



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-5044-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Junio de 2022

Referencia: 1-47-2002-000080-22-3

VISTO el EX-1-47-2002-000080-22-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GOBBI NOVAG S.A. solicita autorización de nuevos prospectos e Información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada REMSIMA/ INFLIXIMAB, autorizada por el Certificado N° 58.195.

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

Que como surge de la documentación aportada, se han satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a GOBBI NOVAG S.A. los nuevos prospectos e Información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada REMSIMA/ INFLIXIMAB, autorizada por el Certificado N° 58.195, que constan como documentos IF-2022-53027663-APN-DECBR#ANMAT; IF-2022-53027503-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.195, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-1-47-2002-000080-22-3

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.06.14 17:36:11 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.14 17:36:13 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

REMSIMA®

INFLIXIMAB 100 mg

Polvo concentrado para solución en infusión

Industria Coreana

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA:

Cada frasco ampolla de REMSIMA® contiene:

Infliximab	100 mg
Fosfato diácido de sodio monohidrato	2,2 mg
Fosfato ácido disódico dihidrato	6,1 mg
Sacarosa	500 mg
Polisorbato 80	0,5 mg

DESCRIPCIÓN:

Cada frasco ampolla de REMSIMA® contiene 100 mg de infliximab. REMSIMA® es un polvo liofilizado para inyección intravenosa que debe reconstituirse con 10 ml de agua estéril para inyección y posteriormente diluirse en solución fisiológica de cloruro de sodio 0,9 %.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), código ATC: L04AB02.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de membrana del TNF α pero no a la linfotoxina α (TNF β).

INDICACIONES:

Artritis reumatoidea

REMSIMA® en combinación con el metotrexato, se encuentra indicado para la reducción de signos y síntomas al igual que para la mejora en la función física en:

- pacientes adultos con enfermedad activa cuando los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo el metotrexato, han sido inadecuados.

- pacientes adultos con enfermedad severa, activa y progresiva, no tratada anteriormente con el metotrexato u otros FAMES.

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

Enfermedad de Crohn en adultos

REMSIMA[®] se encuentra indicado para:

- tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso completo y adecuado de terapia con un corticosteroide y/o inmunosupresor; o quienes sean intolerantes o tengan contraindicaciones médicas para tales terapias.
- tratamiento de la enfermedad de Crohn activa y fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso completo y adecuado de terapia con el tratamiento convencional (incluyendo antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora).

Enfermedad de Crohn pediátrica

REMSIMA[®] se encuentra indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave en niños y adolescentes con edad comprendida entre 6 a 17 años que no han respondido a la terapia convencional incluyendo un corticosteroide, un inmunomodulador y terapia de nutrición primaria; o quienes sean intolerantes o tengan contraindicaciones para tales terapias. El infliximab ha sido estudiado solo en combinación con la terapia inmunosupresora convencional.

Colitis ulcerosa

REMSIMA[®] se encuentra indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada a grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.

Colitis ulcerosa pediátrica

REMSIMA[®] se encuentra indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa grave en niños y adolescentes con edades de 6 a 17 años que han tenido una respuesta inadecuada a la

terapia convencional incluyendo corticosteroides y 6-MP o AZA, o quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.

Espondilitis anquilosante

REMSIMA[®] se encuentra indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional.

Artritis psoriásica

REMSIMA[®] se encuentra indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia FAME anterior ha sido inadecuada.

REMSIMA[®] debe ser administrado

- en combinación con el metotrexato
- o como monoterapia en pacientes que muestren intolerancia al metotrexato o para quienes el metotrexato se encuentre contraindicado.

Psoriasis

REMSIMA[®] se encuentra indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en pacientes adultos que no respondieron, o que tienen una contraindicación, o que son intolerantes a la terapia sistémica incluyendo la ciclosporina, metotrexato o PUVA.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas:

Mecanismo de acción: El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que se une con alta afinidad a las formas solubles y trans-membrana del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), pero no a la linfotoxina α (TNF β).

Infliximab inhibe la actividad funcional de TNF α en una gran variedad de bioensayos *in vitro*. Infliximab previno la enfermedad en ratones transgénicos que desarrollan poliartritis como resultado de la expresión constitutiva del TNF α humano y cuando se administra después del inicio 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 correlacionadas con elevada actividad de la enfermedad. En la 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, quimiotaxis y la degradación del tejido. Después del tratamiento con infliximab, los pacientes mostraron una disminución de los niveles séricos de interleucina 6 (IL- 6) y de la proteína C- reactiva (CRP) y un aumento de los niveles de hemoglobina en los pacientes con artritis reumatoide que tenían previamente niveles bajos de hemoglobina, en comparación con los valores basales . Los linfocitos de sangre periférica no mostraron una disminución significativa en el número o en las respuestas proliferativas a la estimulación mitogénica *in vitro* en comparación con las células de los pacientes no tratados. En los pacientes con psoriasis, el tratamiento con Infliximab produjo una disminución en la inflamación epidérmica y la normalización de la diferenciación queratinocítica en las placas psoriásicas.

En la artritis psoriásica, el tratamiento a corto plazo con infliximab redujo el número de células T y los vasos sanguíneos en la membrana sinovial y la piel psoriásica.

La evaluación histológica de las biopsias de colon, obtenidas antes y cuatro semanas después de la administración de Infliximab, reveló una reducción sustancial de TNF α detectable. El tratamiento con Infliximab de pacientes con enfermedad de Crohn también se asoció con una reducción sustancial del marcador inflamatorio sérico normalmente elevado en la PCR. Los recuentos de leucocitos de la sangre periférica fueron mínimamente afectados en pacientes tratados con Infliximab, aunque los cambios en los linfocitos, monocitos y neutrófilos reflejaron desplazamientos hacia valores normales. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes tratados con Infliximab mostraron que no ha disminuido la capacidad de respuesta proliferativa a estímulos en comparación con pacientes no tratados, y no se observaron cambios sustanciales en la producción de citocinas por PBMC estimuladas tras el tratamiento con infliximab. El Análisis de las 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 . Otros estudios histológicos adicionales proporcionaron evidencia que el tratamiento con Infliximab reduce la infiltración de células inflamatorias en las áreas afectadas del intestino y la presencia de marcadores de inflamación en estos sitios. Los estudios endoscópicos de la mucosa intestinal han demostrado evidencia de curación de la mucosa en los pacientes tratados con Infliximab.

Farmacocinética:

Infusiones intravenosas únicas de 1, 3, 5, 10 o 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 el estado estacionario (V_d mediana de 3 a 4,1 litros) fue independiente de la dosis administrada e indica que la droga se distribuye predominantemente en el compartimiento vascular. No se observó una farmacocinética dependiente del tiempo. Las vías de eliminación de Infliximab no han sido caracterizadas. No se detectó infliximab inalterado en orina. No se observaron diferencias importantes en lo que respecta al aclaramiento o al volumen de distribución de la droga en los subgrupos de pacientes definidos por edad o por peso en pacientes con artritis reumatoidea. No se ha estudiado la farmacocinética de infliximab en pacientes de edad avanzada. No se han realizado ensayos en pacientes con enfermedad hepática o renal.

A las dosis únicas de 3, 5 y 10 mg/kg, los valores farmacocinéticos medios de C_{max} fueron de 77, 118 y 277 microgramos/ml respectivamente. La vida media de eliminación para estas dosis osciló de 8 a 9,5 días. En la mayoría de los pacientes, pudo detectarse Infliximab en el suero durante por lo menos 8 semanas después de una única infusión de 5 mg/kg para la enfermedad de Crohn y la dosis de mantenimiento para artritis reumatoidea de 3 mg / kg cada 8 semanas.

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

Población pediátrica

El análisis farmacocinético de la población de acuerdo a los datos obtenidos de pacientes con colitis ulcerosa (N = 60), enfermedad de Crohn (N = 112), artritis reumatoidea 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 al infliximab fue dependiente del peso corporal de forma no lineal. Tras la administración de 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas, la mediana pronosticada de la exposición al infliximab en estado estacionario (área bajo la curva de concentración-tiempo en estado

estacionario, AUC_{ss}) en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años fue aproximadamente un 20 % inferior que la mediana pronosticada de la exposición al medicamento en estado estacionario en adultos. Se pronosticó que la mediana de la AUC_{ss} en pacientes pediátricos de 2 años a menos de 6 años sería aproximadamente un 40 % inferior que en adultos, aunque el número de pacientes que respaldan esta estimación es limitado.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento con REMSIMA[®] tiene que ser iniciado y supervisado por médicos calificados con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoidea, enfermedades intestinales inflamatorias, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis. REMSIMA[®] debe ser administrado intravenosamente. Las infusiones de REMSIMA[®] deben ser administradas por profesionales del cuidado de la salud calificados y entrenados para detectar cualquier problema relacionado con la infusión. A los pacientes tratados con REMSIMA[®] se les debe entregar el prospecto para pacientes y la tarjeta de recordatorio para el paciente.

Durante el tratamiento con REMSIMA[®], se deben optimizar otras terapias concomitantes, por ejemplo corticosteroides e inmunosupresores.

Posología:

Adultos (≥18 años de edad)

Artritis reumatoidea:

3 mg/kg administrados como una infusión intravenosa seguido de dosis de infusión de 3 mg/kg en las semanas 2 y 6 después de la primera infusión, luego cada 8 semanas.

REMSIMA[®] tiene que ser administrado concomitantemente con el metotrexato.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica es alcanzada usualmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente tiene una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este período, se debe considerar el incremento de la dosis paso a paso en aproximadamente 1.5 mg/kg, hasta un máximo de 7.5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg con una frecuencia de cada 4 semanas. Si se alcanza la respuesta adecuada, los pacientes deben continuar con la dosis seleccionada o frecuencia de dosis. La terapia continua debe ser reconsiderada cuidadosamente en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento o después del ajuste de la dosis.

Enfermedad de Crohn activa de moderada a grave:

5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa seguida de una infusión adicional de 5 mg/kg dos semanas después de la primera infusión. Si el paciente no responde después de 2 dosis, no se debe administrar tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican el tratamiento posterior con infliximab en pacientes que no responden dentro de las 6 semanas de la infusión inicial.

En los pacientes respondedores, las estrategias alternativas para el tratamiento continuo son:

- Mantenimiento: infusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguido de infusiones cada 8 semanas
- Re-administración: infusión de 5 mg/kg si los signos y síntomas de la enfermedad se repiten (ver 'Re-administración' a continuación y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados en pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron respuesta indican que algunos pacientes pueden recuperar respuesta con un aumento de dosis (Ver propiedades farmacodinámicas) . La terapia continua debe ser considerada cuidadosamente en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de la dosis.

Enfermedad de Crohn activa, fistulizante:

5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa seguida de infusiones adicionales de 5 mg/kg en la semana 2 y 6 después de la primera infusión. Si un paciente no responde después de 3 dosis, no se debe administrar tratamiento adicional con infliximab.

En pacientes respondedores, las estrategias alternativas para el tratamiento continuo son:

- Mantenimiento: infusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas
- Re-administración: infusión de 5 mg/kg si los signos y síntomas de la enfermedad se repiten seguido de infusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas (ver 'Re-administración' a continuación y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados en pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron respuesta indican que algunos pacientes pueden recuperar respuesta con un aumento de dosis (Ver propiedades farmacodinámicas). La terapia continua debe ser reconsiderada cuidadosamente en pacientes que no muestran evidencia del beneficio terapéutico después del ajuste de la dosis.

En la enfermedad de Crohn, es limitada la experiencia con la re-administración si los signos y síntomas de la enfermedad se repiten y se carece de datos comparativos sobre el beneficio/riesgo de las estrategias alternativas para el tratamiento continuado.

Colitis ulcerosa:

5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa seguida de dosis de infusión adicionales de 5 mg/kg en las semanas 2 y 6 después de la primera infusión, luego cada 8 semanas.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica es alcanzada usualmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, es decir tres dosis. La terapia continua debe ser reconsiderada cuidadosamente en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

Espondilitis anquilosante:

5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa seguida de dosis de infusión adicionales de 5 mg/kg en las semanas 2 y 6 después de la primera dosis, luego cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde en 6 semanas (es decir, después de 2 dosis), no se debe administrar tratamiento adicional con infliximab.

Artritis psoriásica:

5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa seguida de dosis de infusión adicionales de 5 mg/kg en las semanas 2 y 6 después de la primera infusión, luego cada 8 semanas.

Psoriasis:

5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa seguida de dosis de infusión adicionales de 5 mg/kg en las semanas 2 y 6 después de la primera infusión, luego cada 8 semanas. Si un paciente no muestra respuesta después de 14 semanas (es decir, después de 4 dosis), no se debe administrar tratamiento adicional con infliximab.

Re-administración para la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoidea:

Si los signos y síntomas de la enfermedad se repiten, el infliximab puede ser re-administrado dentro de 16 semanas luego de la última infusión. En estudios clínicos, las reacciones de hipersensibilidad retardadas no han sido comunes y han ocurrido después de

intervalos libres de infliximab de menos de 1 año. La seguridad y eficacia de la re-administración después de un intervalo libre de infliximab de más de 16 semanas no han sido establecidas. Esto aplica para los pacientes con enfermedad de Crohn y pacientes con artritis reumatoidea.

Re-administración para la colitis ulcerosa:

La seguridad y eficacia de la re-administración, diferente a cada 8 semanas, no ha sido establecida.

Re-administración para la espondilitis anquilosante:

La seguridad y eficacia de la re-administración, diferente a cada 6 a 8 semanas, no ha sido establecida.

Re-administración para la artritis psoriásica:

La seguridad y eficacia de la re-administración, diferente a cada 8 semanas, no ha sido establecida.

Re-administración para la psoriasis:

La experiencia limitada con la re administración con una sola dosis de infliximab en la psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, indica eficacia reducida y una incidencia más alta de reacciones leves a moderadas con la infusión cuando es comparada 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 cada 8 semanas (Ver Reacciones adversas).

Re-administración para todas las indicaciones:

En caso que la terapia de mantenimiento sea interrumpida y exista la necesidad de reiniciar el tratamiento, no se recomienda el uso de un régimen de re administración. En esta situación, REMSIMA[®] debe ser reiniciado como dosis única seguido de las recomendaciones de dosis de mantenimiento descritas anteriormente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad):

No se han conducido estudios específicos de REMSIMA[®] en pacientes ancianos. No se observaron diferencias mayores relacionadas con la edad en la eliminación o volumen de distribución en estudios clínicos. No se requiere ajuste de dosis. (Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas)

Trastorno de la función renal y/o hepática:

REMSIMA[®] no ha sido estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden realizar recomendaciones de dosis. (Ver propiedades farmacocinéticas).

Población pediátrica:

Enfermedad de Crohn (6 a 17 años de edad):

5 mg/kg administrado como una infusión intravenosa seguido de dosis de infusión adicionales de 5 mg/kg en las semanas 2 y 6 después de la primera infusión, luego cada 8 semanas. Los datos disponibles no justifican el tratamiento posterior con infliximab en niños y adolescentes que no respondan 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 podría ser suficiente un intervalo de dosificación más largo. Los pacientes a los cuales se les ha reducido el intervalo de dosis a menos de 8 semanas podrían encontrarse en un riesgo mayor para reacciones adversas. La terapia continua con un intervalo reducido debe ser considerada cuidadosamente en aquellos pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico adicional después de un cambio en el intervalo de dosificación.

La seguridad y eficacia de REMSIMA[®] no ha sido estudiada en niños con enfermedad de Crohn con edad inferior a 6 años. Actualmente se encuentran disponibles algunos datos farmacocinéticos pero no se puede realizar ninguna recomendación sobre una posología en niños menores de 6 años.

Colitis ulcerosa (6 a 17 años de edad):

5 mg/kg administrado como una infusión intravenosa seguida de dosis de infusión adicionales de 5 mg/kg en las semanas 2 y 6 después de la primera infusión, luego cada 8 semanas. (Ver propiedades farmacodinámicas).

La seguridad y eficacia de REMSIMA[®] no ha sido estudiada en niños con colitis ulcerosa con edad inferior a 6 años. Actualmente se encuentran disponibles algunos datos

farmacocinéticos pero no se puede realizar ninguna recomendación sobre una posología en niños menores de 6 años.

Psoriasis:

La seguridad y eficacia de REMSIMA® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad en la indicación para la psoriasis no han sido establecidas. Actualmente se encuentran disponibles algunos datos farmacocinéticos pero no se puede realizar ninguna recomendación posológica.

Artritis idiopática, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante juveniles:

La seguridad y eficacia de REMSIMA® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad en las indicaciones para artritis idiopática, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante juveniles no han sido establecidas. Actualmente se encuentran disponibles algunos datos farmacocinéticos pero no se puede realizar ninguna recomendación posológica.

Artritis reumatoidea juvenil:

La seguridad y eficacia de REMSIMA® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad en la indicación para artritis reumatoidea juvenil no han sido establecidas. Actualmente se encuentran disponibles algunos datos farmacocinéticos pero no se puede realizar ninguna recomendación posológica.

Forma de administración: REMSIMA® debe ser administrado por vía intravenosa durante un período de 2 horas. Todos los pacientes a los cuales se les administró REMSIMA® tienen que ser observados durante al menos 1-2 horas post-infusión para determinar reacciones agudas relacionadas con la infusión. El equipo de emergencia, como por ejemplo adrenalina, antihistaminas, corticosteroides y una vía respiratoria artificial, tiene que encontrarse disponible. Los pacientes pueden ser pre-tratados con, por ejemplo, una antihistamina, hidrocortisona y/o paracetamol y la tasa de infusión puede ser enlentecida con la finalidad de disminuir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión, especialmente si las reacciones relacionadas con la infusión han ocurrido anteriormente.

Infusiones reducidas entre las indicaciones para adultos

En pacientes adultos seleccionados cuidadosamente que han tolerado al menos 3 infusiones iniciales de 2 horas de REMSIMA[®] (fase de inducción) y que se encuentran recibiendo terapia de mantenimiento, podría considerarse la administración de infusiones subsecuentes durante un período de no menos de 1 hora. Si ocurre una reacción a la infusión en asociación con una infusión reducida, puede considerarse una tasa de infusión más lenta para futuras infusiones si el tratamiento tiene que ser continuado. No han sido estudiadas infusiones reducidas a dosis > 6 mg/kg. (Ver reacciones adversas).

Instrucciones de preparación:

- Calcular la dosis de REMSIMA[®] y el volumen total de disolvente necesarios para la administración. Cada frasco ampolla de REMSIMA[®] contiene 100 mg de infliximab.
- Reconstituir cada frasco ampolla de REMSIMA[®] con 10 ml de Agua para inyección en condiciones asépticas utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o menor. Es preciso retirar la tapa del frasco ampolla y limpiar la parte superior con algodón empapado en alcohol al 70 %. Luego quitar el precinto. Posteriormente, insertar la aguja de la jeringa en el frasco ampolla en el centro del tapón de goma y dirigir el agua para inyección hacia la pared de vidrio del vial. La solución debe removerse con suavidad girando del vial para disolver el polvo. Debe evitarse la agitación prolongada o vigorosa. EL VIAL NO DEBE AGITARSE. Es posible que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. La solución reconstituida debe reposar durante 5 minutos. La solución es de incolora a amarillo claro y opalescente. En la solución pueden aparecer unas pocas partículas finas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. La solución no debe utilizarse si presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas.. Después de la reconstitución, cada mililitro de solución contiene 10 mg de infliximab.
- Diluir el volumen total de la solución reconstituida de REMSIMA[®] con Solución fisiológica de Cloruro de Sodio al 0,9 % p/v para Inyección, hasta completar un volumen final de 250 ml. Para ello, retire previamente del frasco o bolsa de 250 ml de Solución de Cloruro de Sodio al 0,9 % p/v para Inyección, un volumen igual al volumen total de la solución de REMSIMA[®] reconstituida a incorporar y agregue lentamente el volumen total de la solución de REMSIMA[®] reconstituida al frasco o bolsa de infusión de 250 ml. Mezclar suavemente.

- La solución diluida debe administrarse en un periodo no inferior a las 2 horas (a no más de 2 ml/min), utilizando un juego de infusión equipado con un filtro interno estéril, apirogeno, de baja unión a las proteínas (tamaño del poro de 1,2 µm o inferior). Se recomienda que la administración de la solución para infusión de REMSIMA[®] se inicie tan pronto como sea posible, y dentro de las 3 horas de su reconstitución y dilución. Si la reconstitución y dilución se llevan a cabo en condiciones estrictamente asépticas, la solución para infusión de REMSIMA[®] puede utilizarse dentro de las 24 horas, si se conserva a una temperatura entre 2 °C y 8 °C. No almacene porciones no utilizadas de la solución de infusión para volver a utilizar.
- No se efectuaron estudios de compatibilidad para evaluar la coadministración de REMSIMA[®] con otros agentes. REMSIMA[®] no debe infundirse concomitantemente con otros medicamentos en la misma línea intravenosa.
- Los productos farmacológicos parenterales deben ser inspeccionados visualmente antes de su administración, para detectar materia en partículas o decoloración. Si se observan partículas opacas, decoloración o material extraño, la solución no debe utilizarse.
- Descartar cualquier remanente de la solución que no se haya utilizado.

CONTRAINDICACIONES:

REMSIMA[®] no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula o a las proteínas murinas.

REMSIMA[®] está contraindicado en pacientes con infecciones severas, tales como tuberculosis, sepsis, abscesos e infecciones oportunistas.

REMSIMA[®] está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa (NYHA, clase III / IV). (Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:

Reacciones e hipersensibilidad a la infusión:

El infliximab ha sido asociado con reacciones agudas relacionadas con la infusión, incluyendo shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad retardadas. (Ver reacciones adversas).

Las reacciones agudas a la infusión, incluyendo reacciones anafilácticas, pueden desarrollarse durante (dentro de segundos) o dentro de unas pocas horas seguidas de la infusión. Si ocurren reacciones agudas a la infusión, la infusión tiene que ser interrumpida inmediatamente. El equipo de emergencia, como por ejemplo adrenalina, antihistaminas, corticosteroides y vía respiratoria artificial, tiene que encontrarse disponible. Los pacientes pueden ser pre-tratados con, por ejemplo, una antihistamina, hidrocortisona y/o paracetamol, para evitar los efectos leves y transitorios.

Los anticuerpos al infliximab podrían desarrollarse y han sido asociados con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la infusión. Una baja proporción de las reacciones a la infusión fueron las reacciones alérgicas graves. También ha sido observada una asociación entre el desarrollo de anticuerpos con el infliximab y duración reducida de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores ha sido asociada con una incidencia inferior de anticuerpos al infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la infusión. El efecto de la terapia concomitante con inmunomoduladores fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes a los cuales se les administró terapia de mantenimiento. Los pacientes que discontinúan los inmunosupresores antes o durante el tratamiento con infliximab se encuentran en un riesgo mayor de desarrollo de estos anticuerpos. Los anticuerpos al infliximab no pueden siempre ser detectados en las muestras de suero. Si ocurren reacciones serias, se tiene que administrar el tratamiento sintomático y no se deben administrar infusiones de REMSIMA[®] posteriores. (Ver reacciones adversas).

En estudios clínicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad retardadas. Los datos disponibles indican un aumento en el riesgo de hipersensibilidad retardada con aumento en el intervalo libre de REMSIMA[®]. Se le debe aconsejar a los pacientes que busquen orientación médica inmediata si experimentan cualquier evento adverso posterior (ver reacciones adversas). Si los pacientes son re-tratados después de un período prolongado, los mismos tienen que ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de hipersensibilidad retardada.

Infecciones: Los pacientes tienen que ser monitoreados de cerca para detectar infecciones incluyendo tuberculosis antes, durante y después del tratamiento con REMSIMA[®]. Debido

a que la eliminación del infliximab podría tomar hasta 6 meses, el monitoreo debe ser continuado a lo largo de este período. El tratamiento posterior con REMSIMA[®] no debe ser administrado si un paciente desarrolla una infección seria o sepsis.

Se debe tener precaución al momento de considerar el uso de REMSIMA[®] en pacientes con infección crónica o una historia de infecciones recurrentes, incluyendo terapia concomitante con inmunosupresores. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten la exposición a factores de riesgo potenciales para contraer infecciones según sea apropiado.

El factor alfa de necrosis tumoral (TNF α) media la inflamación y modula las respuestas inmunológicas celulares. Los datos experimentales muestran que el TNF α es esencial para la eliminación de las infecciones intracelulares. La experiencia clínica muestra que la defensa del huésped contra la infección se encuentra comprometida en algunos pacientes tratados con infliximab.

Se debe notar que la supresión del TNF α puede enmascarar síntomas de la infección como por ejemplo fiebre. El reconocimiento temprano de presentaciones clínicas atípicas de infecciones serias y de presentación clínica típica de infecciones raras e inusuales, es importante con la finalidad de minimizar los retrasos en el diagnóstico y el tratamiento.

Los pacientes que toman bloqueadores-TNF son más susceptibles a infecciones serias.

La tuberculosis, infecciones bacterianas, incluyendo sepsis y neumonía, infecciones invasivas micóticas y otras infecciones oportunistas, han sido observadas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han sido fatales; las infecciones oportunistas reportadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad de > 5 % incluyen neumocistosis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

Los pacientes que desarrollan una nueva infección mientras son sometidos al tratamiento con REMSIMA[®], deben ser monitoreados de cerca y sometidos a una evaluación diagnóstica completa. La administración de REMSIMA[®] debe ser discontinuada si un paciente desarrolla una nueva infección seria o sepsis, y se debe iniciar una terapia antimicrobiana y antimicótica apropiada hasta que la infección sea controlada.

Tuberculosis: Han existido reportes de tuberculosis activa en pacientes que reciben infliximab. Se debe notar que en la mayoría de estos reportes la tuberculosis fue extrapulmonaria, presentándose como una enfermedad local o diseminada.

Antes del inicio del tratamiento con REMSIMA[®], todos los pacientes tienen que ser evaluados para detectar tuberculosis activa e inactiva ('latente'). Esta evaluación debe incluir una historia médica detallada con historia personal de tuberculosis o posible

contacto anterior con tuberculosis y terapia inmunosupresora anterior y/o actual. Las pruebas de monitoreo apropiadas, es decir, prueba cutánea de tuberculina y rayos-X pectoral, deben ser realizadas en todos los pacientes (podrían aplicar recomendaciones locales). Se recomienda que la conducción de estas pruebas sea registrada en la tarjeta de Alerta del paciente. Se recuerda a los médicos que prescriben el medicamento el riesgo de resultados falsos de prueba cutánea de tuberculina negativa, especialmente en pacientes que se encuentran enfermos severamente e inmunocomprometidos. Si es diagnosticada la tuberculosis activa, la terapia de REMSIMA® no debe ser iniciada. (Ver contraindicaciones).

Si se sospecha la tuberculosis latente, se debe consultar a un experto en el tratamiento de la tuberculosis. En todas las situaciones descritas a continuación, el balance de riesgo/beneficio de la terapia con REMSIMA® debe ser considerado muy cuidadosamente.

Si se diagnostica la tuberculosis inactiva ('latente'), el tratamiento para la tuberculosis latente tiene que ser iniciado con terapia antituberculosis antes del inicio del tratamiento con REMSIMA® y de acuerdo con las recomendaciones locales.

En pacientes que tienen varios o importantes factores de riesgo para la tuberculosis y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente, se debe considerar la terapia antituberculosis antes del inicio del tratamiento con REMSIMA®.

El uso de la terapia anti-tuberculosis también debe considerarse antes del inicio del tratamiento con REMSIMA® en pacientes con una historia pasada de tuberculosis latente o activa en quienes un curso adecuado de tratamiento no puede ser confirmado.

Todos los pacientes deben ser informados acerca de la búsqueda de orientación médica si aparecen signos/síntomas que indiquen tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, fiebre de bajo grado) durante o después del tratamiento con REMSIMA®.

Infecciones micóticas invasivas: En pacientes tratados con REMSIMA®, se debe sospechar una infección micótica invasiva, como por ejemplo la aspergilosis, candidiasis, neumocitosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, si desarrollan una enfermedad sistémica seria y se debe consultar un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas a una fase temprana al momento de investigar a estos pacientes.

Las infecciones micóticas invasivas pueden presentarse como una enfermedad diseminada en lugar de localizada, y las pruebas de antígenos y anticuerpos podrían ser negativas en

algunos pacientes con infección activa. La terapia antimicótica empírica apropiada debe ser considerada al momento de realizar un estudio diagnóstico tomando en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica.

Para pacientes que han residido o viajado a regiones donde las infecciones micóticas invasivas como la histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, los beneficios y riesgos del tratamiento con REMSIMA[®] deben considerarse cuidadosamente antes del inicio de la terapia con este fármaco.

Enfermedad de Crohn fistulizante: Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fistulas supurativas agudas no deben iniciar la terapia con REMSIMA[®] hasta que sea excluida una fuente de posible infección, específicamente un absceso.

Reactivación de la hepatitis B (HBV): La reactivación de la hepatitis B ha ocurrido en pacientes que reciben un antagonista-TNF incluyendo el infliximab, para quienes son cargadores de este virus. Algunos casi han tenido un resultado fatal.

Los pacientes deben ser evaluados para detectar infección HBV antes del inicio del tratamiento con REMSIMA[®]. Para los pacientes que tienen prueba positiva para infección HBV, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los cargadores de HBV que requieren tratamiento con REMSIMA[®] deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de infección HBV activa a lo largo de la terapia y durante varios meses luego de la culminación de la terapia. Los datos adecuados de los pacientes en tratamiento que son cargadores de HBV con terapia anti-viral en conjunto con terapia antagonista-TNF para evitar la reactivación del HBV no se encuentran disponibles. En pacientes que desarrollan reactivación de HBV, REMSIMA[®] debe ser detenido y se debe iniciar una terapia anti-viral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Trastornos hepatobiliares: Se han observado muy raros casos de ictericia y hepatitis no infecciosa, algunos con rasgos de hepatitis autoinmune, en la experiencia post-comercialización del infliximab. Han ocurrido casos aislados de insuficiencia hepática resultante en el trasplante de hígado o muerte. Los pacientes con síntomas o signos de disfunción hepática deben ser evaluados para detectar evidencia de daño hepático. Si se desarrolla la ictericia y/o elevaciones del ALT > 5 veces el límite superior del normal,

REMSIMA[®] debe ser discontinuado, y se debe realizar una investigación exhaustiva de la alteración.

Administración concurrente de inhibidores TNF-alfa y anakinra: Se observaron infecciones serias y neutropenia en estudios clínicos con uso concurrente de anakinra y otro agente bloqueador-TNF α , etanercept, sin beneficio clínico agregado comparado con el etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la combinación de la terapia de etanercept y anakinra, también podrían resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra y otros agentes bloqueadores-TNF α . Por lo tanto, no se recomienda la combinación de REMSIMA[®] y anakinra.

Administración concurrente de inhibidores TNF-alfa y abatacept: En estudios clínicos, la administración concurrente de antagonistas TNF y abatacept ha sido asociada con un aumento en el riesgo de infecciones incluyendo infecciones serias comparadas con los antagonistas-TNF solos, sin aumento del beneficio clínico. No se recomienda la combinación de REMSIMA[®] y abatacept.

Administración concurrente con otra terapéutica biológica: Existe información insuficiente relacionada con el uso concomitante de infliximab con otra terapéutica biológica utilizada para tratar las mismas condiciones que el infliximab. El uso concomitante de infliximab con estos biológicos no se recomienda debido a la posibilidad de un aumento en el riesgo de infección y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Cambio entre FAMEs biológicos: Se debe tener cuidado y los pacientes deben continuar siendo monitoreados al momento de cambiar un biológico por otro, tomando en cuenta que la actividad biológica superpuesta podría aumentar posteriormente el riesgo de eventos adversos, incluyendo la infección.

Vacunas: No se encuentran disponibles datos sobre la respuesta a las vacunas con vacunas hepáticas o a la transmisión secundaria de infección por vacunas hepáticas en pacientes con terapia anti-TNF. Se recomienda que las vacunas hepáticas no sean administradas de forma concurrente. (Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Fertilidad, embarazo y lactancia).

Vacunas de microorganismos vivos/ agentes infecciosos terapéuticos

En pacientes que están recibiendo tratamiento 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 infliximab.

En lactantes expuestos al infliximab en el útero se ha notificado desenlace mortal, debido a la infección diseminada por Bacillus Calmette y Guérin (BCG), tras la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. Se recomienda un periodo de espera de al menos seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos al infliximab en el útero (Ver Fertilidad, embarazo y lactancia). 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 infliximab.

Procesos autoinmunes: La deficiencia relativa del TNF α causada por una terapia anti-TNF podría resultar en la iniciación de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas que indiquen un síndrome como el lupus luego del tratamiento con REMSIMA[®] y es positivo para anticuerpos contra ADN de doble cadena, no se debe administrar tratamiento posterior con REMSIMA[®] (ver Reacciones adversas).

Trastornos neurológicos: El uso de agentes bloqueadores del TNF, incluyendo el infliximab, ha sido asociado con casos de nuevo inicio o agudización de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple y los trastornos desmielinizantes periféricos, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con inicio pre-existente o reciente de trastornos desmielinizantes, los beneficios y riesgos del tratamiento anti-TNF deben ser considerado cuidadosamente antes del inicio de la terapia con REMSIMA[®]. La discontinuación de REMSIMA[®] debe ser considerada si estos trastornos se desarrollan.

Tumores y trastornos linfoproliferativos: En las porciones controladas de estudios clínicos de agentes bloqueadores-TNF, se han observado más casos de tumores incluyendo linfoma entre pacientes que reciben un bloqueador TNF comparado con los pacientes de

control. Durante los estudios clínicos del infliximab entre todas las indicaciones aprobadas, la incidencia del linfoma en los pacientes tratados con infliximab fue más alta que la esperada en la población general, pero la ocurrencia de linfoma fue rara. En el escenario de post-comercialización, los casos de leucemia han sido reportados en pacientes tratados con un antagonista-TNF. Existe un aumento en el riesgo basal de linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoidea con enfermedad inflamatoria de larga data altamente activa, lo cual complica la estimación del riesgo.

En un estudio clínico exploratorio que evalúa el uso del infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa (COPD, por sus siglas en inglés), fueron reportadas una mayor cantidad de tumores en los pacientes tratados con infliximab comparado con los pacientes de control. Todos los pacientes tuvieron un historial de tabaquismo importante. Se debe tener precaución en la consideración del tratamiento de pacientes con aumento de riesgo para tumores debido al alto tabaquismo.

Con el conocimiento actual, no se puede excluir el riesgo de desarrollo de linfomas u otros tumores en pacientes tratados con un agente bloqueador TNF. Se debe ejercer precaución al momento de considerar la terapia bloqueadora del TNF para pacientes con una historia de tumor o al momento de considerar el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan un tumor.

Se debe tener precaución en pacientes con psoriasis y una historia médica de terapia inmunosupresora extensiva o tratamiento PUVA prolongado.

Han sido reportados tumores, algunos fatales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con agentes bloqueadores del TNF (inicio de la terapia < 18 años de edad), incluyendo el infliximab en el escenario de post-comercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los demás casos representaron una variedad de diferentes tumores e incluyeron tumores raros asociados usualmente con la inmunosupresión. No se puede excluir un riesgo de desarrollo de tumores en pacientes tratados con bloqueadores del TNF.

Se han reportado raros casos de linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL) en pacientes tratados con agentes bloqueadores del TNF incluyendo el infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T tiene un curso de enfermedad muy agresivo y usualmente es fatal. Todos los casos de infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría fueron reportados en adolescentes o adultos jóvenes masculinos. Todos estos pacientes habían recibido tratamiento con AZA o 6-MP de forma concomitante con o inmediatamente antes del infliximab. El riesgo potencial con la

combinación de AZA o 6-MP y el infliximab debe ser considerado cuidadosamente. No se puede excluir un riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con REMSIMA®.

El melanoma y el carcinoma de las células de Merkel han sido reportados en pacientes tratados con la terapia bloqueadora del TNF, incluyendo el infliximab. Se recomienda la evaluación periódica de la piel, particularmente para pacientes con factores de riesgo de cáncer de piel.

Todos los pacientes con colitis ulcerosa que se encuentran en aumento de riesgo para la displasia o carcinoma del colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga data o colangitis esclerosante primaria), o quienes tuvieron una historia anterior de displasia o carcinoma del colon, deben ser monitoreados para detectar displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias según las recomendaciones locales. Con los datos actuales no se sabe si el tratamiento con el infliximab influencia el riesgo para el desarrollo de displasia o cáncer del colon.

Tomando en cuenta que no se ha establecido la posibilidad de aumento de riesgo de desarrollo de cáncer en pacientes con displasia diagnosticada recientemente tratados con infliximab, el riesgo y los beneficios a los pacientes individuales tienen que ser revisados cuidadosamente y se debe considerar la discontinuación de la terapia.

Insuficiencia cardíaca: REMSIMA® debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca suave (NYHA clase I/II). Los pacientes deben ser monitoreados de cerca y REMSIMA® no debe ser continuado en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de los ya existentes de la insuficiencia cardíaca. (Ver Contraindicaciones y Reacciones adversas).

Reacciones hematológicas: Han existido reportes de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que reciben bloqueadores-TNF, incluyendo el infliximab. A todos los pacientes se les debe aconsejar que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas que indiquen discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez). La discontinuación de la terapia de REMSIMA® debe ser considerada en pacientes con anomalías hematológicas importantes confirmadas.

Otros: Existe experiencia de seguridad limitada con el tratamiento de infliximab en pacientes que han sido sometidos a procedimientos quirúrgicos, incluyendo la artroplastia. La larga vida media del infliximab debe ser tomada en consideración si un procedimiento quirúrgico es planeado. Un paciente que requiera cirugía al momento de encontrarse con el tratamiento de REMSIMA[®] debe ser monitoreado de cerca para detectar infecciones y se deben tomar acciones apropiadas.

La falla en la respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn podría indicar la presencia de una estenosis fibrótica fija que puede requerir el tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles indican que el infliximab no empeora ni causa estenosis.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) : La incidencia de infecciones serias en pacientes tratados con infliximab de 65 años de edad y más, fue mayor que en aquellos menores de 65 años de edad. Algunos de estos pacientes tuvieron un resultado fatal. Se debe prestar atención particular en relación al riesgo de infecciones al momento de tratar a los pacientes ancianos. (Ver Reacciones adversas).

Población pediátrica: Infecciones: En estudios clínicos, las infecciones han sido reportadas en una proporción más alta de pacientes pediátricos comparado con los pacientes adultos.

Vacunaciones: Se recomienda que los pacientes pediátricos, si es posible, se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con los lineamientos de vacunación actuales, antes de iniciar la terapia con REMSIMA[®].

Tumores y trastornos linfoproliferativos: Los tumores, algunos fatales, han sido reportados en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con agentes bloqueadores del TNF (inicio de la terapia < 18 años de edad), incluyendo el infliximab en el escenario de post-comercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los demás casos representaron una variedad de diferentes tumores e incluyeron tumores raros usualmente asociados con la inmunosupresión. No se puede excluir un riesgo en el desarrollo de tumores en niños y adolescentes tratados con bloqueadores TNF.

Se han reportado raros casos de post- comercialización de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con agentes bloqueadores del TNF incluyendo el

infiximab. Este tipo raro de linfoma de células T tiene un curso agresivo de la enfermedad y es usualmente fatal. Todos los casos de infiximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría fueron reportados en adolescentes o adultos jóvenes masculinos. Todos estos pacientes habían recibido tratamiento con AZA o 6-MP de forma concomitante o inmediatamente antes del infiximab. El riesgo potencial con la combinación de AZA o 6-MP e infiximab debe ser considerado cuidadosamente. No se puede excluir un riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con REMSIMA[®].

EMBRAZO Y LACTANCIA:

Mujeres en edad fértil : Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticoncepción adecuada para evitar el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con REMSIMA[®].

Embarazo: El número moderado (aproximadamente 450) de embarazos recolectados prospectivamente expuestos al infiximab con resultados conocidos, incluyendo un número limitado (aproximadamente 230) expuestos durante el primer trimestre, no indica efectos no esperados sobre el resultado del embarazo. Debido a su inhibición de TNF α , el infiximab administrado durante el embarazo podría afectar las respuestas inmunes normales en el recién nacido. En un estudio de desarrollo de toxicidad conducido en ratones utilizando un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF α de los ratones, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad.

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

El infiximab cruza la placenta y ha sido detectado hasta 6 meses en el serum de infantes nacidos de mujeres tratadas con infiximab durante el embarazo. Consecuentemente, estos infantes podrían encontrarse en un aumento de riesgo de infección. La administración de vacunas hepáticas a los infantes expuestos al infiximab en el útero no se recomienda hasta 6 meses después de la última infusión de infiximab de la madre durante el embarazo. (Ver reacciones adversas).

Lactancia: Se desconoce si el infiximab es excretado en la leche humana o absorbido sistemáticamente después de la ingesta. Debido a que las inmunoglobulinas humanas son excretadas en la leche, las mujeres no pueden alimentar con leche materna al menos hasta 6 meses después del tratamiento con REMSIMA[®].

Fertilidad: Existen datos pre-clínicos insuficientes para extraer conclusiones sobre los efectos del infiximab sobre la fertilidad y la función reproductiva general.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Terapia co-prescrita / concomitante:

En pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, existen indicaciones donde el uso concomitante del metotrexato y otros inmunomoduladores reduce la formación de anticuerpos contra el infliximab e incrementa las concentraciones en el plasma del infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos debido a las limitaciones en los métodos utilizados para los análisis del serum del infliximab y anticuerpos contra el infliximab.

Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética del infliximab a una extensión relevante clínicamente.

No se recomienda la combinación de REMSIMA[®] con otra terapéutica biológica utilizada para tratar las mismas condiciones que REMSIMA[®], incluyendo anakinra y abatacept.

Se recomienda que las vacunas hepáticas no sean administradas concurrentemente con REMSIMA[®].

(Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos, la reacción adversa (RA) notificada 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 control. Las RA más graves asociadas con el uso de antagonistas del TNF notificadas con infliximab son reactivación del VHB, ICC (insuficiencia cardíaca congestiva), infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardada), reacciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico/síndrome tipo lupus, trastornos desmielinizantes, trastornos hepato biliares, linfoma, linfomas hepatoesplénico de células T (HSTCL), leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción tipo sarcoidosis, absceso intestinal o perianal (en la enfermedad de Crohn), y reacciones graves a la perfusión (ver advertencias y precauciones especiales de empleo).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las RA de acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos así como las notificadas durante la experiencia postcomercialización, algunas de ellas con desenlace mortal. En el sistema por órganos, 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 ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 1	
Reacciones adversas en los ensayos clínicos y a partir de la experiencia postcomercialización	
<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Muy frecuentes:	Infección vírica (por ejemplo influenza, infección por virus herpes).
Frecuentes:	Infecciones bacterianas (por ejemplo septicemia, celulitis, abscesos).
Poco frecuentes:	Tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo candidiasis, onicomicosis).
Raras:	Meningitis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasoras [neumocistiasis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomycosis, criptococosis, blastomycosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis], e infecciones víricas [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B.
Frecuencia no conocida:	Infección posvacunal (después de la exposición al infliximab en el útero)*.
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</i>	
Raras:	Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino.
Frecuencia no conocida:	Linfoma hepatoesplénico de células T (principalmente en varones adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel, Sarcoma de Kaposi.
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Frecuentes:	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía.
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis.
Raros:	Agranulocitosis (incluyendo lactantes expuestos a infliximab en el útero), púrpura trombocitopénica, pancitopenia trombótica, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	

Frecuentes:	Síntomas respiratorios alérgicos.
Poco frecuentes:	Reacción anafiláctica, síndrome tipo lupus enfermedad del suero o reacción tipo enfermedad del suero.
Raros:	Shock anafiláctico, vasculitis, reacción tipo sarcoidosis.
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes:	Depresión, insomnio.
Poco frecuentes:	Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo.
Raros:	Apatía.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes:	Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia.
Poco frecuentes:	Crisis convulsivas, neuropatías.
Raros:	Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad tipo esclerosis múltiple y neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal).
Frecuencia no conocida:	Accidentes cerebrovasculares asociados temporalmente a la cercanía de la perfusión.
<i>Trastornos oculares</i>	
Frecuentes:	Conjuntivitis.
Poco frecuentes:	Queratitis, edema periorbital, orzuelo.
Raros:	Endoftalmitis.
Frecuencia no conocida:	Pérdida visual transitoria producida durante o en las 2 horas después de la perfusión.
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Frecuentes:	Taquicardia, palpitación.
Poco frecuentes:	Insuficiencia cardíaca (nueva aparición o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia.
Raros:	Cianosis, derrame pericárdico.
Frecuencia no conocida:	Isquemia de miocardio/infarto de miocardio
<i>Trastornos vasculares</i>	
Frecuentes:	Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, rubefacción.
Poco frecuentes:	Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma.
Raros:	Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasmo.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Muy frecuentes:	Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis.
Frecuentes:	Infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis.
Poco frecuentes:	Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural.
Raros:	Enfermedad pulmonar intersticial (tal como enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis).

<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes:	Dolor abdominal, náusea.
Frecuentes:	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento.
Poco frecuentes:	Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Frecuentes:	Función hepática anormal, transaminasas elevadas.
Poco frecuentes:	Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis.
Raros:	Hepatitis autoinmune, ictericia.
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia hepática.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes:	Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, piel seca, dermatitis fúngica, eczema, alopecia.
Poco frecuentes:	Erupción ampollosa, seborrea, rosácea, papiloma de piel, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel.
Raros:	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, furunculosis, dermatosis bullosa linear mediada por IgA (LABD), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacciones liquenoides.
Frecuencia no conocida:	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Frecuentes:	Artralgias, mialgia, dolor de espalda.
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Frecuentes:	Infección del tracto urinario.
Poco frecuentes:	Pielonefritis.
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	
Poco frecuentes:	Vaginitis.
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Muy frecuentes:	Reacción relacionada con la perfusión, dolor.
Frecuentes:	Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en la zona de inyección, escalofríos, edema.
Poco frecuentes:	Alteración de la cicatrización.
Raros:	Lesión granulomatosa.
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Poco frecuentes:	Autoanticuerpos positivos.
Raras:	Factor del complemento anormal.

* incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG)

Informes posteriores a la comercialización:

Las reacciones adversas graves postcomercialización y espontáneas con infliximab en la población pediátrica han incluido neoplasias, entre ellas linfomas hepatoesplénicos de

células T, alteraciones pasajeras en las enzimas hepáticas, síndromes tipo lupus y autoanticuerpos positivos.

Otras poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

En los ensayos clínicos de artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves fue mayor en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab y metotrexato (11,3 %) que en aquellos menores de 65 años (4,6 %). En los pacientes tratados con metotrexato solo, la incidencia de infecciones graves fue del 5,2 % en pacientes mayores de 65 años en comparación al 2,7 % en pacientes menores de 65 años.

Reacciones asociadas a la infusión: En los estudios clínicos se definió una reacción asociada a la infusión como cualquier efecto adverso ocurrido durante la infusión o en el lapso de 1-2 horas después de administrada la misma. En los estudios clínicos, aproximadamente el 20 % de los pacientes tratados con infliximab experimentaron una reacción vinculada a la infusión en comparación con el 10 % de los pacientes tratados con placebo.

Aproximadamente el 3 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a reacciones a la infusión y todos los enfermos se recuperaron con o sin tratamiento médico.

Hipersensibilidad tardía: En un ensayo clínico en el que participaron 41 pacientes que fueron retratados con infliximab luego de un periodo de 2 a 4 años sin tratamiento con infliximab, 10 pacientes experimentaron reacciones adversas que se manifestaron 3 a 12 días después de la infusión.

En 6 de estos pacientes dichos efectos se consideraron graves. Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgia con fiebre y/o erupción. Algunos pacientes también presentaron prurito, edema facial, labial o de la mano, disfagia, urticaria, dolor de garganta y/o cefalea. Los datos clínicos no son adecuados para determinar si la ocurrencia de estas reacciones se debe a las formulaciones diferentes administradas a estos pacientes en el estudio. Los signos y síntomas de los pacientes mejoraron sustancialmente o se resolvieron sin tratamiento en todos los casos. Los datos disponibles sobre la incidencia de estos eventos después de intervalos libres de droga de 1 - 2 años son insuficientes. Estos eventos solo se han observado infrecuentemente en los ensayos clínicos y en las comunicaciones post-comercialización con intervalos de retratamiento de hasta 1 año. En un estudio de Fase

III en psoriasis, 1 % de los pacientes experimentaron artralgia, mialgia, fiebre y erupción cutánea tempranamente en el curso de tratamiento luego de las infusiones de infliximab.

Inmunogenicidad: Los pacientes que desarrollaron anticuerpos contra el infliximab presentaron mayores posibilidades (aproximadamente 2 - 3 veces) de desarrollar reacciones vinculadas a la infusión. El uso concomitante de agentes inmunosupresores parece reducir la frecuencia de reacciones vinculadas a la infusión. En los ensayos clínicos en los que se administraron dosis únicas y múltiples de infliximab, que variaron de 1 a 20 mg/kg, se detectaron anticuerpos contra el infliximab aproximadamente en el 14 % de los pacientes que recibieron cualquier tipo de terapia inmunosupresora y en aproximadamente el 24 % de los que no recibieron ningún tratamiento inmunosupresor. En los pacientes con artritis reumatoidea que recibieron los regímenes posológicos recomendados para la administración de dosis repetidas con metotrexato, alrededor del 8 % desarrollo anticuerpos al infliximab. En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, aproximadamente el 6 - 13 % desarrollo anticuerpos contra el infliximab. La incidencia de anticuerpos fue 2 - 3 veces mayor en los pacientes tratados episódicamente. Debido a dificultades metodológicas, un resultado negativo de la prueba no excluyó la presencia de anticuerpos al infliximab. Algunos pacientes que presentaron títulos elevados de anticuerpos al infliximab exhibieron evidencias de reducción de la eficacia. Aproximadamente el 28 % de los pacientes psoríasis tratados con un régimen de mantenimiento con infliximab sin la administración concomitante de inmunomoduladores, desarrollo anticuerpos al infliximab.

Infecciones: En los estudios clínicos se comunicaron infecciones en el 35 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 22 % de los que recibieron placebo. Se comunicaron infecciones graves, tales como neumonía, en el 5 % de los pacientes tratados con infliximab y en el 5 % de los tratados con placebo (Ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO*). En un estudio de Fase III en psoriasis, al cabo de 24 semanas de seguimiento 1 % de los pacientes psoríasis tratados con infliximab en comparación con 0 % de los pacientes tratados con placebo, desarrollaron infecciones graves.

Afecciones malignas y trastornos linfoproliferativos: En los ensayos clínicos con infliximab y durante el periodo de seguimiento prolongado de 4 años, que correspondió a

8800 pacientes año, se detectaron 8 casos de linfomas y 43 neoplasias de otro tipo en comparación con 9 neoplasias y 0 linfomas observados durante el seguimiento de los 1274 pacientes año tratados con placebo. La tasa global de enfermedades malignas en estos pacientes fue similar a la esperada para una población general equiparable en edad, sexo y raza. De Agosto de 1998 a Agosto de 2004 se comunicaron 1367 casos sospechosos de enfermedades malignas provenientes de los ensayos clínicos post-comercialización y registros (229 en pacientes con enfermedad de Crohn, 942 en pacientes con artritis reumatoidea y 196 en pacientes con otras indicaciones o con indicaciones desconocidas). Entre estos hubo 242 casos de linfoma. Durante este periodo, la exposición estimada es de 1.350.000 pacientes año (ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO, Tumores y trastornos linfoproliferativos*). En un ensayo clínico preliminar en pacientes con EPOC moderada a grave, que eran fumadores habituales o ex-fumadores, se comunicaron más neoplasias en los pacientes tratados con infliximab que en los pacientes del grupo control.

Insuficiencia cardíaca: En un estudio de Fase II destinado a evaluar la administración de infliximab en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) moderada a severa, se observó una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en los pacientes tratados con infliximab, especialmente en aquellos que recibieron la dosis más alta de 10 mg/kg. Existen comunicaciones posteriores a la comercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, con y sin factores precipitantes identificables, en pacientes que recibían tratamiento con infliximab. También ha habido raros casos de comunicaciones post-comercialización de insuficiencia cardíaca de aparición reciente, incluyendo insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años de edad.

Anticuerpos antinucleares (ANA) / Anticuerpos contra el ADN de doble cadena (anti-dsDNA): Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab en los ensayos clínicos, que presentaron determinaciones basales negativas de anticuerpos antinucleares (ANA), desarrollaron positividad para ANA durante el ensayo (en comparación con aproximadamente un quinto de los pacientes tratados con placebo). Se desarrollaron anticuerpos anti-dsDNA 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, 57 % de los pacientes tratados con infliximab permanecieron

positivos para anti-dsDNA. Los signos clínicos compatibles con un síndrome de tipo lupus se mantuvieron infrecuentes.

Eventos hepatobiliares: Durante la vigilancia post-comercialización se observaron muy raros casos de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en los pacientes tratados con infliximab (Ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO*). No se ha establecido una relación causal entre infliximab y estos eventos. En los ensayos clínicos, se observaron elevaciones leves o moderadas de TGP (ALT) y TGO (AST) en los pacientes que recibieron infliximab, sin progresión al daño hepático grave. Las elevaciones de las aminotransferasas (TGP más comúnmente que TGO), se detectaron en una mayor proporción de pacientes tratados con infliximab que en los controles, tanto cuando infliximab se administró solo, como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las anomalías en las aminotransferasas fueron transitorias; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentaron elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de TGP (ALT) y TGO (AST) permanecieron asintomáticos, y las anomalías disminuyeron o se resolvieron tanto con la continuación como con la interrupción de infliximab, o con la modificación de las medicaciones concomitantes. Se observaron elevaciones de TGP (ALT) ≥ 5 veces el límite superior normal en el 1 % de los pacientes que recibieron infliximab.

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con Enfermedad de Crohn:

En general, los eventos adversos observados en los pacientes pediátricos que recibieron infliximab fueron similares en frecuencia y tipo a los comunicados en los pacientes adultos con *enfermedad de Crohn*.

A continuación se discuten las diferencias con respecto a los adultos y otras consideraciones especiales.

Los siguientes eventos adversos se comunicaron más frecuentemente en 103 pacientes pediátricos con *enfermedad de Crohn*, a los que se administró aleatoriamente 5 mg/kg de infliximab durante 54 semanas, que en 385 pacientes adultos con enfermedad de Crohn que recibieron un régimen de tratamiento similar: anemia (10,7 %), presencia de sangre en las heces (9,7 %), leucopenia (8,7 %), ruboración (8,7 %), infección viral (7,8 %), neutropenia (6,8 %), fractura ósea (6,8 %), infección bacteriana (5,8 %) y reacción alérgica del tracto respiratorio (5,8 %). Se comunicaron infecciones en el 56,3 % de los pacientes pediátricos

randomizados en el estudio REACH, y en el 50,3 % de los pacientes adultos que recibieron 5 mg/kg de infliximab en el ensayo ACCENT 1. En REACH las infecciones fueron informadas más frecuentemente en los sujetos que recibieron infusiones cada 8 semanas en lugar de cada 12 semanas (73,6 % y 38,0 %, respectivamente), mientras que se reportaron infecciones graves en 3 sujetos del grupo de mantenimiento tratado con infusiones cada 8 semanas, y en 4 sujetos del grupo que recibió infusiones cada 12 semanas. Las infecciones más comúnmente comunicadas fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, mientras que la infección grave más comúnmente reportada fue el absceso. Se comunicó neumonía en 3 pacientes (2 en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas, y 1 en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas). Se reportó herpes zoster en 2 pacientes del grupo con tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas. En general, en el estudio REACH, 17,5 % de los pacientes randomizados experimentaron 1 o más reacciones a la infusión, con un 17 % y 18 % de pacientes en los grupos de mantenimiento cada 8 semanas y cada 12 semanas, respectivamente. No se observaron reacciones a la infusión severas, y 2 de los pacientes del estudio REACH presentaron reacciones anafilácticas consideradas no graves. Se desarrollaron anticuerpos al infliximab en 3 (2,9 %) pacientes pediátricos.

SOBREDOSIS:

En caso de sobredosis concurrir al centro asistencial más próximo.

Se han administrado dosis de hasta 20 mg/kg sin observarse efectos tóxicos directos. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente para detectar cualquier sintomatología de efectos adversos, e instituir inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

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

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel (011) 4941-6191/6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.

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

CONSERVACIÓN:

Conservar el frasco ampolla con polvo liofilizado a una temperatura entre 2°C y 8°C (en heladera). No congelar. Este producto no contiene conservantes.

Producto reconstituido y diluido: Mantener a una temperatura entre 2 a 8 °C

Período de vida útil en su envase primario reconstituido: 48 hs.

Período de vida útil en disolución para infusión de bolsa de Polietileno: 48 hs.

PRESENTACIONES:

El empaque primario utilizado para el producto terminado REMSIMA® es un frasco ampolla de vidrio de borosilicato tipo I de 20 ml tapado con tapón de goma de butilo de 20 mm y un sello de aluminio de 20 mm. El frasco ampolla de vidrio es empacado en cajas de cartón para ser almacenados a 2 - 8 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 58.195

Director Técnico: Martín C. Domínguez – Farmacéutico MN N° 15.020

Distribuido y comercializado en Argentina por:

GOBBI NOVAG S.A.

Fabián Onsari 486/498, Wilde,

Pcia de Buenos Aires. Argentina.

Elaborado en:

CELLTRION INC

13-6 Songdo-dong, Incheon,

Yeonsu-gu - República de Corea

GENSENTA ILAC SANAYI VE TICARET A.S.

Sanayi Caddesi N° 13, Yenibosna

Estambul – Turquía

Rev. 04 (MAY2021)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-2002-000080-22-3

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 35 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.27 12:03:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.27 12:03:49 -03:00

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

REMSIMA®
INFLIXIMAB 100 mg
Polvo Concentrado para Solución en Infusión

Industria Coreana

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico le entregará una Tarjeta de recordatorio para el paciente, que contiene información de Seguridad importante que necesita saber antes y durante su tratamiento con REMSIMA®.

Cuando empiece una nueva tarjeta, guarde esta tarjeta como referencia durante 4 meses tras su última dosis de REMSIMA®.

- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es REMSIMA® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar REMSIMA®
3. Cómo se le administrará REMSIMA®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de REMSIMA®
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es REMSIMA® y para qué se utiliza

REMSIMA® contiene un principio activo llamado infliximab. Infliximab es un anticuerpo monoclonal – un tipo de proteína que se une a un objetivo específico en el cuerpo llamado TNF (factor de necrosis tumoral) alfa.

REMSIMA® pertenece a un grupo de medicamentos denominados ‘bloqueantes del TNF’. Se usa en adultos para las siguientes enfermedades inflamatorias:

- Artritis reumatoidea.
- Artritis psoriásica.
- Espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew).
- Psoriasis.

REMSIMA® se utiliza también en adultos y niños a partir de 6 años de edad para:

- Enfermedad de Crohn

- Colitis ulcerosa.

REMSIMA® bloquea la acción de una proteína llamada ‘factor de necrosis tumoral alfa’ (TNF α). Esta proteína está involucrada en el proceso inflamatorio del organismo y su bloqueo puede reducir la inflamación en su organismo.

Artritis reumatoidea

La artritis reumatoidea es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones. Si tiene artritis reumatoidea activa se le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien a esos medicamentos, se le administrará REMSIMA® en combinación con otro medicamento llamado metotrexato para:

- Reducir los signos y síntomas de su enfermedad.
- Retrasar el daño en sus articulaciones.
- Mejorar su estado físico.

Artritis psoriásica

La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, generalmente acompañada de psoriasis. Si tiene artritis psoriásica activa se le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde suficientemente bien a estos medicamentos, se le administrará REMSIMA® para:

- Reducir los signos y síntomas de su enfermedad.
- Disminuir el daño en sus articulaciones.
- Mejorar su estado físico.

Espondilitis anquilosante (Enfermedad de Bechterew)

La espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria de la columna. Si tiene espondilitis anquilosante se le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde suficientemente bien a estos medicamentos, se le administrará REMSIMA® para:

- Reducir los signos y síntomas de su enfermedad.
- Mejorar su estado físico.

Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel. Si presenta psoriasis en placas moderada a grave, primero se le administrarán otros medicamentos u otros tratamientos como fototerapia. Si no responde suficientemente bien a estos medicamentos o tratamientos, se le administrará REMSIMA® para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino. Si tiene colitis ulcerosa se le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde suficientemente bien a estos medicamentos, se le administrará REMSIMA® para tratar su enfermedad.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del intestino. Si tiene enfermedad de Crohn, primero le administrarán otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien, se le administrará REMSIMA® para:

- Tratar la enfermedad de Crohn activa.
- Reducir el número de conductos anormales (fistulas) entre su intestino y su piel, que no hayan sido controladas por otros medicamentos o cirugía.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar REMSIMA®

No se le debería administrar REMSIMA® si:

- Es alérgico a infliximab (el principio activo de REMSIMA®) o a cualquiera de los demás componentes de REMSIMA® (incluidos en la sección 6).
- Es alérgico (hipersensible) a proteínas que provienen del ratón.
- Tiene tuberculosis (TB) u otra infección grave como neumonía o septicemia.
- Presenta fallo del funcionamiento del corazón (insuficiencia cardíaca) moderado o grave.

Si algo de lo anteriormente mencionado le ocurre a usted, no debería administrarse REMSIMA®. Si no está seguro, consulte con su médico antes de que le administren REMSIMA®.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que le administren REMSIMA® si:

Ha recibido antes tratamiento con cualquier medicamento que contenga infliximab

- Informe a su médico si ha recibido tratamiento con medicamentos que contienen infliximab en el pasado y ahora comienza de nuevo un tratamiento con REMSIMA®.
- Si ha interrumpido el tratamiento con infliximab más de 16 semanas, hay un mayor riesgo de reacciones alérgicas cuando inicie de nuevo el tratamiento.

Infecciones

- Informe a su médico si tiene una infección aunque sea muy leve, antes de que le administren REMSIMA®
- Informe a su médico si ha vivido o viajado a algún lugar dónde son frecuentes infecciones como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, antes de que le administren REMSIMA®. Estas infecciones están causadas por unos tipos específicos de hongos y pueden afectar a los pulmones o a otras partes de su organismo.
- Puede contraer una infección más fácilmente cuando está siendo tratado con REMSIMA®. Si es mayor de 65 años, tiene un mayor riesgo.
- Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos o bacterias, u otras infecciones oportunistas y septicemia, que en raras ocasiones, pueden poner en peligro la vida.

Informe a su médico inmediatamente si tiene signos de infección durante el tratamiento con REMSIMA®, como fiebre, tos, síntomas de tipo gripal, malestar general, enrojecimiento o sensación de calor en la piel, heridas o problemas dentales. Su médico puede suspender temporalmente el tratamiento con REMSIMA®.

Tuberculosis (TB)

- Es muy importante que informe a su médico si ha tenido alguna vez TB o si ha estado en contacto cercano con alguien que ha tenido o tiene TB.
- Su médico le hará una prueba para ver si tiene TB. Se han notificado casos de TB en pacientes tratados con infliximab, incluso en pacientes que han sido tratados con medicamentos para la TB. Su médico registrará los resultados de estas pruebas en su Tarjeta de Información para el paciente.
- Si su médico considera que está en riesgo de TB, deberá ser tratado con medicamentos para la TB antes de que le administren REMSIMA®.

Informe a su médico inmediatamente si nota síntomas de TB durante el tratamiento con REMSIMA®. Los síntomas son tos persistente, pérdida de peso, cansancio, fiebre, sudores nocturnos.

Virus de la hepatitis B (VHB)

- Informe a su médico si es portador o si tiene o ha tenido hepatitis B antes de que le administren REMSIMA®.
- Diga a su médico si piensa que puede tener riesgo de contraer el VHB.
- Su médico debe hacerle pruebas de VHB.
- El tratamiento con bloqueantes del TNF tales como REMSIMA® puede producir reactivación del virus de la hepatitis B en personas portadoras de este virus, que en algunos casos puede suponer una amenaza para la vida. Si experimenta reactivación de la hepatitis B es posible que su médico deba interrumpir su tratamiento, y puede darle medicamentos como terapia antiviral eficaz con tratamiento de apoyo.

Problemas cardíacos

- Informe a su médico si tiene algún problema del corazón, como un mal funcionamiento de carácter leve.
- Su médico querrá controlar estrechamente su función cardíaca.

Informe a su médico inmediatamente si nota nuevos síntomas o empeoramiento del mal funcionamiento del corazón durante el tratamiento con REMSIMA®. Los síntomas incluyen dificultad para respirar o hinchazón de los pies.

Cáncer y linfoma

- Informe a su médico si tiene o ha tenido linfoma (un tipo de cáncer de la sangre) o algún otro tipo de cáncer antes de que le administren REMSIMA®.
- Los pacientes con artritis reumatoidea del tipo más grave, que han tenido la enfermedad durante mucho tiempo, pueden tener mayor riesgo que la media de desarrollar linfoma.
- Los niños y adultos tratados con REMSIMA® pueden tener un riesgo mayor de desarrollar linfoma u otro tipo de cáncer.
- Algunos pacientes que han recibido bloqueantes del TNF, incluyendo infliximab han desarrollado un tipo raro de cáncer llamado linfoma de células T hepatoesplénico. De estos pacientes, la mayor parte fueron varones adolescentes o adultos jóvenes y la mayoría con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Este tipo de cáncer normalmente es mortal. Casi todos los pacientes habían recibido también medicamentos como azatioprina o 6-mercaptopurina, además de bloqueantes del TNF.
- Algunos pacientes tratados con infliximab han desarrollado algunos tipos de cáncer de piel. Informe a su médico si se producen cambios en la apariencia de la piel o crecimiento anormal de la piel durante o después del tratamiento.
- Algunas mujeres en tratamiento con infliximab para artritis reumatoidea han desarrollado cáncer de cuello uterino. A las mujeres tratadas con Remsima, incluso aquellas mayores de 60 años, su médico puede recomendarles controles regulares de cáncer de cuello de útero.

Enfermedad del pulmón o grandes fumadores

- Informe a su médico si tiene una enfermedad del pulmón llamada Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) o si es un gran fumador, antes de que le administren REMSIMA®
- Los pacientes con EPOC y pacientes que son grandes fumadores pueden tener mayor riesgo de desarrollar cáncer con el tratamiento con REMSIMA®

Enfermedad del sistema nervioso

Informe a su médico si tiene o ha tenido alguna vez un problema que afecte a su sistema nervioso antes de que le administren REMSIMA®. Esto incluye esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, si tiene ataques o ha tenido un diagnóstico de “neuritis óptica”.

Informe a su médico inmediatamente si nota síntomas de enfermedad nerviosa durante el tratamiento con REMSIMA®. Los síntomas pueden ser cambios de la vista, debilidad en los brazos o piernas, entumecimiento u hormigueo en alguna parte del cuerpo.

Aperturas anormales de la piel

- Informe a su médico si tiene alguna úlcera anormal de la piel (fistula) antes de que le administren REMSIMA®.

Vacunaciones

- Consulte a su médico si recientemente ha tenido o se tiene que poner una vacuna.
- Antes de iniciar el tratamiento con REMSIMA® debe recibir las vacunas recomendadas. Puede recibir algunas vacunas durante el tratamiento con Remsima pero no debe recibir vacunas de microorganismos vivos (vacunas que contienen un agente infeccioso vivo pero debilitado) mientras está utilizando REMSIMA® porque pueden causar infecciones.
- Si recibió REMSIMA® mientras estaba embarazada, su bebé también puede tener un mayor riesgo de contraer una infección con vacunas de microorganismos vivos hasta seis meses después del nacimiento. Es importante que informe a los médicos de su bebé y a otros profesionales sanitarios sobre su tratamiento con REMSIMA® con el fin de decidir cuando su bebé puede ser vacunado, incluyendo vacunas de microorganismos vivos, como la BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis). Para más información, vea la sección sobre Embarazo y lactancia.

Agentes infecciosos terapéuticos

Informe a su médico si ha recibido recientemente o va a recibir tratamiento con agentes infecciosos (como una instilación BCG usada para el tratamiento del cáncer).

Operaciones o intervenciones dentales

- Informe a su médico si va a tener alguna intervención u operación dental.
- Informe a su cirujano o al dentista que efectúa la intervención, que está en tratamiento con REMSIMA® mostrándoles su Tarjeta de Información para el paciente.

Problemas hepáticos

- Algunos pacientes que recibieron REMSIMA® han desarrollado problemas hepáticos graves.
- Informe a su médico inmediatamente si nota síntomas de problemas hepáticos durante el tratamiento con REMSIMA®. Los síntomas pueden ser piel y ojos amarillentos, orina de color marrón oscuro, dolor o hinchazón en la parte superior derecha del estómago, dolor en las articulaciones, erupciones en la piel, o fiebre.

Recuentos de células de la sangre bajos

- En algunos pacientes que reciben REMSIMA®, el cuerpo no puede producir suficientes células de la sangre que ayudan a luchar contra las infecciones o ayudan a detener la hemorragia.
- Informe a su médico inmediatamente si nota síntomas de recuentos de células de la sangre bajos durante el tratamiento con REMSIMA®. Los síntomas pueden ser fiebre persistente, hemorragia o aparición de cardenales con facilidad, pequeñas manchas rojas o moradas causadas por hemorragia bajo la piel, o palidez.

Trastorno del sistema inmunitario

- Algunos pacientes que recibieron REMSIMA® han desarrollado síntomas de un trastorno del sistema inmunitario denominada lupus.
- Informe a su médico inmediatamente si desarrolla síntomas de lupus durante el tratamiento con REMSIMA®. Los síntomas pueden ser dolor en las articulaciones o una erupción en las mejillas o brazos por sensibilidad al sol.

Niños y adolescentes

La información anterior también se aplica a niños y adolescentes. Además:

- Algunos niños y adolescentes tratados con bloqueantes del TNF como infliximab han desarrollado cánceres, algunos de tipo poco frecuentes, que en algunas ocasiones llevaron a la muerte.
- Más niños tratados con infliximab desarrollaron infecciones en comparación con adultos.
- Los niños deben recibir las vacunas recomendadas antes de empezar el tratamiento con REMSIMA® pero no deben recibir vacunas de microorganismos vivos mientras están utilizando REMSIMA®

REMSIMA® solo debe ser utilizado en niños si están siendo tratados para la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Estos niños deben tener 6 años o más de edad.

Si no está seguro de si le ocurre algo de lo anterior, consulte a su médico antes de que le administren REMSIMA®.

Uso de REMSIMA® con otros medicamentos

Los pacientes que tienen enfermedades inflamatorias están tomando medicamentos para tratar su problema. Estos medicamentos pueden causar efectos adversos. Su médico le aconsejará qué otros medicamentos debe seguir utilizando mientras esté en tratamiento con REMSIMA®.

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso cualquier otro medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis u otros medicamentos adquiridos sin receta médica, como vitaminas o plantas medicinales.

En particular, diga a su médico si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos que afectan su sistema inmunitario.
 - Medicamentos que contengan anakinra. Infliximab y anakinra no deben utilizarse a la vez.
 - Medicamentos que contengan abatacept. Infliximab y abatacept no deben utilizarse a la vez.

No debe recibir vacunas de microorganismos vivos mientras está utilizando REMSIMA®. Si estaba utilizando infliximab durante el embarazo, informe al médico de su bebé y a otros profesionales sanitarios al cuidado de su bebé sobre su tratamiento con REMSIMA® antes de que el bebé reciba alguna vacuna.

Si no está seguro de si algo de lo anterior le ocurre, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar REMSIMA®.

Embarazo, lactancia, y fertilidad

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. El uso de REMSIMA® durante el embarazo no está recomendado.
- Debe evitar quedarse embarazada mientras está siendo tratada con REMSIMA® y hasta 6 meses después de terminar el tratamiento. Asegúrese de usar medidas anticonceptivas durante ese periodo.
- No dé el pecho mientras está siendo tratada con REMSIMA® y hasta 6 meses después del último tratamiento con REMSIMA®.
- Si ha recibido tratamiento con REMSIMA® durante su embarazo, su bebé puede tener un mayor riesgo de contraer una infección.
- Es importante que informe a los médicos de su bebé y a otros profesionales sanitarios sobre su tratamiento con REMSIMA® antes de que su bebé vaya a ser vacunado. Si recibió REMSIMA® mientras estaba embarazada, la administración de la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis) a su bebé dentro de los 6 meses siguientes tras el nacimiento, puede producir infecciones con graves complicaciones, incluyendo la muerte. No se debe administrar a su bebé vacunas de microorganismos vivos como la BCG en los 6 meses después del nacimiento. Para más información vea la sección sobre las vacunaciones.
- En niños nacidos de mujeres tratadas con REMSIMA® durante el embarazo, se ha comunicado un grave descenso en el número de glóbulos blancos en sangre. Si su bebé tiene fiebres o infecciones continuas, póngase en contacto con el médico de su bebé inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que REMSIMA® afecte la capacidad de conducir y manejar herramientas o máquinas.

Si se siente mareado después de que le administren REMSIMA®, no conduzca o maneje herramientas o máquinas.

REMSIMA® contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se lo considera esencialmente “exento de sodio”. Sin embargo, antes de que le administren REMSIMA® se mezcla con una solución que contiene sodio. Consulte a su médico si usted sigue una dieta baja en sal.

3. Cómo se le administrará REMSIMA®

Cómo se le administrará REMSIMA®

- Su médico o enfermera le administrará REMSIMA®
- Su médico o enfermera preparará REMSIMA® para la perfusión.

- REMSIMA® le será perfundido lentamente (durante un periodo de 2 horas) en una de las venas. Normalmente será en el brazo. Esto se llama ‘perfusión intravenosa’ o en goteo. Tras el tercer tratamiento, su médico decidirá si le administra REMSIMA® durante 1 hora.
- Usted estará controlado mientras le administran REMSIMA® y también durante 1 o 2 horas después.

Cuánto Remsima se le administrará

- El médico decidirá su dosis (en mg) y cada cuánto tiempo se le administrará REMSIMA®. Esto dependerá de su enfermedad, peso y cómo responda a Remsima.
- La tabla inferior muestra cada cuánto normalmente se le administrará este medicamento.

Primer tratamiento	0 semanas (inicial)
Segundo tratamiento	2 semanas después de su primer tratamiento
Tercer tratamiento	6 semanas después de su primer tratamiento
Más tratamientos	Cada 6 a 8 semanas, según su enfermedad

Artritis reumatoidea

La dosis habitual es 3 mg por cada kg de peso corporal.

Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), psoriasis, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

La dosis habitual es 5 mg por cada kg de peso corporal.

Uso en niños y adolescentes

REMSIMA® solo debería ser utilizado en niños si están siendo tratados para la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Estos niños deben tener 6 años de edad o más.

Si le administran demasiado REMSIMA®

Como este medicamento es administrado por su médico o enfermera, es poco probable que le administren REMSIMA® en exceso. Se desconocen los efectos adversos de la administración de un exceso de REMSIMA®.

Si olvida o no acude a su perfusión de REMSIMA®

Si olvida o no acude a una cita para recibir REMSIMA®, concierte una cita lo más pronto posible.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, REMSIMA® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos son de leves a moderados. Sin embargo, algunos pacientes pueden experimentar efectos adversos graves y pueden requerir tratamiento. Los efectos adversos pueden producirse después de que su tratamiento con REMSIMA® haya finalizado.

Comuníquese inmediatamente a su médico si nota algo de lo siguiente:

- **Signos de reacción alérgica:** como hinchazón de su cara, labios, boca o garganta, que puede causar dificultad al tragar o respirar, erupción en la piel, urticaria, hinchazón en las manos, pies o tobillos. La reacción alérgica puede suceder en las 2 horas después de la perfusión o más tarde. Pueden producirse más signos de reacción alérgica hasta 12 días después de su perfusión como dolor en los músculos, fiebre, dolor en las articulaciones o la mandíbula, dolor de garganta, o dolor de cabeza.
- **Signos de insuficiencia cardíaca:** como dolor o molestias en el pecho, dolor en el brazo, dolor de estómago, dificultad para respirar, ansiedad, aturdimiento, mareos, desmayos, sudoración, náuseas, vómitos, palpitaciones o golpeteo en el pecho, latido rápido o lento del corazón, y/o hinchazón de los pies.
- **Signos de infección (incluyendo TB):** como fiebre, cansancio, tos (persistente), dificultad para respirar, síntomas parecidos a la gripe, pérdida de peso, sudores nocturnos, diarrea, heridas, problemas dentales o escozor al orinar.
- **Posibles signos de cáncer** que incluyen, aunque no se limitan a inflamación de los ganglios linfáticos, pérdida de peso, fiebre, nódulos en la piel poco frecuentes, cambios en lunares o en la coloración de la piel, o hemorragia vaginal poco frecuente.
- **Signos de problemas pulmonares:** como tos, dificultad para respirar u opresión en el pecho.
- **Signos de un problema del sistema nervioso (incluyendo problemas oculares):** Como signos de un ictus (entumecimiento repentino o debilidad de su cara, brazo o pierna, especialmente en un lado de su cuerpo; confusión repentina, dificultad para hablar o entender; dificultad para ver por uno o ambos ojos, dificultad para caminar, mareo, pérdida de equilibrio o de coordinación o un dolor de cabeza fuerte), convulsiones, entumecimiento/ hormigueo en cualquier parte del cuerpo, o debilidad en brazos o piernas, alteraciones de la vista como visión doble u otros problemas oculares.
- **Signos de problemas hepáticos:** como piel u ojos amarillentos, orina de color marrón oscuro o dolor en la parte superior derecha del estómago, dolor en las articulaciones, erupciones en la piel o fiebre.

- **Signos de enfermedad del sistema inmunitario:** como dolor en las articulaciones, erupción sensible al sol en las mejillas o brazos (lupus) o tos, dificultad para respirar, fiebre o erupción en la piel (sarcoidosis).
- **Signos de recuento bajo de células de la sangre:** tal como fiebre persistente, hemorragia o aparición de moretones con facilidad, pequeñas manchas rojas o moradas causadas por hemorragia bajo la piel o palidez.
- **Signos de problemas de la piel graves :** Como máculas o manchas circulares de color rojo en escarapela, a menudo con ampollas centrales en el tronco, grandes zonas de piel descamada y levantada (exfoliada), úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos o pequeños bultos llenos de pus que pueden extenderse por el cuerpo. Estas reacciones de la piel pueden estar acompañadas de fiebre.
-

Consulte a su médico inmediatamente si observa algo de lo anterior.

Los siguientes efectos adversos se han observado con REMSIMA®:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Dolor de estómago, náuseas
- Infecciones víricas como herpes o gripe
- Infecciones del aparato respiratorio alto como sinusitis
- Dolor de cabeza
- Efecto adverso debido a una perfusión
- Dolor.

Frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas

- Cambios en el funcionamiento del hígado, aumento de las enzimas hepáticas (se muestran en los análisis de sangre)
- Infecciones de pulmón o pecho, como bronquitis o neumonía
- Respiración difícil o dolorosa, dolor en el pecho
- Hemorragia en el estómago o intestinos, diarrea, indigestión, ardor de estómago, estreñimiento
- Erupción tipo urticaria (habones), erupción cutánea con picor o piel seca
- Problemas de equilibrio o sensación de mareo
- Fiebre, aumento de la sudoración
- Problemas de circulación como presión sanguínea baja o alta
- Cardenales, sofoco o hemorragia nasal, calor, enrojecimiento de la piel (rubefacción)
- Sensación de cansancio o debilidad
- Infecciones bacterianas como septicemia, absceso o infección de la piel (celulitis)
- Infección de la piel debido a un hongo
- Problemas de la sangre como anemia o recuento de glóbulos blancos bajo
- Inflamación de los ganglios linfáticos
- Depresión, problemas para dormir
- Problemas oculares, entre ellos ojos rojos e infecciones
- Latidos rápidos del corazón (taquicardia) o palpitaciones

- Dolor en las articulaciones, músculos o espalda
- Infección del tracto urinario
- Psoriasis, problemas de la piel como eccema y pérdida del pelo
- Reacciones en el lugar de la inyección como dolor, hinchazón, enrojecimiento o picazón
- Escalofríos, acumulación de líquido bajo la piel que causa hinchazón
- Sensación de entumecimiento o de hormigueo.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas

- Falta de riego sanguíneo, hinchazón de una vena
- Acumulación de sangre fuera de los vasos sanguíneos (hematoma) o cardenales
- Problemas de la piel como ampollas, verrugas, coloración o pigmentación anormal de la piel, o labios hinchados, o engrosamiento de la piel, o enrojecimiento, piel con escamas y descamada
- Reacciones alérgicas graves (por ejemplo, anafilaxis), trastorno del sistema inmunitario llamada lupus, reacciones alérgicas a proteínas extrañas
- Heridas que tardan en cicatrizar
- Inflamación del hígado (hepatitis) o de la vesícula biliar, daño hepático
- Sentirse olvidadizo, irritable, confundido, nervioso
- Problemas oculares, incluyendo visión borrosa o reducida, ojos hinchados o con orzuelos
- Mal funcionamiento del corazón o empeoramiento del mismo, disminución del latido del corazón
- Desmayo
- Convulsiones, problemas de nervios
- Úlcera de intestino u obstrucción intestinal, dolor o retortijones en el estómago
- Inflamación del páncreas (pancreatitis)
- Infecciones por hongos como infección por Cándida o infección por hongos de las uñas
- Problemas pulmonares (como edema)
- Líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural)
- Estrechamiento de las vías respiratorias en los pulmones, que causa dificultad para respirar
- Inflamación de la membrana que protege el pulmón, que causa dolores intensos en el pecho que empeoran al respirar (pleuresía)
- Tuberculosis
- Infecciones renales
- Recuento de plaquetas bajo, demasiados glóbulos blancos en sangre, hematomas o marcas negras o azules
- Infecciones en la vagina
- Resultado de análisis de sangre que muestra “anticuerpos” contra su propio cuerpo.

Raros: pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas

- Un tipo de cáncer sanguíneo (linfoma)
- Su sangre no proporciona suficiente oxígeno a su cuerpo, problemas de circulación como estrechamiento de un vaso sanguíneo
- Inflamación de las membranas que protegen el cerebro (meningitis)
- Infecciones debidas a un sistema inmunitario debilitado
- Infección por hepatitis B, cuando ha tenido hepatitis B con anterioridad

- Inflamación del hígado causado por un problema con el sistema inmunitario (hepatitis autoinmune)
- Problema hepático que causa piel y ojos amarillentos (ictericia)
- Hinchazón o crecimiento anormal de tejidos
- Reacción alérgica grave que puede causar pérdida de conocimiento y puede ser potencialmente mortal (shock anafiláctico)
- Inflamación de pequeños vasos sanguíneos (vasculitis)
- Trastornos del sistema inmunitario que pueden afectar a los pulmones, la piel y a los ganglios linfáticos (como sarcoidosis)
- Acumulaciones de células inmunitarias como resultado de una respuesta inflamatoria (lesiones granulomatosas)
- Falta de interés o emoción
- Problemas de la piel graves como necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y pustulosis exantemática generalizada aguda
- Otros problemas de la piel como eritema multiforme, ampollas y descamación de la piel, o forúnculos (furunculosis)
- Enfermedades del sistema nervioso graves como mielitis transversa, enfermedad parecida a la esclerosis múltiple, neuritis óptica y síndrome de Guillain-Barré
- Inflamación en el ojo que puede causar cambios en la visión, incluida ceguera
- Líquido en la membrana que protege el corazón (derrame pericárdico)
- Problemas de pulmón graves (como enfermedad pulmonar intersticial)
- Melanoma (un tipo de cáncer de piel)
- Cáncer de cuello de útero
- Recuentos de células de la sangre bajos, incluyendo un descenso grave en el número de glóbulos blancos en sangre
- Pequeñas manchas rojas o moradas causadas por hemorragia bajo la piel
- Valores anormales de una proteína de la sangre llamada “factor del complemento” que es parte del sistema inmunitario
- Reacciones liquenoides (erupción cutánea pruriginosa rojiza-morada y/o líneas gruesas blancogrisáceas en las mucosas).

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- Cáncer en niños y adultos
- Un cáncer sanguíneo raro que afecta principalmente a adolescentes chicos u hombres jóvenes (linfoma hepatoesplénico de células T)
- Fallo del hígado
- Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel)
- Sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura
- Empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (se manifiesta como una erupción de la piel acompañada de debilidad muscular)
- Ataque al corazón
- Ictus
- Pérdida temporal de la vista durante o en las 2 horas de perfusión
- Infección debida a una vacuna de microorganismos vivos a causa de un sistema inmunitario debilitado.

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

Los niños que se trataron con infliximab para la enfermedad de Crohn mostraron algunas diferencias en los efectos adversos en comparación con adultos tratados con infliximab para la enfermedad de Crohn. Los efectos adversos que se produjeron más en niños fueron: glóbulos rojos bajos (anemia), sangre en heces, niveles generales bajos de glóbulos blancos (leucopenia), enrojecimiento o rubor facial (rubefacción), infecciones víricas, niveles bajos de glóbulos blancos que luchan contra la infección (neutropenia), fractura ósea, infección bacteriana y reacciones alérgicas del tracto respiratorio. **Comunicación de efectos adversos**
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o comuníquese con ANMAT Responde al 0800-333-1234.

5. Conservación de REMSIMA®

Por lo general, se conservará por profesionales sanitarios. Los detalles de conservación que necesita son los siguientes:

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta y en la caja.
- Conservar en heladera (entre 2°C – 8°C).
- No utilice este medicamento si hay alteración del color o presencia de partículas
- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase.
- Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).
- Se recomienda que cuando se prepare REMSIMA® para perfusión, se utilice tan pronto como sea posible (antes de 3 horas). Sin embargo, una vez reconstituido puede conservarse en el vial hasta por 48 horas, en heladera (entre 2°C y 8°C); y una vez diluido para perfusión puede conservarse hasta 48 horas en heladera (entre 2°C y 8°C).

- No use este medicamento si hay alteración del color o presencia de partículas extrañas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de REMSIMA®

- El principio activo es infliximab. Cada vial contiene 100 mg de infliximab. Después de la preparación cada ml contiene 10 mg de infliximab.
- Los demás componentes son fosfato diácido de sodio monohidrato, fosfato ácido disódico dihidrato, sacarosa y polisorbato 80.

Aspecto del producto y contenido del envase

- REMSIMA® se presenta en un vial de vidrio tapado con tapón de goma y un sello de aluminio con precinto, que contiene un polvo concentrado para solución en infusión. El polvo es un liofilizado de gránulos blancos.

REMSIMA® está disponible en envase conteniendo 1 vial.

No utilizar después de la fecha de vencimiento

CONSULTE A SU MEDICO

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N° 58.195

Director Técnico: Martín C. Domínguez – Farmacéutico MN N° 15.020

Distribuido y comercializado en Argentina por:

GOBBI NOVAG S.A.

Fabián Onsari 486/498, Wilde,
Pcia de Buenos Aires. Argentina.

Elaborado en:

CELLTRION INC

13-6 Songdo-dong, Incheon,

Yeonsu-gu - República de Corea

GENSENTA ILAC SANAYI VE TICARET A.S.

Sanayi Caddesi N° 13, Yenibosna

Estambul – Turquía

Rev.03 (MAY 2021)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE 1-47-2002-000080-22-3

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.27 12:03:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.27 12:03:40 -03:00