



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

DISPOSICIÓN N°

12703

BUENOS AIRES,

15 NOV. 2016

VISTO el Expediente N° 1-47-3879-14-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma GOBI NOVAG S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto REMSIMA/INFLIXIMAB, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11, 7729/11 y 3397/12.



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

DISPOSICIÓN N° 12703

Que solicitud presentada ha sido evaluada por el Departamento de Farmacología de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos, la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofarmacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto REMSIMA para la indicación solicitada.

Que asimismo, la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, enumera las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica conocida de origen biotecnológico deberá cumplir con el plan de gestión de riesgo presentado y aprobado mediante expediente N° 1-47-483-16-9 a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento. Esto deberá contemplar: Recopilación de las reacciones adversas e informes dirigidos a esta Administración incluyendo informes periódicos de seguridad (PSUR) e informes expeditivos de reacciones a drogas. Se detectará el perfil de seguridad de la droga mediante la obtención de señales: pérdida de eficacia debido a generación de anticuerpos neutralizantes y aparición de medicación para el profesional de la salud. Tarjeta de profesionales.

Que, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N°



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

DISPOSICIÓN N°

12703

435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución, y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunos de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidos en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir al producto REMSIMA/ INFLIXIMAB dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del



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

DISPOSICIÓN N° 12703

producto a ser transcriptos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes, y el Plan de Gestión de Riesgos.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y Decreto Nro. 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GOBBI NOVAG S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial REMSIMA y nombre genérico / INFLIXIMAB, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2.1 será importada a la República Argentina por GOBBI NOVAG S.A. con los Datos

Handwritten signature and initials



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

DISPOSICIÓN N°

12703

Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los rótulos, prospectos e información para pacientes que obran a fojas 1398, 1399 Y 1400 para rótulos, desglosándose las fojas 1398; fojas 1401 a 1402; 1403 a 1404; 1405 a 1406 para rótulos secundarios, desglosándose las fojas 1401 a 1402; 1278 a 1309, 1310 a 1341 y 1342 a 1373 para prospectos, desglosándose las fojas 1278 a 1309; fojas 1374 a 1381, 1382 a 1389 y 1390 a 1397 para información para pacientes, desglosándose las fojas 1374 a 1381.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondiente.

ARTICULO 5º- Establécese que la firma GOBBI NOVAG S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por esta Administración Nacional.

ARTICULO 6º - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los

Ch
A



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

DISPOSICIÓN N°

12703

artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7° - Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11.


ARTÍCULO 8°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 9°.- Regístrese. Inscribáse el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese a la Dirección de Gestión de Información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-3879-14-7

DISPOSICIÓN N°

12703


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



12703

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

REMSIMA

15 NOV. 2016

Infliximab 100 mg

Vía de Administracion IV

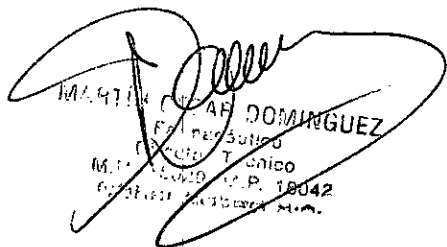
GOBBI NOVAG S.A.

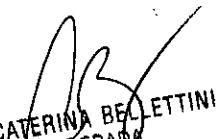
Conservar entre 2 °C y 8 °C

Lote:

Vencimiento:

03


MARÍA CLARA DOMÍNGUEZ
F.º PERSONAL
M.º TÉCNICO
M.º 10042


Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.

12703



PROYECTO DE ROTULO

REMSIMA

100 mg Infliximab

Polvo concentrado para solución en infusión

Via de Administracion IV

Industria Coreana

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICION:

Cada vial contiene: Infliximab 100 mg, Fosfato diácido de sodio monohidrato 2,2 mg, Fosfato ácido disódico dihidrato 6,4 mg, Sacarosa 500 mg, Polisorbato 80 0,5 mg

INDICACIONES, POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Ver prospecto adjunto antes de su uso y reconstitución.

CONSERVACION:

Conservar el envase a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (heladera). No congelar. Este producto no contiene conservantes.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT) con Certificado N°

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

MARTÍN C. DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15.020 - M. 13042
Farmacéutico de A.C. S. 1999

Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.

12703



13-6 Songdo-dong, Incheon,
Yeonsu-gu - República de Corea

MUSTAFA NEVZAT ILAC SANAVIL AS

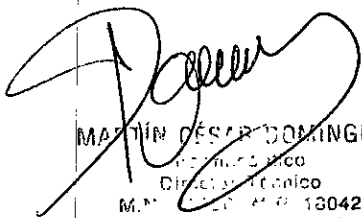
Sanayi Caddesi N° 13, Yenibosna

Estambul - Turquia

Lote:

CS

Vencimiento:


MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Ingeniero Mecánico
Director Técnico
M.º 13042


LIC. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAQ S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

2703



REMSIMA

Infliximab 100 mg

Polvo concentrado para solución en infusión

Industria Coreana

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA:

Cada frasco- ampolla de Solución concentrada Remsima contiene:

Infliximab	100 mg
Fosfato diácido de sodio monohidrato	2.2 mg
Fosfato ácido disódico dihidrato	6,4 mg
Sacarosa	500 mg
Polisorbato 80	0,5 mg

DESCRIPCIÓN:

Cada vial 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:

REMSIMA® contiene una sustancia activa llamada infliximab. El Infliximab es un anticuerpo monoclonal humano que reconocen y se unen a otras proteínas específicas.

INDICACIONES:

Artritis reumatoidea

El Remsima en combinación con el metotrexato, se encuentra indicada 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.

az

[Signature]
MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
- Farmacéutico
- Director Técnico
C.R. 15020 - M.P. 19047
GOBBI NOVAG S.A.

[Signature]
Lic. CATERINA BELLETTI
GTE. DE PRODUCCIÓN
GOBBI - NOVAG S.A.

Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.



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

El Remsima se encuentra indicado para:

- tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a severamente activa, 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

El Remsima se encuentra indicada para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa y severa 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

El Remsima se encuentra indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada a severamente activa 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

El Remsima se encuentra indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa severamente activa 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.

Handwritten initials

Handwritten signature
CÉSAR DOMINGUEZ
 Farmacéutico
 Director Técnico
 M.V. 15020 - M.P. 18042
 GOBBI - NOVAG S.A.

Handwritten signature
MC. CATERINA BELLETTINI
 GTE. DE PRODUCCIÓN
 GOBBI - NOVAG S.A.
 APODERADA
 GOBBI NOVAG S.A.

12703



Espondilitis anquilosante

El Remsima se encuentra indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante severa y activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional.

Artritis psoriásica

El Remsima se encuentra indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia FEMA anterior ha sido inadecuada.

La Remsima debe ser administrada

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

Psoriasis

El Remsima se encuentra indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a severa 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 linfoxina α (TNF β).

Se han encontrado concentraciones elevadas de TNF α en las articulaciones de pacientes con artritis reumatoidea y correlacionar 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-reativa (CRP), en comparación con los valores basales. Los linfocitos de sangre periférica no mostraron una disminución

cr

MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.P. 15020 - M.P. 18042
GOBBI NETWORK S.A.

[Signature]
Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GTE. DE PRODUCCIÓN
GOBBI - NOVAG S.A.



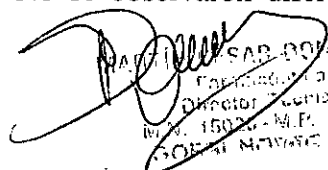
significativa en el número o en las respuestas proliferativas a la estimulación mitogénica in vitro en comparación con las células de los pacientes no tratados. En los pacientes con psoriasis, el tratamiento con Infliximab produjo una disminución en la inflamación epidérmica y la normalización de la 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.

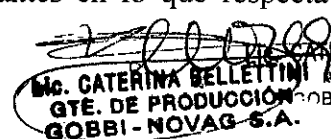
La evaluación histológica de las biopsias de colon, obtenidas antes y cuatro semanas después de la administración de Infliximab, reveló una reducción sustancial de TNF α detectable. El tratamiento con Infliximab de pacientes con enfermedad de Crohn también se asoció con una reducción sustancial del marcador inflamatorio sérico normalmente elevado de la PCR. Los recuentos de células blancas 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 hay 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 . 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.

Farmacocinéticas:

Infusiones intravenosas únicas de 1, 3, 5, 10 o 20 mg/kg de Infliximab determinaron 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 de equilibrio dinámico (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 compartimento vascular. No se observó una farmacocinética dependiente del tiempo. Las vías de eliminación de Infliximab no han sido caracterizadas. No se detectó infliximab no modificado en orina. No se observaron diferencias importantes en lo que respecta a la

cy


DANIEL SARMIENTO DOMÍNGUEZ
FARMACÉUTICO
Director Técnico
Tel. 15022 - M.P. 18047
GOBBI-NOVAG S.A.


Mg. CATERINA BELLETTINI APODERADA
DIRECCIÓN DE PRODUCCIÓN
GOBBI-NOVAG S.A.

12703



depuración o al volumen de distribución de la droga en los subgrupos de pacientes definidos por edad o por peso. No se encontraron diferencias importantes en los parámetros farmacocinéticos de dosis única entre los pacientes pediátricos y adultos con enfermedad de Crohn.

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 mediana de la vida media terminal para estas dosis varía 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 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 del régimen.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Posología:

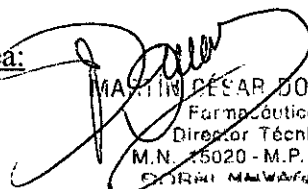
El tratamiento con Remsima tiene que ser iniciado y supervisado por médicos calificados con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoidea, enfermedades intestinales inflamatorias, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis. El Remsima debe ser administrado intravenosamente. 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 folleto del empaque y la tarjeta de Alerta especial.

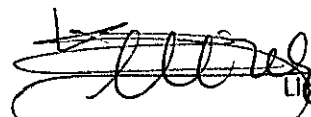
Durante el tratamiento con Remsima, se deben optimizar otras terapias concomitantes, por ejemplo corticosteroides e inmunosupresores.

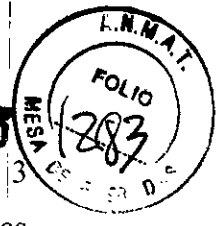
Dosificación: Adultos (≥ 18 años de edad)

Artritis reumatoidea:

ca


 MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
 Farmacéutico
 Director Técnico
 M.N. 25020 - M.P. 18042
 C. R. E. M. S. A.


 LIC. CATERINA BELLETTINI
 APODERADA
 Mc. CATERINA BELLETTINI
 GTE. DE PRODUCCIÓN
 GOBBI - NOVAG S.A.



12703

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 posteriormente.

El 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, lo 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 moderada a severamente activa:

5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa seguido 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 el infliximab. Los datos disponibles no validan 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 o
- Re-administración: infusión de 5 mg/kg si los signos y síntomas de la enfermedad se repiten (ver 'Re-administración' a continuación).

Aunque hacen falta 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 la dosis escalada. 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 y fistulizante:

CR

[Signature]

RICARDO DOMINGUEZ
 Director Técnico
 M.I. 1000 - M.P. 18042
 GOBBI - NOVAG S.A.

[Signature]

MC. CATERINA BELLETTINI
 GTE. DE PRODUCCIÓN BELLETTINI
 GOBBI - NOVAG S.A. MODERADA
 GOBBI NOVAG S.A.

5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa seguido 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 o
- 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).

Aunque hacen falta 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 la dosis escalada. 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 aun hacen falta datos comparativos sobre el beneficio/riesgo de las estrategias alternativas para el tratamiento continuo.

Colitis ulcerosa:

5 mg/kg administrados 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 posteriormente.

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 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 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:

MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.I. 2020 - M.P. 18042
GOBBI-NOVAG S.A.

M.C. CATERINA BELLETTINI
GTE. DE PRODUCCIÓN
GOBBI-NOVAG S.A.

Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI-NOVAG S.A.



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 posteriormente.

Psoriasis:

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 posteriormente. 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 el re-tratamiento con una sola dosis de infliximab en la psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, indica eficacia reducida y una incidencia

CR

MARTÍN CÉSAR ROMÁN GÓZ
 Médico
 Técnico
 N.º 18042
 C.º 11.111.111.111

LIC. CATERINA BELLETTINI
 APODERADA
 GTE. DE PRODUCCIÓN
 GOBBI-NOVAG S.A.

más alta de reacciones suaves a moderadas con la infusión cuando es comparada con el régimen de inducción inicial.

La experiencia limitada del re-tratamiento luego del empeoramiento de la enfermedad por un régimen de re-inducción indica una incidencia más alta de las reacciones de infusión, incluyendo algunas serias, al momento de compararlo con el tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas.

Re-administración entre 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-inducción. En esta situación, el Remsima debe ser reiniciado como dosis única seguido de las recomendaciones de dosis de mantenimiento descritas anteriormente.

Pacientes ancianos (≥ 65 años de edad):

No se han conducido estudios específicos del 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.

Trastorno de la función renal y/o hepática:

El Remsima no ha sido estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden realizar recomendaciones de dosis.


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 posteriormente. Los datos disponibles no validan el tratamiento posterior con infliximab en niños y adolescentes que no respondan dentro de las primeras 10 semanas de tratamiento.

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

cr


CESAR DOMINGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 18020 - M.P. 18042
GOBBI-NOVAG S.A.


No. CATERINA BELLETTINI
GTE. DE PRODUCCIÓN
GOBBI-NOVAG S.A.
APODERADA
GOBBI-NOVAG S.A.



pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico adicional después de un cambio en el intervalo de dosificación.

La seguridad y eficacia de la Remsima no ha sido estudiada en niños con enfermedad de Crohn con edad inferior a 6 años.

Colitis ulcerosa (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 posteriormente.

La seguridad y eficacia del Remsima no ha sido estudiado en niños con colitis ulcerosa con edad inferior a 6 años. Actualmente se encuentran disponibles datos farmacocinéticos pero no se puede realizar ninguna recomendación sobre una posología en niños menores de 6 años.

Psoriasis:

La seguridad y eficacia de la Remsima en niños y adolescentes menores de 18 años de edad en la indicación para la psoriasis no han sido establecidas.

Artritis idiopática, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante juveniles:

La seguridad y eficacia de la 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.

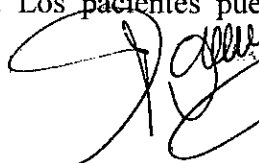
Artritis reumatoidea juvenil:

La seguridad y eficacia del Remsima en niños y adolescentes menores de 18 años de edad en la indicación para artritis reumatoidea juvenil no han sido establecidas.

Modo de preparación:

Método de administración: El Remsima debe ser administrado intravenosamente 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,

as


 CESAR DOMINGUEZ
 Farmacéutico
 Director Técnico
 M.N. 15020 - M.P. 18042
 GEBE - NOVAG S.A.


 Lic. CATERINA BELLETTINI
 GTE. DE PRODUCCIÓN Lic. CATERINA BELLETTINI
 APODERADA
 GEBE - NOVAG S.A.

12703



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.

Instrucciones de preparación:

- Calcular la dosis de REMSIMA® y el volumen total de disolvente necesarios para la administración. Cada vial de REMSIMA® contiene 100 mg de infliximab.
- Reconstituir cada vial de REMSIMA® con 10 ml de Agua para inyección. Después de la reconstitución, cada mililitro de solución contiene 10 mg de infliximab. Deje reposar la solución durante 5 minutos y verifique que la solución sea incolora a amarillo pálido y opalescente.
- 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 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

C/2

MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15020 - M.P. 18042
GOBBI-NOVAG S.A.

LIC. CATERINA BELLETTINI
GTE. DE PRODUCCIÓN
GOBBI-NOVAG S.A.

12703



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:

El REMISIMA® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a los componente de la formula o a las proteínas murinas. También está contraindicado en pacientes con infecciones severas, tales como tuberculosis, sepsis, abscesos e infecciones oportunistas.

El REMISIMA® está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada o severa (NYHA, clase III / IV). (Ver PRECAUCIONES y EFECTOS ADVERSOS).

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.

Las reacciones agudas a la infusión, incluyendo reacciones anafilácticas, pueden desarrollarse durante (dentro de segundos) o dentro de unas pocas horas seguido 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 suaves y transitorios.

CH

MARTÍN CESAR DOMINGUEZ
 Farmacéutico
 Director Técnico
 C.P. 15020 - M.P. 18042
 S. de C. de México, S. de C. de México

Mc. CATERINA BELLETTINI BELLETTINI
 GTE. DE PRODUCCIÓN MODERADA
 GOBBI-NOVAG S.A.
 GOBBI-NOVAG S.A.

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 serias. 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 descontinúan 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 serum. Si ocurren reacciones serias, se tiene que administrar el tratamiento sintomático y no se deben administrar infusiones de Remsima posteriores.

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 retardado (ver efectos adversos). 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 ejercer 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

CH

MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15020 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.

Lic. CATERINA BELLETTINI
GTE. DE PRODUCCIÓN
GOBBI NOVAG S.A.
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.

12703



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 REMISIMA[®], 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 deba ser 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 REMISIMA[®] no debe ser iniciada.

CS

MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.P. 13020 - M.P. 13042
GOBBI-NOVAG S.A.

Mg. CATERINA BELLETTINI BELLETTINI
GTE. DE PRODUCCIÓN
GOBBI-NOVAG S.A.
NOVAG S.A.

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 REMISIMA® 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 de la X REMISIMA® 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 X antes del inicio de la REMISIMA®.

El uso de la terapia anti-tuberculosis también debe considerarse antes del inicio de la X REMISIMA® 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 X REMISIMA®.

Infecciones micóticas invasivas: En pacientes tratados con REMISIMA®, 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 X beneficios y riesgos del tratamiento con REMISIMA® deben considerarse cuidadosamente antes del inicio de la terapia con este fármaco.

02

MARTÍN CÉSAR DOMINGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15020 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.

MD. CATERINA BELLETTINI
GTE. DE PRODUCCIÓN
GOBBI - NOVAG S.A.

Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.

✓ **Enfermedad de Crohn fistulizante:** Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fistulas supurativas agudas no deben iniciar la terapia con REMISIMA® 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, 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 la REMISIMA®. 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 REMISIMA® 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, el REMISIMA® debe ser detenido y se debe iniciar una terapia anti-viral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Eventos hepatobiliares: Se han observado muy raros casos de ictericia y hepatitis no infecciosa, algunos con rasgos de hepatitis autoinmune, en la experiencia post-mercadeo 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, la Remsima debe ser discontinuada, y se debe realizar una investigación exhaustiva de la anormalidad.

Administración concurrente del inhibidor 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.

ch

MARTÍN CESAR DOMINGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 10020 - M.P. 18042
CORPORACIÓN NOVAG S.A.

ING. CATERINA BELLETTINI
GTE. DE PRODUCCIÓN
CORPORACIÓN NOVAG S.A.
LIC. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
CORPORACIÓN NOVAG S.A.



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 del infliximab con otra terapéutica biológica utilizada para tratar las mismas condiciones que el infliximab. El uso concomitante del 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 FEMAs 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.

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 REMISIMA[®] y es positivo para anticuerpos contra ADN de doble cadena, no se debe administrar tratamiento posterior con REMISIMA[®] (ver Reacciones adversas).

Eventos 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

car

[Signature]
LEONOR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15029 - M.P. 18042

[Signature]
LIC. CATERINA BELLETTINI
GTE. DE PRODUCCIÓN
GOBBI S.A.

LIC. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
BBI NOVAG S.A.

desmielinizantes, los beneficios y riesgos del tratamiento anti-TNF debe ser considerado cuidadosamente antes del inicio de la terapia con Remsima. La discontinuación de la 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-mercadeo, 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 ejercer 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-mercadeo. 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.

MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 18627 - M.P. 18042
GEBM MEXICO S.A.

Lic. CATERINA BELLETTINI
APODEADA
GOB. S.A.

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 REMISIMA®.

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 para la 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: El REMISIMA® debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca suave (NYHA clase I/II). Los pacientes deben ser monitoreados de cerca y el REMISIMA® no debe ser continuado en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de los ya existentes de la insuficiencia cardíaca.

Reacciones hematológicas: Han existido reportes de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que reciben bloqueadores-TNF, incluyendo el infliximab. A

MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.M. 15020 - M.P. 18042
SECRETARÍA DE SALUD

Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
OBRA NAVAL S.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 REMISIMA® 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 media vida larga del infliximab debe ser tomada en consideración si un procedimiento quirúrgico en planeado. Un paciente que requiera cirugía al momento de encontrarse con el tratamiento de REMISIMA® 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 ancianos (≥ 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.

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 REMISIMA®.

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

MARTÍN OSCAR DOMINGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15920 - M.P. 18042
FARMACIA NOVUM S.A.

Lic. CATERINA BELLETTINI
S.A.



12703
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.

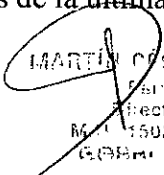
Se han reportado raros casos de post-comercialización de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con agentes bloqueadores del TNF incluyendo el infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T tiene un curso agresivo de la enfermedad y es usualmente fatal. Todos los casos de infliximab 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 o inmediatamente antes del infliximab. El riesgo potencial con la combinación de AZA o 6-MP e infliximab debe ser considerado cuidadosamente. No se puede excluir un riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con REMISIMA®.

Mujeres con potencial de quedar embarazadas: Las mujeres con potencial de quedar embarazadas tienen que utilizar anticoncepción adecuada para evitar el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con REMISIMA®.

Embarazo: El número moderado (aproximadamente 450) de embarazos recolectados prospectivamente expuestos al infliximab 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 infliximab 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 infliximab no se recomienda durante el embarazo.

El infliximab cruza la placenta y ha sido detectado hasta 6 meses en el serum de infantes nacidos de mujeres tratadas con infliximab 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 infliximab en el útero no se recomienda hasta 6 meses después de la última infusión de infliximab de la madre durante el embarazo.


MARTÍN CESAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
MEX 15020 - M.P. 18042
GOBLINOVAS S.A.


Lic. CATERINA BEXLETTINI
APODERADA
GOBLINOVAS S.A.

12703



Lactancia: Se desconoce si el infliximab 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 REMISIMA®.

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS:

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.

- X No se recomienda la combinación de REMISIMA® con otra terapéutica biológica utilizada para tratar las mismas condiciones que la REMISIMA®, incluyendo anakinra y abatecep.
- X Se recomienda que las vacunas hepáticas no sean administradas concurrentemente con la REMISIMA®.

EMBRAZO Y LACTANCIA:

Mujeres con potencial de quedar embarazadas:

X Las mujeres con potencial de quedar embarazadas tienen que utilizar anticoncepción adecuada para evitar el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con REMISIMA®.

MARÍA JESÚS DOMÍNGUEZ
Farmacólogo
Director Técnico
MEX. 15026-M.P. 18042
REGISTRO PROFESIONAL EN MÉXICO

Lic. CATERINA BELLETTINI
ARODERADA
GOBBI NOVAG S.A.

12703

**Embarazo:**

El número moderado (aproximadamente 450) de embarazos recolectados prospectivamente expuestos al infliximab 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 infliximab 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 infliximab no se recomienda durante el embarazo.

El infliximab cruza la placenta y ha sido detectado hasta 6 meses en el serum de infantes nacidos de mujeres tratadas con infliximab 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 infliximab en el útero no se recomienda hasta 6 meses después de la última infusión de infliximab de la madre durante el embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si el infliximab 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 REMISIMA®.

Fertilidad:

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

REACCIONES ADVERSAS:

En los estudios clínicos con infliximab se observaron efectos adversos razonablemente atribuibles al tratamiento en aproximadamente el 40 % de los pacientes que recibieron placebo y el 60 % de los tratados con infliximab. Los efectos adversos razonablemente vinculados se enumeran en la Tabla 1, ordenados por sistema orgánico y frecuencia:

MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15020 - M.P. 18042

Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.

1270



Comunes ($> 1/100$, $< 1/10$); No comunes ($> 1/1000$, $< 1/100$); Raros ($> 1/10000$, $< 1/1000$).

La frecuencia se basa en el exceso de incidencia de los efectos adversos en relación al placebo, en los datos reunidos de los estudios clínicos. La mayoría de los efectos adversos fueron de naturaleza leve a moderada. Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia fueron las reacciones vinculadas a la infusión. Las causas más comunes de interrupción del tratamiento fueron las reacciones relacionadas con la infusión: disnea, urticaria y cefalea.

Cuadro 1: EFECTOS INDESEABLES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS	
Infecciones e Infestaciones Comunes: No comunes:	Infección viral (por ejemplo, influenza, infecciones herpéticas). Abscesos, celulitis, moniliasis, sepsis, infección bacteriana, tuberculosis, infección micótica, orzuelos.
Trastornos hematológicos y linfáticos No Comunes:	Anemia, leucopenia, linfdenopatía, linfocitosis, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmune Comunes: No comunes:	Reacciones de tipo enfermedad del suero. Síndrome de tipo lupus, reacción alérgica del tracto respiratorio, reacciones anafilácticas.
Trastornos psiquiátricos No Comunes:	Depresión, confusión, agitación, amnesia, apatía, nerviosismo, somnolencia, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso Comunes: No comunes: Raros:	Cefalea, vértigos / mareos. Exacerbación de la enfermedad desmielinizante indicativa de esclerosis múltiple. Meningitis.
Trastornos oculares No comunes:	Conjuntivitis, endoftalmitis, queratoconjuntivitis, edema periorbital.
Trastornos cardíacos No comunes: Raros:	Síncope, bradicardia, palpitaciones, cianosis, arritmia, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Taquicardia.
Trastornos vasculares Comunes: No comunes: Raros:	Ruboración. Equimosis / hematoma, oleadas de calor, hipertensión, hipotensión, petequias, tromboflebitis, vasoespasmo, isquemia periférica. Insuficiencia circulatoria.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales Comunes: No comunes:	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, bronquitis, neumonía), disnea, sinusitis. Epistaxis, broncoespasmo, pleuresía, edema pulmonar.
Trastornos gastrointestinales Comunes: No comunes: Raros:	Náuseas, diarrea, dolor abdominal, dispepsia. Constipación, reflujo gastroesofágico, queilitis, diverticulitis. Perforación intestinal, estenosis intestinal, hemorragia

MARÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15020 - M.P. 16042
CORREO: marinc@bolivia.net

LIC. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBINOVA S.A.

	gastrointestinal.
Trastornos del sistema hepatobiliar No comunes: Raros:	Anormalidades de la función hepática, colecistitis. Hepatitis.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo Comunes: No comunes:	 Erupción cutánea, prurito, urticaria, aumento de la sudoración, piel seca. Dermatitis micótica / onicomicosis, eccema / seborrea, erupción ampollar, forunculosis, hiperqueratosis, rosácea, verrugas, pigmentación / coloración anormal de la piel, alopecia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo No comunes:	Mialgia, artralgia, dolor de espalda.
Trastornos de los sistemas renales y urinarios No comunes:	Infección del trato urinario, pielonefritis.
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama No comunes:	Vaginitis.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración Comunes: No comunes: Raros:	 Fatiga, dolor torácico, reacciones vinculadas a la infusión, fiebre. Reacciones en el sitio de inyección, edema, dolor, escalofríos / rigidez, alteración de la cicatrización. Lesión granulomatosa.
Investigaciones Comunes: No comunes:	 Aumento de las transaminasas hepáticas. Auto-anticuerpos, anomalía del factor de complemento.

*comunicado en estudios realizados en la fase inicial en los que se evaluó Infliximab en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva

Informes posteriores a la comercialización:

En los informes espontáneos poscomercialización de la droga, las infecciones constituyeron los efectos adversos graves más comunes. Algunos de los casos resultaron fatales.

Raramente (< 1/1000) o muy raramente (< 1/10000) se informó la ocurrencia de tuberculosis, en ocasiones fatal, que incluyó la tuberculosis miliar y la tuberculosis extrapulmonar (Ver **PRECAUCIONES**), y la de otras infecciones oportunistas, tales como micobacterias atípicas, neumonía por *Pneumocystis carinii*, histoplasmosis, coccidioidomicosis, criptococosis, aspergilosis, listeriosis, candidiasis y salmonelosis. Además, raramente (< 1/1000) o muy raramente (< 1/10000) se comunicaron trastornos desmielinizantes (tales como, esclerosis múltiple y neuritis óptica), síndrome de Guillain-Barre, neuropatías, entumecimiento, hormigueo, convulsiones, mielitis transversa, pancitopenia, anemia hemolítica, purpura idiopática, purpura trombocitopenica trombótica, agranulocitosis, daño hepatocelular, reactivación de la hepatitis B, ictericia, hepatitis autoinmune, insuficiencia hepática, pancreatitis, choque anafiláctico, neumonitis intersticial

Chy

MARTÍN V. SAR DOMINGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15020 - M.P. 18042

Lic. CATERINA BELLETTINI
APODEADA
A SBI NOVAG S.A.

/ fibrosis, vasculitis, derrame pericárdico y linfoma de células T hepatoesplénico (en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con Enfermedad de Crohn).

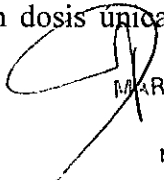
Reacciones asociadas a la infusión: En los estudios clínicos se definió una reacción asociada a la infusión como cualquier efecto adverso ocurrido durante la infusión o en el lapso de 1-2 horas después de administrada la misma. En los estudios clínicos, aproximadamente el 20 % de los pacientes tratados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



MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15020 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.




Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.


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 psoriasisicos 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 *PRECAUCIONES*). En un estudio de Fase III en psoriasis, al cabo de 24 semanas de seguimiento 1 % de los pacientes psoriasisicos 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 poscomercialización 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




MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15020 - M.P. 18042
FARMACIA NOVAG S.A.


LIC. CATERINA BELVETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.

4270

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

M. N. 15020 - M. P. 18042
Farmacéutico
Director Técnico
FARMACIA S. A.

Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.

12703



general, en el estudio REACH, 17,5 % de los pacientes randomizados experimentaron 11 o mas 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.

Experiencia posterior a la comercialización: Dado que estos eventos son comunicados en forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar en forma fidedigna su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a infliximab. Los eventos adversos graves más frecuentemente comunicados durante la experiencia poscomercialización en niños fueron las infecciones (algunas fatales), incluyendo infecciones oportunistas y tuberculosis, reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad. Los eventos adversos graves espontáneos comunicados durante la experiencia poscomercialización con infliximab en la población pediátrica incluyen enfermedades malignas, anormalidades transitorias de las enzimas hepáticas, síndromes de tipo lupus y presencia de autoanticuerpos positivos. Durante la experiencia poscomercialización, se ha comunicado un raro tipo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con Enfermedad de Crohn tratados con infliximab. (Ver *PRECAUCIONES, Linfoma de células T hepatoesplénico*).

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.


MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15020 - M.P. 18042
SOCIÉTAT NOVAG S.A.


LIC. CATERINA RELETTINI
ABRIL 2011
SOCIÉTAT NOVAG S.A.



12703

CONSERVACION:

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: Mantener a una temperatura entre 2 a 8 °C

Periodo de vida útil en su envase primario reconstituido de 48 hs.

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

PRESENTACIONES:

El empaque primario utilizado para el producto terminado REMSIMA es un vial de vidrio de borosilicato tipo I de 20 ml tapado con tapón de goma de butilo de 20 mm y un sello de aluminio con botón flip off de 20 mm. El vial de vidrio es empacado en cajas de cartón para ser almacenados en cuartos fríos (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°

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

MARTÍN CÉSAR DOMINGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15020 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.

Lic. CATERINA BELLETTINI
Acreditada
GOBBI NOVAG S.A.

13-6 Songdo-dong, Incheon,
Yeonsu-gu - República de Corea

MUSTAFA NEVZAT ILAC SANAVIL AS

Sanayi Caddesi N° 13, Yenibosna

Estambul - Turquía

Rev. 01-2014

an

12703



MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15020 - M.P. 18042
R.M.M. S.A.

Lic. CATERINA BELLETTINI
R.M.M. S.A.



927

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

Prospecto: Información para el usuario Remsima 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión Infliximab

Industria Coreana

Venta Bajo Receta Archivada

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva Información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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 Información para el paciente, que contiene información de Seguridad importante que necesita saber antes y durante su tratamiento con 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 que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, 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 tipo de proteína de origen humano y de ratón.

Remsima pertenece a un grupo de medicamentos denominados 'bloqueantes del TNF'. Se usa en adultos para las siguientes enfermedades inflamatorias:

- Artritis reumatoide
- 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.

MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.P. 10.000 - M.N. 18048
BOBBI NOVAG S.A.

Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.

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 reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones. Si tiene artritis reumatoide 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 severa, 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

em

MARTÍN CÉSAR DOMINGUEZ
Especialista en Medicina
F. de la Especialidad de Medicina
M. de la Especialidad de Medicina
Especialista en Medicina R. de

Lic. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.



12703

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.
- Informe 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.

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 reumatoide 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 Remsima 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 Remsima para artritis reumatoide 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

ca

[Signature]
DIEGO CESAR DOMINGUEZ
Farmacéutico
Directo: Técnico
M.N. 13829 - M.P. 13042
CONSEJO REGULADOR DE FARMACIA

[Signature]
Lic. CATERINA BELLETTINI
APODIADA
GOBBI NOVAG S.A.

12703



- 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 (fístula) antes de que le administren Remsima.

Vacunaciones

- Informe a su médico si recientemente ha tenido o tiene que ponerse una vacuna.
- No debería recibir ciertas vacunas mientras está utilizando Remsima.
- Algunas vacunaciones pueden causar infecciones. Si ha recibido tratamiento con Remsima durante su embarazo, su bebé puede tener un mayor riesgo de contraer dichas infecciones 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.

Niños y adolescentes

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

- Algunos niños y adolescentes tratados con bloqueantes del TNF como Remsima han desarrollado cánceres, algunos de tipo poco frecuentes, que en algunas ocasiones llevaron a la muerte.
- Más niños tratados con Remsima desarrollaron infecciones en comparación con adultos.
- Los niños deben recibir las vacunas recomendadas antes de empezar el tratamiento con 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.

DR. JOSÉ DOMÍNGUEZ
Médico
FOLIO 1378
MESA DE ENTRADAS

LIC. CATERINA BELLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.

12703



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, informe a su médico si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos que afectan su sistema inmunitario.
- Kineret (que contiene anakinra). Remsima y Kineret no deben utilizarse a la vez.
- Orencia (que contiene abatacept). Remsima y Orencia no deben utilizarse a la vez.

No debe recibir vacunas de microorganismos vivos mientras está utilizando Remsima. Si estaba utilizando Remsima 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 y lactancia

- 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

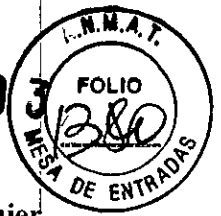
Es poco probable que Remsima afecte la capacidad de conducir y manejar herramientas o máquinas. Si se siente mareado después de que le administren Remsima, no conduzca o maneje herramientas o máquinas.

Remsima contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

CESAR DOMINGUEZ
 Farmacéutico
 Director Técnico
 M.N. 15020 - M.P. 18042
 FARMACIA ANTI-VIRAL S.A.

Lic. CATERINA BELLETTINI
 APODERADA
 GOBBI NOVAG S.A.



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.

3. Cómo se le administrará Remsima

Cómo se le administrará Remsima

- Remsima se lo administrará su médico o enfermera.
- 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.
- | | |
|-----------------------------|---|
| 1 ^{er} tratamiento | 0 semanas |
| 2 ^{do} tratamiento | 2 semanas después de su 1 ^{er} tratamiento |
| 3 ^{er} tratamiento | 6 semanas después de su 1 ^{er} tratamiento |
| Más tratamientos | Cada 6 a 8 semanas, según su enfermedad |

PRESENTACIONES:

El empaque primario utilizado para el producto terminado REMSIMA es un vial de vidrio de borosilicato tipo I de 20 ml tapado con tapón de goma de butilo de 20 mm y un sello de aluminio con botón flip off de 20 mm. El vial de vidrio es empacado en cajas de cartón para ser almacenados en cuartos fríos (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°

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

MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15020 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.

LIC. CATERINA BELLETTINI
MODERADA
GOBBI NOVAG S.A.

12703



13-6 Songdo-dong, Incheon,
Yeonsu-gu - República de Corea

MUSTAFA NEVZAT ILAC SANAVIL AS
Sanayi Caddesi N° 13, Yenibosna
Estambul – Turquia

Rev. 01-2016

657

[Signature]
MARZIN CÉSAR DOMINGUEZ
Farmacéutico
Directo Técnico
M.N. 15020 - J.P. 18042
FARMACIA NOVAG S.A.

[Signature]
Lic. CATERINA BULLETTINI
APODERADA
GOBBI NOVAG S.A.

ANEXO

15 NOV. 2016

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58195

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: GOBBI NOVAG S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: REMSIMA

Nombre Genérico (IFA/s): INFLIXMAB

Entidad Molecular nueva: SI

Concentración: Infliximab 100 mg/vial

Fórmula farmacéutica: Polvo concentrado: liofilizado para solución para perfusión

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Principio activo/ Nombre común	Cantidad por ml	Unidad de medida
Principio activo		
infiximab	100	Mg/vial
Excipientes		
Fosfato diácido de sodio monohidrato	2.2	Mg/vial
Sacarosa	500	Mg/vial
Polisorbato	0.5	Mg/vial

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:

Biotechnológico

Envase Primario: Vial de vidrio de borosilicato tipo I de 20 ml tapado con tapón de goma de butilo de 20 mm y un sello de aluminio con botón flip off de 20 mm. El vial de vidrio es empacado en cajas de cartón para ser almacenados en cuartos fríos (2-8° C).

Contenido por envase primario: vial conteniendo 100 mg/vial de infiximab

Presentaciones: Un frasco vial por estuche de venta

Período de vida útil: DIECIOCHO (18) meses

Forma de conservación: Mantener a una temperatura entre 2° C a 8° C, en lugar fresco y protegido de la luz en su envase secundario. Estabilidad

en uso- Una vez reconstituido en su envase primario: 48 horas a temperatura a 2° C a 8° C. Estabilidad en disolución para infusión de bolsa de polietileno 48 hs.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA ARCHIVADA.

Vía/s de administración: Inyectable IV

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: Artritis Rematoidea, Espondilitis anquilosante, Enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa, Artritis psoriasica y también indicado en niños entre 6 y 17 años con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa Gravemente activas.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- Celltrilon Planta 1- Inc. 13-6 Songdo-dong, Yeonsu-gu, Incheon city, Republica de Corea- Producción del Ingrediente Farmacéutico Activo y Formulación y Liofilización del Producto terminado.
- Celltrilon Planta 2- Inc. 13-6 Songdo-dong, Yeonsu-gu, Incheon city, Republica de Corea- Formulación y liofilización del producto terminado.
- Mustafá Nevzat Ilac Sanavil AS- Samayui Caddesi N° 13 Estambul. Yenibosna- Turquia Formulación y liofilización del producto terminado alternativo.
- Droguería Meta S.A. Av. Mitre 3690/3682- Munro- Provincia de Buenos Aires- Argentina- Acondicionamiento secundario.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

**ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ
IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.**

Gobbi Novag S.A.- Fabian Onsari 486/498 - Avellaneda- Provincia de Buenos
Aires- Argentina

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la
fecha de emisión del mismo.

Expediente Nº 1-47-3879-14-7

12703


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.