



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:** DI-2022-7490-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 19 de Septiembre de 2022

**Referencia:** 1-0047-2002-000426-22-3

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2002-000426-22-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX SA 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 comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias

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

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el nuevo medicamento cuya inscripción en el REM se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción del producto para la indicación solicitada.

Que, asimismo el área interviniente, sugiere las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA, 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgos autorizado por esta Administración Nacional al momento de presentar la solicitud de autorización efectiva de comercialización, a los fines de que pueda realizarse un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones correspondientes ante el INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad

de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, los proyectos de los rótulos y prospectos se consideran aceptables, y el/los establecimientos/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad del radiofármaco en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que los datos identificatorios característicos del producto a ser transcritos en el Certificado han sido convalidados por el área técnica precedentemente citada.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico corresponde incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

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

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX 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 FLIXIMA y nombre genérico INFLIXIMAB la que, de acuerdo a lo solicitado, será comercializada en la República Argentina por LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. de acuerdo con los datos identificatorios característicos del producto incluidos en el Certificado de inscripción.

ARTÍCULO 2°.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- Autorízanse los textos de los proyectos rótulos, prospectos e información para el paciente que constan como: IF-2022-72038686-APN-DECBR#ANMAT, IF-2022-72039422-APN-DECBR#ANMAT e IF-2022-72040436-APN-DECBR#ANMAT

ARTÍCULO 4°.- En los rótulos, prospectos e información para el paciente autorizados deberá figurar la leyenda: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar a esta Administración Nacional la autorización efectiva de comercialización notificando fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente.

ARTÍCULO 6º.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización efectiva de comercialización citada en el artículo precedente, el titular deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgo autorizado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 7º.- Establécese que el titular deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 8º.- Hágase saber que el titular que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTÍCULO 9º.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTÍCULO 10º.- Hágase saber al titular que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 11º. – Establécese que con relación al medicamento cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

ARTÍCULO 12º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 13º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-2002-000426-22-3

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2022.09.19 13:11:20 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.09.19 13:11:40 -03:00

## PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### FLIXIMA

Infliximab 100 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Endovenosa / Infusión Endovenosa

Industria Corea del Sur (República de Corea)

Venta bajo receta archivada

**Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento, y cada vez que renueve su receta. Podría contener nueva información. Conserve esta información, puede necesitar leerlo nuevamente.**

- Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico.
- Este medicamento ha sido prescrito para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aún cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.
- Este medicamento sólo debe ser indicado por su médico y prescrito bajo una receta médica archivada.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no descritos en este texto.

### Contenido del prospecto

1. ¿Qué es FLIXIMA® y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de comenzar a usar FLIXIMA®?
3. ¿Cómo se le administrará FLIXIMA®?

#### 4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de FLIXIMA®?

#### 5. ¿Cómo debo conservar de FLIXIMA®?

#### 6. Contenido del envase e información adicional.

### 1. ¿Qué es FLIXIMA® y para qué se utiliza?

FLIXIMA® es un medicamento que contiene como principio activo Infliximab. Infliximab es un anticuerpo monoclonal – un tipo de proteína que se une a un objetivo específico en el cuerpo llamado TNF  $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa).

FLIXIMA® 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
- Psoriasis en placas

FLIXIMA® se usa también en adultos y niños a partir de 6 años de edad para:

- Enfermedad de Crohn □ Colitis ulcerosa.

FLIXIMA® actúa uniéndose selectivamente al TNF alfa y bloqueando su acción. El TNF alfa está involucrado en procesos inflamatorios del cuerpo, por lo que bloqueándolo puede reducir la inflamación en su cuerpo.

### 2. ¿Qué necesita saber antes de comenzar a usar FLIXIMA®?

#### No le deben administrar FLIXIMA® si:

- Si es alérgico a Infliximab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en COMPOSICIÓN).
- Es alérgico (hipersensible) a proteínas que provienen de ratones.
- Tiene tuberculosis (TB) u otra infección grave como septicemia, absesos e infecciones oportunistas.
- Padece un fallo del funcionamiento del corazón (insuficiencia cardiaca) moderado o grave

Si algo de lo anteriormente mencionado le ocurre a usted, no use FLIXIMA®. Si no está seguro, consulte a su médico antes de que le administren FLIXIMA®.

**Tenga cuidado especial con FLIXIMA® y consulte a su médico antes de recibir tratamiento si:**

Recibió en el pasado Infliximab:

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

Infecciones:

Antes de que le administren Flixima® informe a su médico si tiene una infección aunque sea muy leve.

- Antes de que le administren Flixima® informe a su médico si alguna vez ha vivido o viajado a un lugar donde son frecuentes infecciones como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis. Estas infecciones están causadas por unos tipos específicos de hongos que pueden afectar a los pulmones u otras partes de su cuerpo.
- Puede contraer infecciones más fácilmente cuando está siendo tratado con Infliximab. Si es mayor de 65 años, tiene un mayor riesgo.
- Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, bacterias, u otros organismos en el ambiente y septicemia, que pueden ser potencialmente mortales.

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

Tuberculosis (TB)

- Es muy importante que informe a su médico si alguna vez ha tenido TB o si ha estado en contacto cercano con alguien que haya tenido o tenga TB.
- Su médico le hará una prueba para ver si tiene TB. Se han notificado casos de TB en pacientes tratados con Infliximab, incluso en pacientes que ya han sido tratados con medicamentos para la TB. Su médico anotará estas pruebas en su tarjeta de información para el paciente.
- Si su médico nota que está en riesgo de TB, puede ser tratado con medicamentos para la TB antes de que le administren Infliximab.

Informe a su médico inmediatamente si nota signos de TB durante el tratamiento con Infliximab. Los signos incluyen tos persistente, pérdida de peso, sensación de cansancio, fiebre, sudores nocturnos.

### Virus de la hepatitis B

- Antes de que le administren Infliximab informe a su médico si es portador de hepatitis B o si la ha tenido alguna vez.
- Informe a su médico si piensa que puede tener riesgo de contraer hepatitis B.
- Su médico le debe hacer pruebas para el virus de la hepatitis B.
- El tratamiento con bloqueantes del TNF, como Infliximab, puede producir reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes portadores de este virus, que en algunos casos puede ser potencialmente mortal.

### Problemas del corazón

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

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

### Cáncer y linfoma

- Antes de que le administren Infliximab informe a su médico si tiene o ha tenido alguna vez linfoma (un tipo de cáncer de sangre) o cualquier otro cáncer.
- Los pacientes con artritis reumatoide grave, que han tenido la enfermedad durante mucho tiempo, pueden tener mayor riesgo de desarrollar linfoma.
- Los niños y adultos tratados con Infliximab pueden tener un riesgo mayor de desarrollar linfoma u otro tipo de cáncer.
- Algunos pacientes que han recibido bloqueantes del TNF, entre ellos Infliximab, han desarrollado un tipo raro de cáncer llamado linfoma hepatoesplénico de células T. De estos pacientes, la mayor parte fueron adolescentes chicos u hombres jóvenes y la mayoría tenían enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Este tipo de cáncer normalmente es mortal. Casi todos los pacientes habían recibido también medicamentos con azatioprina o 6-mercaptopurina, además de bloqueantes del TNF.

Algunos pacientes tratados con infliximab han desarrollado ciertos tipos de cáncer de piel. Informe a su médico si hay cambios en su piel o crecimientos en la piel durante o después del tratamiento.

- Algunas mujeres en tratamiento con Infliximab para artritis reumatoide han desarrollado cáncer de cuello de útero. A las mujeres tratadas con Infliximab, incluso aquellas mayores de 60 años, su médico puede recomendarles controles regulares de cáncer de cuello de útero.

#### Enfermedad del pulmón o grandes fumadores

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

#### Enfermedad del sistema nervioso

- Informe a su médico si tiene o ha tenido alguna vez un problema que afecte a su sistema nervioso antes de que le administren Infliximab. Esto incluye esclerosis múltiple, síndrome 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 Infliximab. Los síntomas pueden ser cambios de la vista, debilidad en sus brazos o piernas, entumecimiento u hormigueo en cualquier parte de su cuerpo. Lesiones en la piel

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

#### Vacunas

- Consulte a su médico si recientemente ha tenido o se tiene que poner una vacuna.
- Antes de iniciar el tratamiento con Flixima® debe recibir las vacunas recomendadas. Puede recibir algunas vacunas durante el tratamiento con Infliximab pero no debe recibir vacunas de microorganismos vivos (vacunas que contienen un agente infeccioso vivo pero debilitado) mientras está utilizando Flixima® porque pueden causar infecciones.
- Si recibió Infliximab mientras estaba embarazada, su bebé también puede tener un mayor riesgo de contraer una infección con vacunas de microorganismos vivos hasta seis meses después del nacimiento. Es importante que informe a los médicos de su bebé y a otros profesionales sanitarios sobre su tratamiento con Flixima® 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 un agente infeccioso (como una instilación BCG usada para el tratamiento del cáncer).

### Operaciones o intervenciones dentales

- Informe a su médico si va a tener alguna operación o intervención dental.
- Informe a su cirujano o al dentista que está en tratamiento con Flixima®.

### Problemas hepáticos

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

### Recuentos de células de la sangre bajos

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

### Trastorno del sistema inmunitario

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

### **Niños y adolescentes**

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

Algunos niños y adolescentes tratados con bloqueantes del TNF, como Flixima<sup>®</sup>, han desarrollado cánceres, incluso de tipos poco frecuentes, que en algunas ocasiones llevaron a la muerte.

- Más niños tratados con Infliximab desarrollaron infecciones en comparación con adultos.
- Los niños deben recibir las vacunas recomendadas antes de empezar el tratamiento con Flixima<sup>®</sup>. Los niños pueden recibir algunas vacunas durante el tratamiento con Flixima<sup>®</sup> pero no deben recibir vacunas de microorganismos vivos mientras están utilizando Flixima<sup>®</sup>.

Si no está seguro de si algo de lo anterior le ocurre a usted, consulte a su médico antes de que le administren Flixima<sup>®</sup>.

### **Otros medicamentos y Flixima<sup>®</sup>**

Los pacientes que tienen enfermedades inflamatorias ya toman medicamentos para tratar su condición. Estos medicamentos pueden causar efectos adversos. Su médico le aconsejará que otros medicamentos debe seguir usando mientras esté en tratamiento con Flixima<sup>®</sup>. Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente 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 o medicamentos adquiridos sin receta médica, como vitaminas o plantas medicinales.

En particular, informe a su médico si está usando alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos que afectan a su sistema inmunitario.
- Kineret (anakinra). Flixima<sup>®</sup> y Kineret no se deben utilizar a la vez.
- Orencia (abatacept). Flixima<sup>®</sup> y Orencia no se deben utilizar a la vez.
- No debe recibir vacunas de microorganismos vivos mientras usa Flixima<sup>®</sup>. Si estaba usando Flixima<sup>®</sup> durante el embarazo, informe al médico de su bebé y a otros profesionales sanitarios al cuidado de su bebé sobre su tratamiento con Flixima<sup>®</sup> antes de que el bebé reciba alguna vacuna.

Si no está seguro de si algo de lo anterior le ocurre a usted, consulte a su médico o farmacéutico antes de usar Flixima<sup>®</sup>.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Flixima® sólo se debe usar durante el embarazo si su médico considera que es necesario para usted.

- Debe evitar quedarse embarazada mientras esté siendo tratada con Flixima® y hasta 6 meses después de terminar el tratamiento. Comente el uso de medidas anticonceptivas durante ese tiempo con su médico.
- No dé el pecho mientras está siendo tratada con Flixima® y hasta 6 meses después del último tratamiento con Flixima®.
- Si recibió Flixima® 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 Flixima® antes de que su bebé vaya a ser vacunado. Si recibió Flixima® mientras estaba embarazada, poner la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis) a su bebé dentro de los 6 meses después del nacimiento, puede producir infección con complicaciones graves, incluso la muerte. No se deben administrar a su bebé vacunas de microorganismos vivos, como la BCG, dentro de los 6 meses después del nacimiento.

Para más información vea la sección sobre vacunas.

- En niños nacidos de mujeres tratadas con Infliximab durante el embarazo, se ha comunicado un descenso grave 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 Flixima® afecte a la capacidad para conducir o usar herramientas o máquinas. Si se siente cansado, mareado, o se encuentra mal después de que le administren Flixima®, no conduzca o use herramientas o máquinas. **Contenido de sodio**

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

### **3. ¿Cómo se le administrará FLIXIMA®?**

- Flixima® será administrado por su médico o enfermero.

- Su médico o enfermero preparará el medicamento para la infusión.  
El medicamento será administrado lentamente como una infusión (goteo) en una de las venas (generalmente de su brazo). Habitualmente la infusión le llevará unas 2 horas. Después del tercer tratamiento, su médico puede decidir administrarle su dosis de Flixima® en 1 hora.
- Estará controlado mientras le administren Flixima® y también durante 1 a 2 horas después.

### **Cuánto se le administrará Flixima®?**

- El médico decidirá su dosis, habitualmente calculándola según su peso corporal y patología a tratar:

#### **Artritis reumatoide:**

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

#### **Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, psoriasis, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn :**

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

- El médico decidirá además cada cuánto tiempo se le administrará Flixima®. Se detalla a continuación el esquema habitual

1º dosis	semana 0
2ª dosis	2 semanas después de su 1ª dosis
3ª dosis	6 semanas después de su 1ª dosis
Otras dosis	Cada 6 a 8 semanas, según su enfermedad

### **Uso en niños y adolescentes**

Flixima® sólo se debe usar en niños si están siendo tratados para la enfermedad de Crohn o colitis

ulcerosa. Estos niños deben tener 6 años de edad o más y serán tratados con las mismas dosis que para adultos.

## **Si le administran demasiado Flixima®**

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

**Ante la eventualidad de una dosis mayor a la habitual pueden consultar a los centros de toxicología:**

- **HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247**
- **HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777**
- **CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160**
- **Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532**

Si es posible, muestre a su médico o lleve consigo el envase o este prospecto.

## **4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de FLIXIMA®?**

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

Los efectos adversos también se pueden producir después de que su tratamiento con Flixima® haya finalizado.

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

- **Signos de una reacción alérgica** como hinchazón de su cara, labios, boca o garganta, que puede causar dificultad para tragar o respirar, erupción en la piel, urticaria, hinchazón de las manos, pies o tobillos. Algunas de estas reacciones pueden ser graves o potencialmente mortales. Una reacción alérgica se puede producir dentro de las 2 horas de su inyección o más tarde. Se pueden producir más signos de efectos adversos alérgicos hasta 12 días después de su inyección como dolor en los músculos, fiebre, dolor en las articulaciones o la mandíbula, dolor de garganta, o dolor de cabeza.

**Signos de un problema del corazón** como dolor o molestia en el pecho, dolor en el brazo, dolor de estómago, dificultad para respirar, ansiedad, aturdimiento, mareo, desmayos, sudoración, náuseas (sentirse enfermo), vómitos, palpitaciones o golpeteo en el pecho, latido rápido o lento del corazón, e hinchazón de los pies.

- **Signos de infección (entre ellos TB)** como fiebre, cansancio, tos que puede ser persistente, dificultad para respirar, síntomas parecidos a la gripe, pérdida de peso, sudores nocturnos, diarrea, heridas, acumulación de pus en la tripa o alrededor del ano (absceso), problemas dentales o sensación de escozor al orinar.
- **Posibles signos de cáncer** que incluyen, aunque no se limitan a inflamación de los ganglios linfáticos, pérdida de peso, fiebre, nódulos en la piel poco frecuentes, cambios en lunares o en la coloración de la piel, o hemorragia vaginal poco frecuente.
- **Signos de un problema pulmonar** como tos, dificultad para respirar u opresión en el pecho.
- **Signos de un problema del sistema nervioso** (que incluye problemas oculares) como signos de un ictus (entumecimiento repentino o debilidad de su cara, brazo o pierna, especialmente en un lado de su cuerpo; confusión repentina, dificultad para hablar o entender; dificultad para ver por uno o ambos ojos, dificultad para caminar, mareo, pérdida de equilibrio o de coordinación o un dolor de cabeza fuerte), convulsiones, entumecimiento/hormigueo en cualquier parte de su cuerpo, o debilidad en brazos o piernas, alteraciones de la vista como visión doble u otros problemas oculares.
- **Signos de un problema hepático** (que incluye infección por hepatitis B, cuando ha tenido hepatitis B con anterioridad) como piel y ojos amarillentos, orina de color marrón oscuro, dolor o hinchazón en la parte superior derecha del estómago, dolor en las articulaciones, erupciones en la piel, o fiebre.

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

Informe a su médico inmediatamente si nota algo de lo anterior.

### **Los siguientes efectos adversos se han observado con Infliximab:**

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

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

#### **Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas**

- Cambios en el funcionamiento del hígado, aumento de las enzimas hepáticas (se muestran en los □ análisis de sangre)
- Infecciones de pulmón o pecho, como bronquitis o neumonía
- Respiración difícil o dolorosa, dolor en el pecho
- Hemorragia en el estómago o intestinos, diarrea, indigestión, ardor de estómago, estreñimiento
- Erupción tipo urticaria (ronchas o habones), erupción cutánea con picor o piel seca

- Problemas de equilibrio o sensación de mareo
- Fiebre, aumento de la sudoración
- Problemas de circulación como presión sanguínea baja o alta  
Cardenales, sofoco o hemorragia nasal, calor, enrojecimiento de la piel (rubefacción)
- Sensación de cansancio o debilidad
- Infecciones bacterianas como septicemia, absceso o infección de la piel (celulitis)
- Infección de la piel debido a un hongo
- Problemas de la sangre como anemia o recuento de glóbulos blancos bajo
- Inflamación de los ganglios linfáticos
- Depresión, problemas para dormir
- Problemas oculares, entre ellos ojos rojos e infecciones
- Latidos rápidos del corazón (taquicardia) o palpitaciones
- Dolor en las articulaciones, músculos o espalda
- Infección del tracto urinario
- Psoriasis, problemas de la piel como eccema y pérdida del pelo
- Reacciones en el lugar de la inyección como dolor, hinchazón, enrojecimiento o picazón
- Escalofríos, acumulación de líquido bajo la piel que causa hinchazón □ Sensación de entumecimiento o de hormigueo.

### **Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas**

- Falta de riego sanguíneo, hinchazón de una vena
- Acumulación de sangre fuera de los vasos sanguíneos (hematoma) o moretones
- Problemas de la piel como ampollas, verrugas, coloración o pigmentación anormal de la piel, o labios hinchados, o engrosamiento de la piel, o enrojecimiento, piel con escamas y descamada
- Reacciones alérgicas graves (por ejemplo, anafilaxis), trastorno del sistema inmunitario llamada lupus, reacciones alérgicas a proteínas extrañas
- Heridas que tardan en cicatrizar
- Inflamación del hígado (hepatitis) o de la vesícula biliar, daño hepático
- Sentirse olvidadizo, irritable, confundido, nervioso
- Problemas oculares, incluyendo visión borrosa o reducida, ojos hinchados o con orzuelos
- Mal funcionamiento del corazón o empeoramiento del mismo, disminución del latido del corazón
- Desmayo
- Convulsiones, problemas de nervios



- Úlcera de intestino u obstrucción intestinal, dolor o retortijones en el estómago

#### Inflamación del páncreas (pancreatitis)

- Infecciones por hongos como infección por *Cándida* o infección por hongos de las uñas
- Problemas pulmonares (como edema)
- Líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural)
- Estrechamiento de las vías respiratorias en los pulmones, que causa dificultad para respirar
- Inflamación de la membrana que protege el pulmón, que causa dolores intensos en el pecho que empeoran al respirar (pleuresía)
- Tuberculosis
- Infecciones renales
- Recuento de plaquetas bajo, demasiados glóbulos blancos en sangre
- Infecciones en la vagina
- Resultado de análisis de sangre que muestra “anticuerpos” contra su propio cuerpo.

#### **Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas**

- Un tipo de cáncer sanguíneo (linfoma)
- Su sangre no proporciona suficiente oxígeno a su cuerpo, problemas de circulación como
- estrechamiento de un vaso sanguíneo
- Inflamación de las membranas que protegen el cerebro (meningitis)
- Infecciones debidas a un sistema inmunitario debilitado
- Infección por hepatitis B, cuando ha tenido hepatitis B con anterioridad
- Inflamación del hígado causado por un problema con el sistema inmunitario (hepatitis autoinmune)
- Problema hepático que causa piel y ojos amarillentos (ictericia)
- Hinchazón o crecimiento anormal de tejidos
- Reacción alérgica grave que puede causar pérdida de conocimiento y puede ser potencialmente mortal (shock anafiláctico)
- Inflamación de pequeños vasos sanguíneos (vasculitis)
- Trastornos del sistema inmunitario que pueden afectar a los pulmones, a la piel y a los ganglios linfáticos (como sarcoidosis)
- Acumulaciones de células inmunitarias como resultado de una respuesta inflamatoria (lesiones granulomatosas)
- Falta de interés o emoción

Problemas de la piel graves como necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y pustulosis exantemática generalizada aguda

- Otros problemas de la piel como eritema multiforme, reacciones liquenoides (erupción cutánea pruriginosa rojiza-morada y/o líneas gruesas blanco-grisáceas en las mucosas), ampollas y descamación de la piel, o forúnculos (furunculosis)
- Enfermedades del sistema nervioso graves como mielitis transversa, enfermedad parecida a la esclerosis múltiple, neuritis óptica y síndrome de Guillain-Barré
- Inflamación en el ojo que puede causar cambios en la visión, incluida ceguera
- Líquido en la membrana que protege el corazón (derrame pericárdico)
- Problemas de pulmón graves (como enfermedad pulmonar intersticial)
- Melanoma (un tipo de cáncer de piel)
- Cáncer de cuello de útero
- Recuentos de células de la sangre bajos, incluyendo un descenso grave en el número de glóbulos blancos en sangre
- Pequeñas manchas rojas o moradas causadas por hemorragia bajo la piel
- Valores anormales de una proteína de la sangre llamada “factor del complemento” que es parte del sistema inmunitario.
- Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles
- Cáncer en niños y adultos
- Un cáncer sanguíneo raro que afecta principalmente a adolescentes chicos u hombres jóvenes (linfoma hepatoesplénico de células T)
- Fallo del hígado
- Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel)
- Sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura
- Empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (se manifiesta como una erupción de la piel acompañada de debilidad muscular)
- Ataque al corazón
- Ictus
- Pérdida temporal de la vista durante o en las 2 horas de perfusión
- Infección debido a una vacuna de microorganismos vivos a causa de un sistema inmunitario debilitado.

## Otros efectos adversos en niños y adolescentes

Los niños que se trataron con Infliximab para la enfermedad de Crohn mostraron algunas diferencias en los efectos adversos en comparación con adultos tratados con Infliximab para la enfermedad de Crohn. Los efectos adversos que se produjeron más en niños fueron: glóbulos rojos bajos (anemia), sangre en heces, niveles totales bajos de glóbulos blancos (leucopenia), enrojecimiento o rubor facial (rubefacción), infecciones víricas, niveles bajos de glóbulos blancos que luchan contra la infección (neutropenia), fractura ósea, infección bacteriana y reacciones alérgicas del tracto respiratorio.

## Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse con el departamento de farmacovigilancia de laboratorio Elea Phoenix, comunicándose al 0800-333-3532.

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

## 5. ¿Cómo debo conservar de FLIXIMA®?

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

- Conservar entre 2°C y 8°C.
- Puede almacenarse a temperaturas de hasta un máximo de 25°C por un solo período único de hasta 6 meses; pero sin exceder la fecha de caducidad original. La nueva fecha de caducidad debe escribirse en la caja. Al retirarlo del almacenamiento refrigerado, FLIXIMA no puede regresar al almacenamiento refrigerado
- La solución reconstituida se mantiene estable durante 24 hs a temperatura ambiente hasta 25 °C.
- No use este medicamento si hay alteración del color o presencia de partículas.

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA

Flixima – Infliximab 100 mg– Polvo liofilizado para inyectable

Proyecto de información para pacientes

Página **18** de **20**



## **6. Contenido del envase e información adicional**

## **Composición de FLIXIMA®**

El principio activo es Infliximab. El principio activo es infliximab. Cada frasco ampolla contiene 100 mg de Infliximab. Después de la preparación cada ml contiene 10 mg de Infliximab.

Los demás componentes son sacarosa, dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato, hidrógeno fosfato disódico dihidrato y polisorbato 80.

## **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 1, 2, 3, 4 o 5 frascos ampollas con polvo liofilizado para reconstituir para una sola inyección intravenosa cada uno.

**MANTENGA ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL**

**Conservar en el embalaje exterior original bien cerrado.**

**No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el embalaje exterior y en cada blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.**

**No utilice este medicamento si observa algún deterioro o indicios de manipulación del envase del medicamento.**

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

**“Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la página Web de la**

**ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800333-1234”.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.  
Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 | [elea.com](http://elea.com)

Elaborado en 3, Gaetbeol-ro, Yeonsu-Gu, Incheon, 406-840, Corea del Sur (República de Corea).

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** INFORMANION PARA EL PACIENTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.07.13 22:16:21 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.07.13 22:16:22 -03:00



## PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

### **FLIXIMA Infliximab 100 mg Polvo liofilizado para inyectable Endovenosa / Infusión Endovenosa**

Industria Corea del Sur (República de Corea)

Venta bajo receta archivada

#### **FORMULA**

Cada frasco ampolla de **FLIXIMA** contiene 100 mg de Infliximab.

Excipientes sacarosa, dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato, hidrógeno fosfato disódico dihidrato y polisorbato 80.

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Ver prospecto adjunto.

#### **PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 1, 2, 3, 4 o 5 frascos ampollas con polvo liofilizado para reconstituir para una sola inyección intravenosa cada uno.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar entre 2°C y 8°C.

Puede almacenarse a temperaturas de hasta un máximo de 25°C por un solo período único de hasta 6 meses; pero sin exceder la fecha de caducidad original. La nueva fecha de caducidad debe escribirse en la caja. Al retirarlo del almacenamiento refrigerado, FLIXIMA no puede regresar al almacenamiento refrigerado

La solución reconstituida se mantiene estable durante 24 hs a temperatura ambiente hasta 25 °C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN  
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS  
NIÑOS.**

**MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica **0800-333-3532** | [elea.com](http://elea.com)

Elaborado en 3, Gaetbeol-ro, Yeonsu-Gu, Incheon, 406-840, Corea del Sur (República de Corea).

Lote:

Vencimiento:

## PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

### **FLIXIMA Infliximab 100 mg Polvo liofilizado para inyectable Endovenosa / Infusión Endovenosa**

Industria Corea del Sur (República de Corea)

Venta bajo receta archivada

#### **FORMULA**

Cada frasco ampolla de **FLIXIMA** contiene 100 mg de Infliximab.

Excipientes sacarosa, dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato, hidrógeno fosfato disódico dihidrato y polisorbato 80.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar entre 2°C y 8°C.

Puede almacenarse a temperaturas de hasta un máximo de 25°C por un solo período único de hasta 6 meses; pero sin exceder la fecha de caducidad original. La nueva fecha de caducidad debe escribirse en la caja. Al retirarlo del almacenamiento refrigerado, FLIXIMA no puede regresar al almacenamiento refrigerado

La solución reconstituida se mantiene estable durante 24 hs a temperatura ambiente hasta 25 °C.

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA  
Flixima – Infliximab 100 mg – Polvo liofilizado para inyectable





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** rotulos

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.07.13 22:02:11 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.07.13 22:02:12 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **FLIXIMA Infliximab 100 mg Polvo liofilizado para inyectable Endovenosa / Infusión Endovenosa**

Industria Corea del Sur (República de Corea)

Venta bajo receta archivada

#### **FORMULA**

Cada frasco ampolla de **FLIXIMA** contiene 100 mg de Infliximab.

Excipientes sacarosa, dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato, hidrógeno fosfato disódico dihidrato y polisorbato 80.

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente inmunomodulador, inhibidor de factor de necrosis tumoral alfa (anti TNF- $\alpha$ ).

**Código ATC:** L04AB02

#### **INDICACIONES Y USO Artritis reumatoidea**

FLIXIMA, en combinación con metotrexate, está indicado en la reducción de los signos y síntomas, así como la función física en:

- Pacientes con artritis reumatoide con enfermedad activa, cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), incluido el metotrexato, ha sido inadecuada.
- Pacientes con artritis reumatoide con enfermedad grave, activa y progresiva, no tratados previamente con metotrexato u otros fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs).

En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X (ver “Propiedades farmacodinámicas”)

#### **Enfermedad de Crohn**

FLIXIMA está indicado para

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

### **Enfermedad de Crohn pediátrica**

FLIXIMA está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa severa, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, que no han respondido a la terapia convencional incluyendo corticosteroide, inmunomodulador y terapia nutricional primaria; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichas terapias. Infliximab solamente se ha estudiado en combinación con terapia inmunosupresora convencional.

### **Colitis ulcerosa en adultos:**

FLIXIMA está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticoesteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA) o que presentan intolerancia a dichas terapias.

### **Colitis ulcerosa en niños mayores de 6 años:**

FLIXIMA está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa en niños y adolescentes (6 a 17 años) grave, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional (6-MP o AZA), son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas a estos tratamientos.

### **Espondilitis anquilosante**

FLIXIMA está indicado en pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa, severa, que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional.

### **Artritis psoriásica**

FLIXIMA está indicado en pacientes adultos con artritis psoriásica (APs) activa y progresiva cuando la respuesta al tratamiento previo con FAMEs no ha sido adecuada.

Infliximab puede administrarse:

- En combinación con metotrexato
- Como monoterapia, en pacientes con intolerancia o contraindicación al metotrexato.

Infliximab demostró mejorar la función física en pacientes con APs y reducir la tasa de progresión de daño articular periférico, medido por rayos X en pacientes con enfermedad simétrica poliarticular.

### **Psoriasis en placas**

FLIXIMA está indicado para tratar pacientes adultos con psoriasis en placas moderada a grave cuando tienen contraindicación o presentan intolerancia a otra terapia sistémica, incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA.

### **CARACTERÍSTICAS farmacodinámicas**

### **FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**

### **Propiedades**

#### *Mecanismo de Acción*

FLIXIMA, contiene Infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 (humano-murino). Infliximab se une al factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). Infliximab se produce mediante técnicas de ADN recombinante.

#### *Efectos farmacodinámicos*

Infliximab neutraliza la actividad biológica de TNF $\alpha$  uniéndose con alta afinidad a las formas transmembrana y soluble de TNF $\alpha$  e inhibe la unión de TNF $\alpha$  con sus receptores.



Infliximab no neutraliza TNF $\beta$  (linfotóxina- $\alpha$ ), una citoquina relacionada que utiliza los mismos receptores que TNF $\alpha$ .

Las actividades biológicas atribuidas a la TNF $\alpha$  incluyen: inducción de citoquinas proinflamatorias como interleuquinas (IL) 1 y 6, mejora de migración de leucocito incrementando la permeabilidad de la capa endotelial y expresión de moléculas de adhesión de las células endoteliales, activación de la actividad funcional de neutrófilos y eosinófilos, inducción de reactantes de fase aguda y otras proteínas hepáticas, así como también enzimas de degradación producidas por los condrocitos y/o sinoviocitos. Las células que expresan TNF $\alpha$  transmembrana a las que se une Infliximab pueden ser lisadas *in vitro* o *in vivo*. Infliximab inhibe la actividad funcional de TNF $\alpha$  en una amplia variedad de bioensayos *in vitro* utilizando fibroblastos humanos, células endoteliales, neutrófilos, linfocitos T y B, y células epiteliales.

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

Se han encontrado concentraciones elevadas de TNF $\alpha$  en las articulaciones de pacientes con artritis reumatoide y tienen correlación con una actividad de la enfermedad elevada. En artritis reumatoide, el tratamiento con Infliximab redujo la infiltración de células inflamatorias en las áreas inflamadas de la articulación así como la expresión de las moléculas que median la adhesión celular, quimioatracción y degradación tisular. Después del tratamiento con Infliximab, los pacientes mostraron una disminución de los niveles de interleuquina 6 (IL-6) sérica y proteína C reactiva (PCR), y en los pacientes con artritis reumatoide que tenían previamente disminución de los niveles de hemoglobina se observó un aumento de los mismos, en comparación con el valor basal. Además los linfocitos de sangre periférica no mostraron una disminución importante en número o en las respuestas proliferativas a la estimulación mitogénica *in vitro* en comparación con las células de los pacientes no tratados. En pacientes con psoriasis, el tratamiento con Infliximab produjo una disminución de la inflamación epidérmica y una normalización de la diferenciación de los queratinocitos en las placas psoriásicas. En artritis psoriásica, el

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

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

### **Farmacocinética**

Las infusiones intravenosas únicas de 1, 3, 5, 10 o 20 mg/kg de Infliximab produjeron aumentos proporcionales a la dosis en la concentración sérica máxima ( $C_{max}$ ) y en el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC, según las siglas en inglés). El volumen de distribución en estado de equilibrio (mediana del Vd de 3,0 a 4,1 litros) no fue dependiente de la dosis administrada e indicaba que Infliximab se distribuye predominantemente dentro del compartimento vascular. No se observó dependencia del tiempo de la farmacocinética. Las vías de eliminación de Infliximab no se han caracterizado. No se detectó Infliximab inalterado en la orina. No se observaron diferencias importantes

relacionadas con la edad o el peso en el aclaramiento o volumen de distribución en pacientes con artritis reumatoide. No se ha estudiado la farmacocinética de Infliximab en pacientes de edad avanzada.

No se han realizado estudios en pacientes con enfermedad hepática o renal.

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

La administración repetida de Infliximab (5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas en la enfermedad de Crohn fistulizante, 3 ó 10 mg/kg cada 4 u 8 semanas en artritis reumatoide) dio como resultado una ligera acumulación de Infliximab en suero después de la segunda dosis. No se observó acumulación posterior clínicamente relevante. En la mayoría de los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante, Infliximab se detectó en el suero durante 12 semanas (intervalo 4-28 semanas) tras la administración del régimen. *Población pediátrica*  
El análisis farmacocinético de la población basado en datos obtenidos de pacientes con colitis ulcerosa (N=60), enfermedad de Crohn (N=112), artritis reumatoide juvenil (N=117) y enfermedad de Kawasaki (N=16) con un rango de edad total desde 2 meses a 17 años indicó que la exposición a Infliximab fue dependiente del peso corporal de forma no lineal. Tras la administración de 5 mg/kg de Infliximab cada 8 semanas, la mediana pronosticada de la exposición a Infliximab en estado estacionario (área bajo la curva de concentración-tiempo en estado estacionario,  $AUC_{ss}$ ) en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años de edad fue aproximadamente un 20 % inferior que la mediana pronosticada de la exposición al fármaco en estado estacionario en adultos. Se pronosticó que la mediana de la  $AUC_{ss}$  en pacientes pediátricos de 2 años a menos de 6 años de edad sería aproximadamente un 40 % inferior que en adultos, aunque el número de pacientes que apoyan esta estimación es limitado.

### **Datos preclínicos de seguridad**

Infliximab no tiene reacciones cruzadas con TNF $\alpha$  en especies distintas a la humana y chimpancés.

Por tanto, los datos preclínicos sobre seguridad convencionales con Infliximab son limitados. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en el ratón que utiliza un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF $\alpha$  del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad. En un estudio sobre la fertilidad y la función reproductora general, el número de ratones preñados se redujo tras la administración del mismo anticuerpo análogo. Se desconoce si este hallazgo fue debido a los efectos sobre los machos y/o las hembras. En un estudio de toxicidad de 6 meses de duración a dosis repetidas en ratones, utilizando el mismo anticuerpo análogo frente al TNF $\alpha$  de ratón, se observaron depósitos cristalinos en la cápsula lenticular de algunos de los ratones macho que fueron tratados. No se han realizado revisiones oftalmológicas específicas en pacientes para averiguar la importancia de este hallazgo en el hombre.

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de Infliximab.

Los estudios en ratón deficiente en TNF $\alpha$  demostraron que no había incremento en tumores cuando fueron estimulados con iniciadores y/o estimuladores conocidos de tumores.

### **Datos de eficacia (Estudio NI071F1) para Infliximab NI-071**

Estudio comparativo entre Infliximab NI-071 y Producto medicinal de Referencia (PMR): Infliximab(Remicade).

NI-071 es el Infliximab contenido en la formulación de FLIXIMA.

Se trata de un estudio de fase 3, multicéntrico, en dos períodos, un primer período doble ciego (de 30 semanas de seguimiento) y un segundo período de estudio abierto (hasta 54 semanas).

El estudio en el periodo I (hasta semana 30) fue aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento activo, con grupos paralelos para comparar la eficacia, la seguridad y la farmacocinética del NI-071 con las de PMR.

En el periodo II todos los sujetos recibieron el NI-071 para investigar la seguridad de la administración del NI-071 a largo plazo. Este estudio se realizó en 66 centros en Japón.

En el periodo I, se aleatorizó a los pacientes a recibir NI-071 o PMR en dosis de 3 mg/kg de peso corporal mediante infusión intravenosa por goteo el día 1 (fecha de la primera dosis) y en las semanas 2 y 6. Después de la evaluación a las 14 semanas se repetiría dosis ó se administraría una vez cada 8 semanas a. Luego de semana 14 se permitían aumentos de dosis (escalonados hasta 10mg/kg c/8 semanas p 6mg/kg c/4 semanas) o reducciones en el intervalo de dosificación. En el periodo II todos los sujetos recibirían el NI-071 una vez cada 8 semanas (o 4 semanas) según la dosis y el intervalo de dosificación utilizado hasta la semana 30 y los síntomas clínicos de AR en la semana 30.

#### *Datos demográficos:*

En este estudio, 242 sujetos (126 en el grupo del NI-071 y 116 en el grupo PMR) fueron asignados de forma aleatoria a recibir la medicación de estudio. En total, 238 sujetos (98,3 %) completaron el estudio hasta la semana 14, el momento de la evaluación primaria de eficacia, y 222 sujetos (91,7 %) completaron el periodo I (desde la asignación aleatoria hasta antes de la administración en la semana 30), el periodo de doble ciego. En el conjunto de análisis de seguridad, los sujetos inscritos en este estudio fueron 18 hombres y 108 mujeres en el grupo del NI-071 y 20 hombres y 96 mujeres en el grupo PMR, todos asiáticos (japoneses). La media de edad (rango) de los sujetos fue de 54,0 años (21 a 74 años) en el grupo del NI-071 y 53,7 años (26 a 74 años) en el grupo tratada con PMR. La media de peso corporal (rango) era 54,40 kg (40,2 a 84,4 kg) en el grupo del NI-071 y 57,96 kg (40,1 a 98,6 kg) en el grupo PMR. La media de índice de masa corporal (IMC) (rango) era 21,913 kg/m<sup>2</sup> (15,80 a 35,48 kg/m<sup>2</sup>) en el grupo del NI-071 y 23,079 kg/m<sup>2</sup> (14,69 a 38,74 kg/m<sup>2</sup>) en el grupo PMR. No hubo grandes diferencias en las características demográficas basales entre los 2 grupos.

#### *Resultados:*

La media de cambio (desviación estándar) respecto del inicio en DAS28-ESR en la semana 14, el criterio de valoración primario de eficacia, fue -2,15 (1,19) en el grupo del NI-071 y -2,13 (1,18) en el grupo PMR. Para el cambio en DAS28-ESR respecto del inicio

hasta la semana 14, se realizó un análisis de covarianza usando DAS28-ESR al inicio como covariable para calcular la media de diferencia entre los grupos del NI-071 y PMR y su IC del 95 %. Como resultado, la media de mínimos cuadrados (error estándar) fue -2,13 (0,106) en el grupo del NI-071 y -2,16 (0,112) en el grupo PMR, con la diferencia de 0,02 y el IC del 95 % de -0,280 a 0,328, lo que satisface el criterio predeterminado para equivalencia (IC del 95 % de la media de diferencia incluida en el rango -0,6 a 0,6). Por lo tanto, se demostró la equivalencia del NI-071 con PMR en cuanto a eficacia.

Los criterios de valoración secundarios: cambio respecto del inicio en DAS28-ESR en la semana 30 (LOCF) y cambio respecto del inicio en DAS28-CRP en la semana 14 (LOCF) y la semana 30 (LOCF) también cumplieron el criterio predeterminado para equivalencia mediante el mismo análisis que el criterio de valoración primario, lo que demuestra que el NI-071 es equivalente a PMR en cuanto a eficacia

En relación con el índice de mejora según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) (ESR), los valores ACR20, ACR50, y ACR70 en la semana 14 (LOCF: last observation carried forward o última observación realizada) fueron 71,5 % (88/123 sujetos), 39,8 % (49/123 sujetos), y 20,3 % (25/123 sujetos), respectivamente, en el grupo del NI-071 y 69,4 % (77/111 sujetos), 47,7 % (53/111 sujetos), y 23,4 % (26/111 sujetos), respectivamente, en el grupo PMR. En forma similar, los valores ACR20, ACR50 y ACR70 en la semana 30 (LOCF) fueron 84,6 % (104/123 sujetos), 64,2 % (79/123 sujetos), y 32,5 % (40/123 sujetos), respectivamente, en el grupo del NI-071 y 81,1 % (90/111 sujetos), 56,8 % (63/111 sujetos), y 37,8 % (42/111 sujetos), respectivamente, en el grupo PMR. La comparación entre los 2 grupos hasta la semana 30, el fin del periodo de doble ciego, no demostró diferencias obvias.

	NI-071	PMR (Remicade)	
media de cambio (desviación estándar) semana 14 respecto a basal en DAS28- ESR	-2,15 (1,19)	-2,13 (1,18)	

Cambio DAS28ESR respecto del inicio hasta la semana 14, se	Media mínimos cuadrados -2,13 (0,106)	Media mínimos cuadrados -2,16 (0,112)	Diferencia 0,02 (IC 95 % de -0,280 a 0,328)
ACR20 semana 14 ESR	71,5 % (88/123 sujetos)	69,4 % (77/111 sujetos)	
ACR50 semana 14 ESR	39,8 % (49/123 sujetos)	47,7 % (53/111 sujetos)	
ACR70 semana 14 ESR	20,3 % (25/123 sujetos)	23,4 % (26/111 sujetos)	
ACR20 semana 30 ESR	84,6 % (104/123 sujetos)	81,1 % (90/111 sujetos)	
ACR50 semana 30 ESR	64,2 % (79/123 sujetos)	56,8 % (63/111 sujetos)	
ACR70 semana 30 ESR	32,5 % (40/123 sujetos)	37,8 % (42/111 sujetos)	

En relación con el índice de mejora según los criterios del ACR (CRP), los valores ACR20, ACR50, y ACR70 en la semana 14 (LOCF) fueron 73,2 % (90/123 sujetos), 45,5 % (56/123 sujetos), y 21,1 % (26/123 sujetos), respectivamente, en el grupo del NI071 y 69,4 % (77/111 sujetos), 53,2 % (59/111 sujetos), y 26,1 % (29/111 sujetos), respectivamente, en el grupo PMR. En forma similar, los valores ACR20, ACR50 y ACR70 en la semana 30 (LOCF) fueron 86,2 % (106/123 sujetos), 67,5 % (83/123 sujetos), y 38,2 % (47/123 sujetos), respectivamente, en el grupo del NI-071 y 79,3 % (88/111 sujetos), 61,3 % (68/111 sujetos), y 42,3 % (47/111 sujetos), respectivamente, en el grupo PMR. La comparación entre los 2 grupos hasta la semana 30, el fin del periodo de doble ciego, no demostró diferencias obvias.

En el periodo II (después de la semana 30) de este estudio, los sujetos de ambos grupos de tratamiento fueron tratados con el NI-071, y los resultados de DAS28-ESR, DAS28CRP, y el índice de mejora según los criterios del ACR en la semana 54 todos demostraron que el efecto observado en la semana 30 se mantuvo.

En total, 13 sujetos interrumpieron el estudio debido a "falta de eficacia", y se consideró que la eficacia persistió en la mayoría de los sujetos

Los resultados de los 3 estudios realizados en Japón sugirieron que no hubo gran diferencia en inmunogenicidad entre el NI-071 y PMR.

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con FLIXIMA debe ser indicado y supervisado por un médico calificado, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la patología a tratar.

El producto debe reconstituirse previo a su administración como infusión intravenosa. Las infusiones de deben ser administradas por profesionales sanitarios calificados entrenados en la detección de cualquier efecto relacionado con la infusión.

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

Se describen a continuación las dosis y esquemas posológico sugeridos para cada patología:

### **Artritis reumatoide**

*3 mg/kg de FLIXIMA administrados en semana 0, 2 y 6, luego cada 8 semanas, concomitantemente con metotrexato.*

La posología sugerida de FLIXIMA en artritis reumatoide es de 3 mg/kg administrados como infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión, y posteriormente una dosis cada 8 semanas. Debe administrarse concomitantemente con metotrexato.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8



semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se deberá reconsiderar cuidadosamente el continuar la terapia en pacientes que no presenten beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o tras el ajuste de dosis.

### **Enfermedad de Crohn:**

Enfermedad de Crohn activa de moderada a grave: 5 mg/kg de FLIXIMA administrados en semana 0 y 2, evaluar si hay respuesta, en caso afirmativo repetir en 6ª semana, luego cada 8 semanas.

La posología sugerida en enfermedad de Crohn activa moderada a grave es de 5 mg/kg administrados como infusión intravenosa seguida de una infusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera infusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con Infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con Infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la infusión inicial.

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

- Mantenimiento: Infusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de infusiones cada 8 semanas o
- Re-administración: Infusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad (ver “Re-administración” más abajo y “Precauciones y advertencias”).

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

Enfermedad de Crohn activa fistulizante : 5 mg/kg de FLIXIMA en semana 0, 2 y 6 evaluar posteriormente si se continua con tratamiento c/ 8 semanas.

El esquema recomendado en enfermedad de Crohn activa fistulizante es de 5 mg/kg administrados como infusión intravenosa seguida de infusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión. Si un paciente no presenta respuesta después de 3 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con Infliximab. En pacientes que presenten respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento 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 vuelven a aparecer, seguida de infusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas (ver “Readministración” más abajo y “Precauciones y advertencias”).

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis (ver “Propiedades farmacodinámicas”).

Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

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

### **Colitis ulcerosa**

*5 mg/kg de FLIXIMA administrados en semana 0, 2 y 6, luego cada 8 semanas*

En pacientes con colitis ulcerosa la dosis recomendada de FLIXIMA es 5 mg/kg administrados como infusión intravenosa seguidos de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas posteriores a la primera infusión y luego cada 8 semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, esto es con 3 dosis. Se deberá reconsiderar cuidadosamente la continuación de la terapia en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

### **Espondilitis anquilosante**

*5 mg/kg de FLIXIMA administrados en semana 0, 2 y 6, luego cada 6 u 8 semanas*

En pacientes con espondilitis anquilosante se sugieren 5 mg/kg de FLIXIMA administrados como infusión intravenosa seguido de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera dosis, y posteriormente cada 6 u 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (esto es, después de 2 dosis), no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con Infliximab.

### **Artritis psoriásica**

*5 mg/kg de FLIXIMA administrados en semana 0, 2 y 6, luego cada 8 semanas*

La dosis recomendada de FLIXIMA en pacientes con artritis psoriásica es 5 mg/kg administrados como infusión intravenosa seguido por la misma dosis a las 2 y 6 semanas posteriores a la primera inusión y posteriormente cada 8 semanas. INFLIXIMAB se puede usar con o sin metotrexato.

### **Psoriasis en placas**

*5 mg/kg de FLIXIMA administrados en semana 0, 2 y 6, luego cada 8 semanas*

La dosis recomendada de FLIXIMA en pacientes con psoriasis es 5 mg/kg, administrados como infusión intravenosa seguida dosis idénticas adicionales a las 2 y 6 semanas posteriores a la primera infusión y luego cada 8 semanas. Si un paciente no responde luego de 14 semanas (esto es, después de 4 dosis), no se deberá continuar el tratamiento con Infliximab.

### **Re-administración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide**

Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, FLIXIMA se puede readministrar dentro de las 16 semanas siguientes a la última infusión. En los ensayos clínicos, reacciones de hipersensibilidad tardía han sido poco frecuentes y se han producido tras intervalos libres de Infliximab menores a 1 año (ver “Precauciones y advertencias” y “Reacciones Adversas”). No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la re-administración tras un intervalo libre de FLIXIMA de más de 16 semanas. Esto es

aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoidea.

#### **Re-administración en la colitis ulcerosa**

La seguridad y eficacia de la re-administración de Infliximab en colitis ulcerosa, que no sea cada 8 semanas, no se ha establecido (ver “Precauciones y advertencias” y “Reacciones adversas”).

#### **Re-administración en la espondilitis anquilosante**

La seguridad y eficacia de la re-administración de Infliximab en espondilitis anquilosante, que no sea cada 6 a 8 semanas, no se ha establecido (ver “Precauciones y advertencias” y “Reacciones adversas”).

#### **Re-administración en la artritis psoriásica**

La seguridad y eficacia de la re-administración, que no sea cada 8 semanas en artritis psoriásica, no se ha establecido (ver “Precauciones y advertencias” y “Reacciones adversas”).

#### **Re-administración en psoriasis**

La experiencia limitada del retratamiento con una dosis única de infliximab en psoriasis luego de un intervalo de 20 semanas, sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones leves a moderadas a la infusión cuando se compara con el régimen de inducción inicial (ver “Propiedades farmacodinámicas”).

La experiencia limitada del retratamiento seguido de un empeoramiento de la enfermedad por un régimen de reinducción sugiere una mayor incidencia de reacciones a la infusión, incluyendo las graves, cuando se compara con el tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas (ver “Reacciones adversas”).

#### **Readministración para todas las indicaciones**

En caso de que la terapia de mantenimiento se interrumpa, y haya necesidad de reiniciar el tratamiento, no se recomienda la utilización de régimen de reinducción (ver “Reacciones

adversas”). En esta situación, FLIXIMA debe ser reiniciado como una dosis única seguida de las recomendaciones para la dosis de mantenimiento descritas anteriormente.

### **Poblaciones especiales**

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia renal y/o hepática*

FLIXIMA no se ha estudiado en esta población de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones posológicas (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

#### *Población Pediátrica*

##### Enfermedad de Crohn (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados como infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con Infliximab en niños y adolescentes que no hayan respondido 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 puede ser suficiente un intervalo de dosificación más largo. Los pacientes a quienes se les ha reducido el intervalo de dosificación a menos de 8 semanas pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas. Se debe considerar cuidadosamente el continuar la terapia con un intervalo de dosificación reducido en aquellos pacientes que no presentan evidencia de beneficio terapéutico adicional después de un cambio en el intervalo de dosificación.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Infliximab en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn. No se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

#### Colitis ulcerosa (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados como infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con Infliximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento (ver “Propiedades farmacodinámicas”).

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Infliximab en niños menores de 6 años con colitis ulcerosa. No se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

#### Psoriasis

La seguridad y eficacia de Infliximab en niños y adolescentes menores a 18 años para la indicación de psoriasis no se ha establecido. No se puede hacer una recomendación posológica.

#### Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

La seguridad y eficacia de Infliximab no se ha establecido en niños y adolescentes menores a 18 años para las indicaciones de artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, por lo que no puede hacerse una recomendación posológica.

#### Artritis reumatoide juvenil

La seguridad y eficacia de Infliximab no se ha establecido en niños y adolescentes menores a 18 años para la indicación de artritis reumatoide juvenil. No se puede hacer una recomendación posológica

### **Forma de administración**

FLIXIMA debe ser administrado por vía intravenosa durante un período de 2 horas. La velocidad de infusión puede enlentecerse en caso de que el paciente haya tenido reacciones relacionadas a la infusión previamente.

Premedicación: Los pacientes pueden ser pretratados con, por ejemplo, antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol

Período post infusional: A todos los pacientes a los que se les administre FLIXIMA se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la infusión debido a las reacciones agudas relacionadas con la infusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, tales como adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial.

En pacientes adultos seleccionados cuidadosamente que han tolerado al menos 3 infusiones iniciales de 2 horas de FLIXIMA (fase de inducción) y que están recibiendo terapia de mantenimiento, se puede considerar la administración de infusiones subsecuentes durante un periodo no menor a 1 hora.

Si ocurre una reacción a la infusión asociada a una infusión acortada, se debe considerar para futuras infusiones una velocidad de infusión más lenta si se continúa con el tratamiento. No se han estudiado infusiones acortadas con dosis > 6 mg/kg (ver “Reacciones adversas”).

#### Instrucciones para la preparación y administración

1. Calcular la dosis y el número de viales de FLIXIMA necesarios. Cada vial de FLIXIMA contiene 100 mg de Infliximab. Calcular el volumen total de solución reconstituida de

FLIXIMA

2. En condiciones asépticas, reconstituir cada vial de FLIXIMA con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o menor. Retirar el tapón del vial y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70%. Insertar la aguja de la jeringa en el vial en el centro del tapón de goma, y dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia la pared de vidrio del vial. Remover con suavidad la solución mediante un movimiento rotatorio del vial para disolver el polvo liofilizado. Evitar la agitación prolongada o vigorosa. NO AGITAR. No es raro que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. Dejar reposar la solución reconstituida durante 5 minutos. Comprobar que la solución sea de

incolora a amarillo claro y opalescente. En la solución pueden aparecer unas finas partículas translúcidas, ya que Infliximab es una proteína. No utilizar si la solución presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas.

3. Diluir el volumen total de la dosis de solución reconstituida de FLIXIMA hasta 250 ml con solución para infusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico estéril. No diluir la solución reconstituida de FLIXIMA con cualquier otro diluyente. Esto puede realizarse extrayendo del frasco de vidrio o de la bolsa de infusión de 250 ml de cloruro de sodio al 0,9% un volumen igual al volumen de FLIXIMA reconstituido. Añadir lentamente el volumen total de solución reconstituida de FLIXIMA al frasco o bolsa de infusión de 250 ml. Mezclar suavemente. Para volúmenes mayores de 250 ml, usar una bolsa de infusión de mayor tamaño (por ejemplo, 500 ml, 1000 ml) o usar múltiples bolsas de infusión de 250 ml, para asegurarse de que la concentración de la solución de infusión no exceda los 4 mg/ml.

4. Administrar la solución para infusión intravenosa durante un período no inferior al tiempo de infusión recomendado (ver “Posología y modo de administración”). Usar sólo un equipo para infusión con un filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, no pirógeno y estéril (tamaño del poro de 1,2  $\mu\text{m}$  o menor). Como no incluye conservantes, se recomienda que la administración de la solución para infusión intravenosa se comience lo antes posible, y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Cuando la reconstitución y dilución se realizan bajo condiciones asépticas, la solución para infusión de FLIXIMA puede utilizar dentro de las 24 horas, si se conserva entre 2°C y 8°C. No conservar porciones no utilizadas de la solución para infusión intravenosa para su reutilización.

5. No se han realizado estudios de compatibilidad física bioquímica para evaluar la administración conjunta de FLIXIMA con otros agentes. No perfundir FLIXIMA concomitantemente con otros agentes en la misma línea intravenosa.

6. Antes de su administración, inspeccionar visualmente FLIXIMA en cuanto a partículas o alteración del color. No utilizar si se observan partículas opacas visibles, alteración del color o partículas extrañas. Si se observan partículas visiblemente opacas, decoloración u otras partículas extrañas la solución no debe ser utilizada.



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

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad grave conocida a Infliximab. FLIXIMA no debe volver a administrarse a pacientes que han experimentado una reacción de hipersensibilidad severa a Infliximab. Tampoco debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la formulación o a cualquier proteína murina.

Pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves, tales como sepsis, abscesos, e infecciones oportunistas.

Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III / IV de la clasificación NYHA).

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Hipersensibilidad**

Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas a la infusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad tardía.

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

Pueden desarrollarse anticuerpos frente a Infliximab que se han asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la infusión. Una baja proporción de reacciones a la infusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente a Infliximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos anti-Infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la infusión. El efecto de la terapia inmunomoduladora concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en terapia de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con Infliximab tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los

anticuerpos anti- Infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si ocurren reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no deben realizarse infusiones posteriores de Infliximab.

Se han reportado en estudios clínicos reacciones de hipersensibilidad tardía. Los datos disponibles sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de Infliximab. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si experimentan cualquier reacción adversa tardía (ver “Reacciones adversas”). Si los pacientes vuelven a ser tratados después de un periodo prolongado, deben ser controlados estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad tardía.

#### **Infecciones:**

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente frente a infecciones, incluyendo tuberculosis, antes, durante y tras el tratamiento con FLIXIMA. Dado que la eliminación de Infliximab puede llevar hasta seis meses, se deberá continuar el monitoreo a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o sepsis no se le debe seguir administrando tratamiento con FLIXIMA.

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

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. Los datos experimentales demuestran que TNF $\alpha$  es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares. La experiencia clínica demuestra que la defensa del huésped contra la infección está comprometida en algunos pacientes tratados con Infliximab.

Debería tenerse en cuenta que la supresión de TNF $\alpha$  puede enmascarar síntomas de infección tal como fiebre.

La detección precoz de cuadros clínicos atípicos de infecciones graves y de cuadros clínicos típicos de infecciones raras e inusuales es crítico para minimizar retrasos en el diagnóstico y tratamiento.

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

Se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida sepsis y neumonía, hongos invasivos, infecciones víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con Infliximab. Algunas de estas infecciones han fatales; las infecciones oportunistas reportadas con mayor frecuencia con un índice de mortalidad > 5% incluyen neumocistosis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección durante el tratamiento con FLIXIMA, deben estar estrechamente monitoreados y someterse a una evaluación diagnóstica completa.

La administración de FLIXIMA debe ser discontinuada si el paciente desarrolla una nueva infección grave o sepsis, FLIXIMA y se debe iniciar una terapia antimicrobiana o antifúngica adecuada hasta que la infección esté controlada.

### ***Tuberculosis***

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

Antes de iniciar el tratamiento con FLIXIMA, todos los pacientes deben ser evaluados de tuberculosis activa e inactiva ('latente'). Esta evaluación deberá incluir una historia clínica detallada con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deberán realizar en todos los pacientes pruebas de screening adecuadas (por ejemplo, prueba cutánea de la tuberculina, radiografía de tórax, y/o ensayo de Liberación de Interferón Gamma) (pueden aplicar recomendaciones locales). Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunocomprometidos.

Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con FLIXIMA (ver “Contraindicaciones”).

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

Si se diagnostica una tuberculosis inactiva (“latente”), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con terapia anti-tuberculosis antes de iniciar con FLIXIMA, de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes del inicio de FLIXIMA en pacientes que presentan varios o importantes factores de riesgo para la tuberculosis y una prueba negativa para tuberculosis latente.

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

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

Todos los pacientes deben ser informados de buscar consejo médico si aparecen signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, fiebre) durante o después del tratamiento con FLIXIMA.

#### *Infecciones fúngicas invasivas*

En los pacientes tratados con FLIXIMA, se debe sospechar una infección fúngica invasiva como la aspergilosis, candidiasis, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis ante la aparición de una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en una fase temprana de la investigación de estos pacientes. Las infecciones fúngicas invasivas se pueden presentar como enfermedad diseminada más que localizada, y las pruebas de antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con una infección activa. Se debe considerar una terapia empírica antifúngica

adecuada al mismo tiempo que se realiza un estudio diagnóstico teniendo en cuenta tanto el riesgo de una infección fúngica grave y los riesgos de una terapia antifúngica.

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

Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fístulas supurativas agudas no deben iniciar la terapia con FLIXIMA hasta que se haya eliminado la fuente de la posible infección, concretamente el absceso (ver “Contraindicaciones”).

#### *Reactivación de la hepatitis B (VHB)*

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista TNF incluyendo Infliximab, que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos tuvieron desenlace mortal. Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con FLIXIMA. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores de VHB que precisen tratamiento con FLIXIMA deben estar estrechamente controlados en cuanto a signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante los meses siguientes a la finalización del tratamiento. No se dispone de suficientes datos sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB con terapia antiviral juntamente con antagonistas TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con FLIXIMA e iniciar terapia antiviral eficaz con un tratamiento de soporte adecuado.

#### *Acontecimientos hepatobiliares*

Durante la experiencia posterior a la comercialización de FLIXIMA se han observado casos de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Han ocurrido casos aislados de falla hepática que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática deberán ser evaluados por evidencia de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de

ALT  $\geq$  5 veces el límite superior normal, se deberá interrumpir FLIXIMA, y se deberá llevar a cabo una investigación minuciosa de la anomalía.

#### *Administración concomitante de inhibidor de TNF-alfa y anakinra*

Se observaron infecciones graves y neutropenia en ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF $\alpha$ , etanercept, sin beneficio clínico añadido comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con la terapia de combinación etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF $\alpha$ . Por tanto, no se recomienda la combinación de FLIXIMA y anakinra.

#### *Administración concomitante de inhibidor de TNF-alfa y abatacept*

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

#### *Administración concomitante con otras terapias biológicas*

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

#### *Cambio entre FAMES biológicos*

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

### *Vacunación*

Se recomienda que los pacientes, siempre que sea posible, lleven al día todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación vigente previamente a iniciar la terapia con FLIXIMA.

Los pacientes que reciben Infliximab podrían recibir vacunaciones concurrentes, excepto por vacunas a organismos vivos (ver “Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción” y “Fertilidad, Embarazo y Lactancia”).

En un subgrupo de 90 pacientes adultos con artritis reumatoidea del estudio ASPIRE una proporción similar de pacientes en cada grupo de tratamiento (metotrexato más: placebo [n = 17], Infliximab 3 mg/kg [ n = 27] o Infliximab 6 mg/kg [n = 46]) acumuló un aumento efectivo de dos títulos frente a una vacuna neumocócica polivalente, indicando que infliximab no interfiere con la respuesta inmune humoral independiente de células T. Sin embargo, estudios de la literatura publicada en varias indicaciones (por ejemplo, artritis reumatoidea, psoriasis, enfermedad de Crohn) sugieren que la vacunación a organismo no vivo recibida durante el tratamiento con terapias anti-TNF, incluyendo Infliximab podría provocar una menor respuesta inmune que en aquellos pacientes que no recibieron terapia anti-TNF.

### Vacunas de microorganismos vivos/ agentes infecciosos terapéuticos

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

En lactantes expuestos intrauterinamente a Infliximab se ha reportado, tras la administración de la vacuna BCG después del nacimiento, desenlace mortal debido a la infección diseminada por Bacillus Calmette-Guérin (BCG). Se recomienda un período de espera de al menos seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos *in útero* a Infliximab (ver “Fertilidad, embarazo y lactancia”).

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

#### Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa de TNF $\alpha$  que causa la terapia anti-TNF puede resultar en el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas sugestivos de un síndrome tipo lupus luego del tratamiento con FLIXIMA y es positivo para anticuerpos frente ADN bicatenario, no se debe dar un tratamiento posterior con FLIXIMA (ver “Reacciones adversas”).

#### Trastornos neurológicos

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

#### Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

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

En un ensayo clínico preliminar en el cual se evaluaba el uso de Infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a severa, se notificaron



más neoplasias en los pacientes tratados con Infliximab en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían un historial de tabaquismo importante. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con riesgo elevado de neoplasia por tabaquismo importante.

Con los conocimientos actuales, no puede ser excluido un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente bloqueante del TNF (ver “Reacciones adversas”). Se debe tener precaución al considerar la terapia con bloqueantes del TNF en pacientes con historia de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasia.

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

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

Durante la fase posterior a la comercialización se han notificado casos de linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL) en pacientes tratados con bloqueantes del TNF incluido Infliximab. Este raro tipo de linfoma de células T hepatoesplénico tiene un curso de enfermedad muy agresivo y es usualmente fatal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante o inmediatamente antes de un bloqueante del TNF. La gran mayoría de los casos con Infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con FLIXIMA debe considerarse cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con FLIXIMA no puede excluirse (ver “Reacciones adversas”).

Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido Infliximab (ver “Reacciones adversas”). Se recomiendan

exámenes periódicos de la piel, especialmente en los pacientes con factores de riesgo para cáncer de piel.

Un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional utilizando datos del registro nacional sueco encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoidea tratadas con Infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamiento biológico o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años. Se debe continuar el examen periódico en las mujeres tratadas con FLIXIMA, incluidas aquellas mayores de 60 años.

Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo elevado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado historia previa de displasia o carcinoma de colon deben ser examinados por displasia a intervalos regulares, antes de la terapia y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. Los datos actuales no indican que el tratamiento con Infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon.

Como no se ha establecido la posibilidad de aumento del riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico tratados con Infliximab el médico debería considerar cuidadosamente el riesgo y los beneficios de una terapia continuada para los pacientes.

#### Insuficiencia cardíaca

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

#### Reacciones hematológicas

Se han reportado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido Infliximab. Todos los pacientes deben ser aconsejados de buscar asistencia médica inmediatamente si desarrollan signos y síntomas de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematomas,

hemorragia, palidez). Se debe considerar discontinuar la administración de FLIXIMA en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas. Otros

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con Infliximab en pacientes que se han sometido a intervenciones quirúrgicas, incluyendo artroplastia es limitada. Se debe tener consideración la vida media de Infliximab si se planea una intervención quirúrgica. El paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con FLIXIMA deberá ser monitoreado estrechamente por infecciones, y se deberán tomar las acciones adecuadas.

Falla en la respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn podría indicar la presencia de estenosis fibrótica establecida que podría requerir tratamiento quirúrgico. No hay evidencia de que Infliximab empeore o provoque estenosis fibrosa.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

La incidencia de Infliximab fue mayor que en aquellos pacientes menores de 65 años de edad. Algunos de ellos con un desenlace fatal. Se deberá prestar una atención especial al riesgo de infección al tratar a los pacientes de edad avanzada (ver “Reacciones adversas”).

#### *Población pediátrica*

### Infecciones

En los ensayos clínicos, las infecciones se han reportado en una mayor proporción de pacientes pediátricos comparados con pacientes adultos (ver “Reacciones adversas”).

### Vacunaciones

Se recomienda que los pacientes pediátricos, siempre que sea posible, lleven al día todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación vigente previamente a iniciar la terapia con FLIXIMA.

Los pacientes pediátricos que reciben Infliximab podrían recibir vacunaciones concurrentes, excepto por vacunas a organismos vivos (ver “Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción” y “Fertilidad, Embarazo y Lactancia”).

### Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Durante la fase posterior a la comercialización se han notificado neoplasias, algunas fatales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia  $\leq$  18 años de edad), incluyendo Infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos representaron una variedad de distintas neoplasias e incluyeron neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse el riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la fase posterior a la comercialización se han notificado casos de linfomas de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con bloqueantes del TNF, incluido Infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T hepatoesplénico tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y es usualmente fatal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante o inmediatamente antes de un bloqueante del TNF. La gran mayoría de los casos con Infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con FLIXIMA debe considerarse cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con FLIXIMA no puede excluirse (ver “Reacciones adversas”).

### Contenido en Sodio

FLIXIMA contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es esencialmente “libre de sodio”, sin embargo, FLIXIMA es diluido en una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para infusión. Esto debería ser tomado en cuenta para los pacientes con una dieta controlada en sodio.

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No

se han realizado estudios de interacciones.

En pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reducen la formación de anticuerpos frente a Infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas

de Infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos por limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de Infliximab y anticuerpos frente a Infliximab.

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

No se recomienda la combinación de FLIXIMA con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que FLIXIMA, incluidas, anakinra y abatacept (ver “Precauciones y advertencias”).

No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos y FLIXIMA (ver “Precauciones y advertencias”). Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos a Infliximab *in útero* durante al menos 6 meses después del nacimiento (ver “Precauciones y advertencias”).

No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y FLIXIMA (ver “Precauciones y advertencias”).

### **Fertilidad, embarazo y lactancia *Mujeres***

#### *en edad fértil*

Las mujeres en edad fértil deberían considerar el uso de anticoncepción adecuada para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con FLIXIMA.

#### *Embarazo*

La moderada cifra recolectada de forma prospectiva de embarazos expuestos a Infliximab resultando en nacidos vivos con desenlace conocido, incluyendo aproximadamente 1100 expuestos durante el primer trimestre, no indican un aumento en el porcentaje de malformaciones en el recién nacido.

Basado en un estudio observacional del norte de Europa, un riesgo aumentado (OR; CI 95%; p-valor) para la cesárea (1,50; 1,14-1,96; p=0,0032), nacimiento prematuro (1,48; 1,05-2,09; p=0,024), pequeño por edad gestacional (2,79; 1,54-5,04; p=0,0007), y bajo peso al nacer (2,03; 1,41-2,94; p=0,0002) fue observado en mujeres expuestas a Infliximab durante el embarazo (con o sin inmunomoduladores/ corticoesteroides, 270 embarazos) en comparación a mujeres expuestas solamente a inmunomoduladores y/o

corticoesteroides (6460 embarazos). La potencial contribución de la exposición a Infliximab y/o la severidad de la enfermedad subyacente en estos resultados permanece incierta.

Debido a su inhibición del TNF $\alpha$ , la administración de Infliximab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmunitaria normal en el recién nacido. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en ratón que utiliza un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF $\alpha$  del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”).

La experiencia clínica disponible es limitada. Infliximab solo debe ser usado durante el embarazo si es claramente necesario.

Infliximab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de lactantes hasta 6 meses tras el nacimiento.

Tras la exposición a Infliximab *in útero*, los lactantes pueden tener un mayor riesgo de infección, incluyendo infecciones diseminadas graves que pueden llegar a ser fatales. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) a los lactantes expuestos a Infliximab *in utero* durante al menos 6 meses tras el nacimiento (ver “Precauciones y advertencias” e “Interacciones farmacológicas”).

También se han notificado casos de agranulocitosis (ver “Reacciones adversas”).

#### *Lactancia*

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

#### *Fertilidad*

No hay datos preclínicos suficientes para generar conclusiones sobre los efectos de Infliximab en la fertilidad y en la función reproductiva general (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”).

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

FLIXIMA podría tener una mínima influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden producirse mareos tras la administración de FLIXIMA (ver “Reacciones adversas”)

### **REACCIONES ADVERSAS Resumen del perfil de seguridad**

En los ensayos clínicos, la reacción adversa (RA) más frecuente fue la infección del tracto respiratorio superior, que se produjo en el 25,3 % de los pacientes tratados con Infliximab en comparación con el 16,5 % de los pacientes control. Las RAs más graves asociadas con el uso de bloqueantes del TNF que han sido reportadas con Infliximab incluyeron reactivación del VHB, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), infecciones graves (como sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardada), reacciones hematológicas, el lupus eritematoso sistémico/síndrome tipo lupus, enfermedades desmielinizantes, eventos hepatobiliares, linfomas, linfomas de células T hepatoesplénico (HSTCL), leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/ reacción similar a sarcoidosis, abscesos intestinales o perianales (en enfermedad de Crohn), y reacciones a la infusión graves (ver “Precauciones y advertencias”).

En la Tabla siguiente se enumeran las RAs basadas en los resultados de los ensayos clínicos, así como las reportadas durante el periodo de posterior a la comercialización, algunas con desenlace fatal. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, los efectos indeseados se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 2: Reacciones adversas en ensayos clínicos y a partir de la experiencia posterior a la comercialización**

	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Desconocida</b>
--	-----------------------	-------------------	------------------------	--------------	--------------------

<p><b>Infecciones e infestaciones</b></p>	<p>Infección vírica (por ej. Influenza, infección por herpes virus).</p>	<p>Infecciones bacterianas (por ej. Sepsis, celulitis, abscesos).</p>	<p>Tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo, Candidiasis, onicomicosis).</p>	<p>Meningitis, infecciones oportunistas (tales como infecciones fúngicas invasivas [neumocistosis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomycosis, criptococosis, blastomycosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis] e infecciones víricas [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B.</p>	<p>Infección postvacunal (tras la exposición <i>in utero</i> a Infliximab) *.</p>
<p><b>Neoplasias benignas, malignas y especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b></p>				<p>Linfoma, Linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de</p>	<p>Linfoma de células T hepatoesplénico (principalmente en hombres adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn o colitis</p>

	<p><b>Muy frecuentes</b></p>	<p><b>Frecuentes</b></p>	<p><b>Poco frecuentes</b></p>	<p><b>Raras</b></p>	<p><b>Desconocida</b></p>
--	------------------------------	--------------------------	-------------------------------	---------------------	---------------------------



				cuello uterino.	ulcerosa), carcinoma de células de Merkel.
<b>Trastornos de del sangre y sistema linfático</b>		Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía.	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis.	Agranulocitosis (incluyendo lactantes expuestos in utero a Infliximab), púrpura trombótica trombocitopénica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		Síntoma alérgico respiratorio.	Reacción anafiláctica, síndromes tipo lupus, enfermedad del suero o reacción tipo enfermedad del suero.	Shock anafiláctico, vasculitis, reacción tipo sarcoidosis	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Depresión, insomnio.	Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo.	Apatía.	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea.	Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia.	Convulsiones, neuropatía. Raras:	Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema	Accidentes cerebrovasculares con estrecha asociación temporal con

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
				nervioso central (enfermedad tipo esclerosis múltiple y la neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (tales como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal).	la infusión
<b>Trastornos oculares</b>		Conjuntivitis	Queratitis, edema periorbitario, orzuelo	Endoftalmitis	Pérdida visual transitoria ocurrida durante o en las dos horas de la infusión
<b>Trastornos cardíacos</b>		Taquicardia, palpitaciones	Fallo cardíaco (nuevo o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia.	Cianosis, derrame pericárdico.	Isquemia de miocardio/infarto de miocardio.
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, enrojecimiento facial.	Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma.	Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasmo.	

<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis.	Infección del tracto respiratorio inferior (por ej. Bronquitis,	Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural.	Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo enfermedad de	
--	--	---	--	--	--

	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Desconocida</b>
		neumonía), disnea, epistaxis.		progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis).	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor abdominal, náusea	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento	Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queratitis.		
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		Función hepática anormal, elevación de transaminasas.	Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis.	Hepatitis autoinmune, ictericia.	Fallo hepático.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, sequedad cutánea, dermatitis fúngica, eczema, alopecia.	Erupción vesicular, seborrea, rosácea, papiloma cutáneo, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel.	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, forunculosis, dermatosis ampollar IgA lineal (DAL), pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), reacciones liquenoides.	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis.

<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Artralgias, mialgia, dolor de espalda.			
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Infección del tracto urinario.	Pielonefritis.		
	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Desconocida</b>
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			Vaginitis		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Reacción relacionada con la infusión, dolor.	Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en el punto de inyección, escalofríos, edema.	Alteraciones en la cicatrización.	Lesión granulomatosa.	
<b>Exploraciones complementarias</b>			Autoanticuerpos positivos.	Alteraciones del complemento.	

\* incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG), ver “Advertencias y precauciones”

## Descripción de reacciones adversas relacionadas con el medicamento

### *Reacciones relacionadas con la infusión*

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

En general, una mayor proporción de pacientes que recibieron Infliximab en monoterapia experimentaron una reacción relacionada con la infusión en comparación con los pacientes que recibieron Infliximab concomitante con inmunomoduladores.

Aproximadamente el 3 % de los pacientes discontinuó el tratamiento por reacciones relacionadas con la infusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin terapia médica. De los pacientes tratados con Infliximab que tuvieron una reacción a la infusión durante el período de inducción, hasta la semana 6, el 27 % experimentaron una reacción a la infusión durante el período de mantenimiento, de la semana 7 a la semana 54. De los pacientes que no tuvieron una reacción a la infusión durante el período de inducción, el 9 % experimentaron una reacción a la infusión durante el período de mantenimiento.

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

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

En la experiencia posterior a la comercialización, los casos de reacciones anafilácticas, incluido el edema laríngeo/faríngeo y el broncoespasmo grave, y las crisis convulsivas se han asociado con la administración de Infliximab. (ver “Precauciones y advertencias”).

Se han reportado casos de pérdida visual transitoria ocurridos durante o en las 2 horas de infusión de Infliximab se han reportado casos (algunos mortales) de isquemia/infarto de miocardio y arritmia, algunos asociados temporalmente a la cercanía de la infusión de Infliximab: también se han reportado accidentes cerebrovasculares con estrecha asociación temporal con la infusión de Infliximab.

#### *Reacciones a la infusión tras la re-administración de Infliximab:*

Se describen a continuación los resultados de seguridad de un ensayo clínico realizado en pacientes con psoriasis de moderada a grave efectuado para determinar la eficacia y seguridad de una terapia de mantenimiento a largo plazo frente al retratamiento con un régimen de inducción de Infliximab (máximo cuatro infusiones a las semanas 0, 2, 6 y 14) tras un brote de la enfermedad. Los pacientes no recibieron ninguna terapia inmunosupresora concomitante.

En el grupo de retratamiento, el 4 % de los pacientes (8/219) experimentaron una reacción grave a la infusión frente a < 1 % (1/222) en terapia de mantenimiento. La mayoría de las reacciones graves a la infusión ocurrieron en la semana 2 durante la segunda infusión. El intervalo entre la última dosis de mantenimiento y la primera dosis de reinducción osciló entre 35-231 días. Los síntomas incluyeron, pero no se limitan a, disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, se suspendió la administración de Infliximab y/o se inició otro tratamiento con una total resolución de los signos y síntomas.

#### *Hipersensibilidad tardía*

En ensayos clínicos, las reacciones de hipersensibilidad tardía han sido poco frecuentes y se han producido tras intervalos libres de Infliximab menores de 1 año. En los estudios de psoriasis, las reacciones de hipersensibilidad tardía se produjeron temprano en el curso de tratamiento.

Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgias con fiebre y/o rash, y algunos pacientes experimentaron prurito, edema facial, de la mano o labial, disfagia, urticaria, dolor de garganta y cefalea.

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

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

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a Infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con

la infusión. El uso concomitante de agentes inmunosupresores pareció reducir la frecuencia de reacciones relacionadas con la infusión.

En ensayos clínicos que emplean dosis únicas y múltiples de Infliximab de 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos frente a Infliximab se detectaron en el 14 % de los pacientes con alguna terapia inmunosupresora y en el 24 % de los pacientes sin terapia inmunosupresora. En pacientes con artritis reumatoidea que recibieron las dosis recomendadas de tratamiento de repetición con metotrexato, el 8 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a Infliximab. En los pacientes con artritis psoriásica que recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, se produjeron anticuerpos en el 15 % de todos los pacientes (se produjeron anticuerpos en el 4 % de los pacientes que recibieron metotrexato y en el 26 % de los pacientes que no recibieron metotrexato al comienzo del tratamiento). En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, se produjeron anticuerpos frente a Infliximab en el 3,3 % de los pacientes que recibieron inmunosupresores y en el 13,3 % de los pacientes que no recibieron inmunosupresores. La incidencia de anticuerpos se multiplicó por 2-3 veces en pacientes tratados episódicamente. Debido a limitaciones metodológicas, un análisis negativo no excluyó la presencia de anticuerpos frente a Infliximab. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente a Infliximab se evidenció una reducción de la eficacia.

En pacientes con psoriasis tratados con Infliximab en régimen de mantenimiento con ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28 % desarrolló anticuerpos frente a Infliximab (ver “Precauciones y advertencias - Reacciones a la infusión e hipersensibilidad”). *Infecciones*

En pacientes tratados con Infliximab se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida sepsis y neumonía, fúngicas invasivas, víricas, y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace fatal; las infecciones oportunistas reportadas con mayor frecuencia con un índice de mortalidad > 5 % incluyen neumocistosis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis (ver “Precauciones y advertencias”).

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

En ensayos clínicos en artritis reumatoidea, la incidencia de infecciones graves incluida neumonía fue superior en pacientes tratados con Infliximab más metotrexato que en los

tratados solamente con metotrexato especialmente a dosis de 6 mg/kg o superiores (ver “Precauciones y advertencias”).

En los reportes espontáneos posteriores a la comercialización, las infecciones son las reacciones adversas graves más frecuentes. Algunos de los casos han tenido unas consecuencias fatales. Casi el 50 % de las muertes reportadas se han asociado a infección. Se han notificado (ver “Precauciones y advertencias”) casos de tuberculosis, algunas veces fatal, incluyendo tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar.

#### *Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas*

En ensayos clínicos con Infliximab en los que se trataron 5.780 pacientes, con 5.494 pacientes año, se detectaron 5 casos de linfomas y 26 neoplasias que no fueron linfoma, en comparación con ningún linfoma y 1 neoplasia que no fue linfoma, detectados entre los 1.600 pacientes tratados con placebo, representando 941 pacientes año.

En el seguimiento de la seguridad a largo plazo en los ensayos clínicos con Infliximab de hasta 5 años, representando 6.234 pacientes año (3.210 pacientes), se reportaron 5 casos de linfoma y 38 casos de neoplasias que no fueron linfoma.

Se han reportado casos de neoplasias, incluidos linfomas, en la fase posterior a la comercialización (ver “Precauciones y advertencias”).

En un ensayo clínico preliminar que incluía pacientes con EPOC, de moderada a severa, que eran fumadores habituales o antiguos fumadores, se trataron 157 pacientes adultos con Infliximab a dosis similares a las utilizadas en artritis reumatoidea y enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron neoplasias, incluido 1 linfoma. La duración media de seguimiento fue de 0,8 años (incidencia 5,7 % [95 % IC 2,65 % - 10,6 %]). Se notificó una neoplasia entre 77 pacientes control (duración media de seguimiento 0,8 años; incidencia 1,3 % [95 % IC 0,03 % - 7,0 %]).

La mayoría de las neoplasias se desarrollaron en el pulmón o en cabeza y cuello.

Un estudio retrospectivo de cohorte de base poblacional encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con Infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamiento biológico o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años (ver “Precauciones y advertencias”).



Además, se han reportado en la fase de posterior a la comercialización casos de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con Infliximab que en su gran mayoría ocurrieron en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y la mayor parte fueron adolescentes o adultos jóvenes (ver “Precauciones y advertencias”). *Insuficiencia cardíaca*

En un estudio en Fase II enfocado a evaluar Infliximab en la ICC, se observó en pacientes tratados con Infliximab una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (esto es, dos veces la dosis máxima aprobada). En este ensayo 150 pacientes con ICC de grado III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda  $\leq 35\%$ ) fueron tratados con 3 infusiones de Infliximab mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con Infliximab (2 a 5 mg/kg y 7 a 10 mg/kg) murieron en comparación con una muerte de entre 49 pacientes tratados con placebo.

En pacientes que reciben ha habido reportes posteriores a la comercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, con y sin factores precipitantes identificables. También ha habido reportes posteriores a la comercialización de insuficiencia cardíaca de nueva aparición, incluyendo insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida.

Algunos de estos pacientes eran menores de 50 años de edad.

#### *Acontecimientos hepatobiliares*

En ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de ALT y AST en pacientes que recibían Infliximab, sin progresión a daño hepático grave. Se han observado elevaciones de ALT  $\geq 5$  x Límite Superior de la Normalidad (LSN) (ver tabla 10). Se observaron elevaciones de aminotransferasas (ALT más frecuente que AST) en mayor proporción en pacientes que recibieron Infliximab que en controles, tanto cuando se administró Infliximab en monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las alteraciones de las aminotransferasas fueron transitorias; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentó elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de ALT y AST fueron asintomáticos, y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron, tanto

con una continuación o discontinuación del tratamiento con Infliximab, o modificando la terapia concomitante. Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han notificado casos de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron Infliximab (ver “Precauciones y advertencias”).

**Tabla 3: Proporción de pacientes con aumento de la actividad de ALT en ensayos clínicos**

	Número de pacientes		Mediana de seguimiento (semanas) <sup>4</sup>		≥ 3 x LSN		≥ 5 x LSN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
Artritis Reumatoide	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Enfermedad de Crohn	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Enfermedad de Crohn pediátrica	N/A	139	N/A	53	NA	4,4%	NA%	1,5%
Colitis ulcerosa	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Colitis ulcerosa en pediatría	NA	60	N/A	49,4	NA	6,7%	NA%	1,7%
Espondilits anquilosante	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Artritis psoriásica	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Psoriasis en placas	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

- 1 Los pacientes placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes Infliximab recibieron tanto Infliximab como metotrexato.
- 2 Los pacientes placebo en los 2 ensayos de Fase III en enfermedad de Crohn, ACCENT I y ACCENT II, recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de Infliximab al comienzo del ensayo y recibieron placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron aleatorizados en el grupo de mantenimiento de placebo y después fueron cruzados con Infliximab, están incluidos en el grupo de Infliximab en el análisis de ALT. Los pacientes placebo en el ensayo de Fase IIIb en enfermedad de Crohn, SONIC, recibieron 2,5 mg/kg/día de AZA como control activo, además de las infusiones de Infliximab con placebo.
- 3 Número de pacientes evaluados para ALT.
- 4 La mediana de seguimiento está basada en los pacientes tratados

#### *Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos anti ADN bicatenario (dsDNA)*

En ensayos clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con Infliximab que fueron negativos para ANA en la visita basal desarrollaron positividad para ANA durante el estudio en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsDNA por primera vez en aproximadamente el 17 % de los pacientes tratados con Infliximab en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, el 57 % de los pacientes tratados con Infliximab permaneció positivo para anti-dsDNA.

Los casos de lupus y tipo lupus, sin embargo, siguen siendo poco frecuentes (ver “Precauciones y advertencias”).

#### ***Población pediátrica***

##### *Pacientes con artritis reumatoidea juvenil*

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

### Reacciones a la infusión

Las reacciones a la infusión se produjeron en el 35 % de los pacientes con artritis reumatoidea juvenil que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 17,5 % de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. En el grupo de 3 mg/kg de FLIXIMA, 4 de 60 pacientes presentaron reacciones graves a la infusión y 3 pacientes notificaron una posible reacción anafiláctica (2 de ellas figuraron entre las reacciones graves a la infusión). En el grupo de 6 mg/kg, 2 de 57 pacientes presentaron reacción grave a la infusión, uno de los cuales presentó una posible reacción anafiláctica (ver “Precauciones y advertencias”).

### Inmunogenicidad

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

### Infecciones

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

### *Pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn*

Las siguientes reacciones adversas se notificaron más frecuentemente en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que participaron en el ensayo REACH (ver “Propiedades farmacodinámicas”) que en pacientes adultos con enfermedad de Crohn: anemia (10,7%), sangre en heces (9,7%), leucopenia (8,7%), enrojecimiento facial (8,7%), infección vírica (7,8%), neutropenia (6,8%), infección bacteriana (5,8%) y reacción alérgica en el tracto respiratorio (5,8%). Adicionalmente, fue reportada fractura ósea (6,8%), si n embargo, no ha sido establecida una asociación causal. A continuación, se comentan otras consideraciones especiales. Reacciones relacionadas con la infusión

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

#### Inmunogenicidad

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

#### Infecciones

En el ensayo REACH, se notificaron infecciones en el 56,3% de los pacientes aleatorizados tratados con Infliximab. Las infecciones se notificaron más frecuentemente en los pacientes que recibieron infusiones cada 8 semanas que en los que recibieron infusiones cada 12 semanas (73,6% y 38,0%, respectivamente), mientras que las infecciones graves se reportaron en 3 pacientes cada 8 semanas y en 4 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. Las infecciones reportadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección grave notificada más frecuentemente fue el absceso. Se reportaron tres casos de neumonía (1 grave) y 2 casos de herpes zoster (ninguno fue grave).

#### *Pacientes pediátricos con colitis ulcerosa*

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

#### Reacciones relacionadas con la infusión

En total, 8 (13,3%) de 60 pacientes tratados experimentaron una o más reacciones a la infusión, con 4 de 22 (18,2%) del grupo de tratamiento de cada 8 semanas y 3 de 23 (13,0%) del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. No se notificaron reacciones graves a la infusión.

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

### Inmunogenicidad

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

Infecciones Se notificaron reacciones en 31 (51,7%) de 60 pacientes tratados en C0168T72 y 22 (36,7%) requirieron tratamiento antimicrobiano oral o parenteral. El porcentaje de pacientes con infecciones en C0168T72 fue similar al estudio (REACH) de la enfermedad de Crohn en pediatría, pero mayor que el porcentaje en los estudios de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2). La incidencia general de infecciones en C0168T72 fue 13/22 (59 %) en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas y 14/23 (60,9%) en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas.

Las infecciones del sistema respiratorio notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior (7/60 [12 %]) y faringitis (5/60 [8 %]). Se notificaron infecciones graves en 12 % (7/60) de todos los pacientes tratados.

En este estudio, hubo más pacientes en el grupo de edad entre 12 y 17 años que en el grupo de edad entre 6 y 11 años (45/60 [75,0 %]) frente a 15/60 [25,0 %]). Siendo el número de pacientes en cada subgrupo demasiado pequeño para sacar cualquier conclusión definitiva sobre el efecto de la edad en los acontecimientos de seguridad, hubo un porcentaje mayor de pacientes con acontecimientos adversos graves e interrupción del tratamiento debido a acontecimientos adversos en el grupo de edad menor que en el grupo de edad mayor. Si bien el porcentaje de pacientes con infecciones fue también mayor en el grupo de edad menor, en el caso de las infecciones graves, el porcentaje fue similar en los dos grupos de edad. En general, los porcentajes de acontecimientos adversos y reacciones a la infusión fueron similares en los grupos de edad entre 6 y 11 y entre 12 y 17 años.

### **Experiencia posterior a la comercialización**

Las reacciones adversas graves y espontáneas de la fase de posterior a la comercialización con Infliximab en la población pediátrica han incluido neoplasias, incluidos linfomas de células T hepatoesplénicas, alteraciones transitorias en las enzimas hepáticas, síndromes tipo lupus y positividad de autoanticuerpos (ver “Precauciones y advertencias” y “Reacciones adversas”).

## Información adicional sobre poblaciones especiales

### *Pacientes de edad avanzada*

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

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de efectos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio ELEA PHOENIX S.A, enviando un correo electrónico a [farmacovigilancia@elea.com](mailto:farmacovigilancia@elea.com) o telefónicamente al 0800-333-3532

## **SOBREDOSIS**

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

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

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247 HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777 CENTRO NACIONAL DE TOXICOLOGIA: 0800-333-0160**

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800333-3532

## **INCOMPATIBILIDADES**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

## **PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 1, 2, 3, 4 o 5 frascos ampollas con polvo liofilizado para reconstituir para una sola inyección intravenosa cada uno.

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar entre 2°C y 8°C.

Puede almacenarse a temperaturas de hasta un máximo de 25°C por un solo período único de hasta 6 meses; pero sin exceder la fecha de caducidad original. La nueva fecha de caducidad debe escribirse en la caja. Al retirarlo del almacenamiento refrigerado, FLIXIMA no puede regresar al almacenamiento refrigerado

La solución reconstituida se mantiene estable durante 24 hs a temperatura ambiente hasta 25 °C.

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800 333 3532. O bien llenar la ficha que está en la Pagina Web de la ANMAT: [http: // www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp) o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234”.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL**

No utilice este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.



No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica **0800-333-3532** | **elea.com**

Elaborado en 3, Gaetbeol-ro, Yeonsu-Gu, Incheon, 406-840, Corea del Sur (República de Corea).

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** PROSPECTO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 52 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.07.13 22:09:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.07.13 22:09:03 -03:00

Buenos Aires, 20 DE SEPTIEMBRE DE 2022.-

**DISPOSICIÓN N° 7490****ANEXO**

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

El Administrador Nacional de 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: LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: FLIXIMA

Nombre Genérico (IFA/s): INFLIXIMAB

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

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

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

INFLIXIMAB 100 mg
-------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

SACAROSA 500 mg
SODIO DIHIDROGENO FOSFATO DIHIDRATO 2,65 mg
FOSFATO HIDROGENO DISODICO DIHIDRATADO 5,89 mg
POLISORBATO 80 0,5 mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU

Presentaciones: 1, 2, 3, 4, 5

Período de vida útil: 48 MESES

Forma de conservación: Desde 2º C hasta 8º C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24 HS

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / INFUSION ENDOVENOSA

Indicaciones: Artritis reumatoidea Enfermedad de Crohn Enfermedad de Crohn pediátrica Colitis ulcerosa en adultos Colitis ulcerosa en niños mayores de 6 años: Espondilitis anquilosante Artritis psoriásica Psoriasis en placas.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION, IMPORTACION EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL

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

**ALMACENAMIENTO.**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BINEX CO., LTD.	3, GAETBEOL-RO, YEONSU-GU, INCHEON, 406-840		COREA DEL SUR (REPÚBLICA DE COREA)
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	AV. GRAL. LEMOS 2809	BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
SINERGIUM BIOTECH. SA	RUTA 9 KM 38.7	BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2002-000426-22-3



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

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