes aleatorizados experimentaron 1 o más reacciones a la perfusión. No se produjeron reacciones a la perfusión graves, y 2 pacientes del ensayo REACH presentaron reacciones anafilácticas que no fueron graves.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos frente a infliximab en 3 (2,9 %) pacientes pediátricos.

Infecciones

En el ensayo REACH, se notificaron infecciones en el 56,3 % de los pacientes aleatorizados tratados con infliximab. Las infecciones se notificaron más frecuentemente en los pacientes que recibieron perfusiones cada 8 semanas que en los que recibieron perfusiones cada 12 semanas (73,6 % y 38,0 %, respectivamente), mientras que las infecciones graves se notificaron en 3 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas y en 4 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. Las infecciones notificadas más

OW NB

JANSSEN-CILIA FARMACIA S.A.
FARM HUE PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

5722



frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección grave notificada más frecuentemente fue el absceso. Se notificaron tres casos de neumonía (1 grave) y 2 casos de herpes zoster (ninguno fue grave).

Pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

En general, las reacciones adversas notificadas en los ensayos de colitis ulcerosa en pediatría (C0168T72) y en los estudios de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2) fueron generalmente coincidentes. En C0168T72, las reacciones adversas más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior, faringitis, dolor abdominal, fiebre y cefalea. La reacción adversa más frecuente fue empeoramiento de la colitis ulcerosa, cuya incidencia fue mayor en pacientes con un régimen de administración de cada 12 semanas frente al régimen de administración de cada 8 semanas.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En total, 8 (13,3 %) de 60 pacientes tratados experimentaron una o más reacciones a la perfusión, con

4 de 22 (18,2 %) del grupo de tratamiento de cada 8 semanas y 3 de 23 (13,0 %) del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. No se notificaron reacciones graves a la perfusión.

Todas las reacciones a la perfusión fueron de intensidad leve o moderada.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos frente a infliximab en 4 (7,7 %) pacientes hasta la semana 54.

Infecciones

Se notificaron reacciones en 31 (51,7 %) de 60 pacientes tratados en C0168T72 y 22 (36,7 %) requirieron tratamiento antimicrobiano oral o parenteral. El porcentaje de pacientes con infecciones en C0168T72 fue similar al estudio (REACH) de la enfermedad de Crohn en pediatría pero mayor que el porcentaje en los estudios de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2). La incidencia general de infecciones en C0168T72 fue 13/22 (59 %) en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas y 14/23 (60,9 %) en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. Las infecciones del sistema respiratorio notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior (7/60 [12 %]) y faringitis (5/60 [8 %]). Se notificaron infecciones graves en 12 % (7/60) de todos los pacientes tratados.

En este estudio, hubo más pacientes en el grupo de edad entre 12 y 17 años que en el grupo de edad entre 6 y 11 años (45/60 [75,0 %]) frente a 15/60 [25,0 %]). Siendo el número de pacientes en cada subgrupo demasiado pequeño para sacar cualquier conclusión definitiva sobre el efecto de la edad en los acontecimientos de seguridad, hubo un porcentaje mayor de pacientes con

CV MD

JANSSEN-CILANTHUS S.A.
FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA

5722



acontecimientos adversos graves e interrupción del tratamiento debido a acontecimientos adversos en el grupo de edad menor que en el grupo de edad mayor. Si bien el porcentaje de pacientes con infecciones fue también mayor en el grupo de edad menor, en el caso de las infecciones graves, el porcentaje fue similar en los dos grupos de edad. En general, los porcentajes de acontecimientos adversos y reacciones a la perfusión fueron similares en los grupos de edad entre 6 y 11 y entre 12 y 17 años.

Experiencia postcomercialización

Las reacciones adversas graves y espontáneas de la fase de postcomercialización con infliximab en la población pediátrica han incluido neoplasias, incluidos linfomas de células T hepatoesplénicas, alteraciones pasajeras en las enzimas hepáticas, síndromes pseudolupoides y positividad de anticuerpos (ver *Precauciones y Advertencias y Reacciones Adversas*).

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En los ensayos clínicos de artritis reumatoidea, la incidencia de infecciones graves fue mayor en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab y metotrexato (11,3 %) que en los pacientes menores de 65 años de edad (4,6 %). En los pacientes tratados con metotrexato sólo, la incidencia de infecciones graves fue del 5,2 % en pacientes mayores de 65 años frente al 2,7 % en pacientes menores de 65 años (ver sección 4.4).

SOBREDOSIS:

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247;

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

No se han notificado casos de sobredosis. Se han administrado dosis únicas de hasta 20 mg/kg sin observarse efectos tóxicos

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 1 frasco ampolla con polvo liofilizado para reconstituir, para una sola inyección intravenosa.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C . No congelar. Este producto no contiene conservantes.

Ch NB


JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.946.

Importado por: Janssen Cilag Farmaceutica S.A., Mendoza 1259, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Elaborado por: Cilag LTD, Hochstrasse 201, CH-8205 Schaffhausen, Suiza

Fecha de última revisión:

Marca Registrada


JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. FLE. PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA

CR MB