



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **2093**

BUENOS AIRES, **15 ABR 2013**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-023860-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada REMICADE / INFLIXIMAB (RECOMBINANTE) Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCION IV 100 mg, aprobada por Certificado Nº 47.946.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº 2093

Que a fojas 324 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada REMICADE / INFLIXIMAB (RECOMBINANTE) Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCION IV 100 mg; aprobada por Certificado Nº 47.946 y Disposición Nº 2924/99, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 36 a 131.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2924/99 los prospectos autorizados por las fojas 36 a 67, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 2093

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.946 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-023860-12-1

DISPOSICIÓN N° 2093

js


Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2093**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.946 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: REMICADE / INFLIXIMAB (RECOMBINANTE) Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCION IV 100 mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1762/11.-	Prospectos de fs. 36 a 131, corresponde desglosar de fs. 36 a 67.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

Autorización Nº 47.946 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
15 ABR 2013
días.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-023860-12-1

DISPOSICIÓN Nº

2093

js

**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.7.**

2093



Remicade®

Infliximab (recombinante)

Polvo liofilizado para inyección IV

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Suiza

FÓRMULA:

Cada vial de **REMICADE®** contiene: INFLIXIMAB 100,0 mg; Sucrosa 500,0 mg; Polisorbato 80 0,5 mg; Fosfato de sodio monobásico 2,2 mg; Fosfato de sodio dibásico 6,1 mg.

DESCRIPCIÓN:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Anticuerpo monoclonal.

INDICACIONES:

REMICADE® está indicado en:

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

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

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

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. Nac. N° 11414



- **Espondilitis Anquilosante:** REMICADE® está indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que han respondido inadecuadamente al tratamiento convencional.

- **Artritis Psoriásica:**

REMICADE® está indicado en:

El tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAMEs no ha sido adecuada.

REMICADE® deberá administrarse:

- ✓ En combinación con metotrexato
 - ✓ O en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que está contraindicado metotrexato.
 - ✓ REMICADE® ha demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad.
- **Psoriasis:** REMICADE® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa moderada a grave en adultos que no respondieron, tienen una contraindicación o presentan intolerancia a otro tratamiento sistémico, incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA.
 - **Enfermedad de Crohn en Pacientes Adultos :** REMICADE® está indicado para:
 - ✓ El tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroide y/o inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias.
 - ✓ El tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional (incluidos antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora)
 - **Enfermedad de Crohn en pediatría:**

Remicade está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, grave en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años de edad, que no han respondido a la terapia convencional incluidos un corticosteroide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichas terapias. Remicade solamente se ha estudiado en combinación con terapia inmunosupresora convencional.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

2093



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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino, que se conjuga con gran afinidad con las formas solubles y transmembranosas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), pero no con la linfotoxina α (TNF β). Infliximab inhibe la actividad funcional del TNF α en una amplia gama de bioensayos *in vitro*. El compuesto previene la enfermedad en ratones transgénicos que desarrollan poliartritis como resultado de la expresión constitutiva de TNF α humano, y cuando se lo administra una vez comenzada la enfermedad, permite la cicatrización de las articulaciones erosionadas. *In vivo*, infliximab forma rápidamente complejos estables con el TNF α , un proceso que sigue un curso paralelo a la pérdida de bioactividad del TNF α .

En las articulaciones de pacientes con artritis reumatoidea se encontraron concentraciones altas de TNF α que se correlacionan con una elevada actividad de la enfermedad.

En la artritis reumatoidea, el tratamiento con **REMICADE®** redujo la infiltración de células inflamatorias en las áreas inflamadas de las articulaciones, así como la expresión de moléculas mediadoras de la adhesión celular, la quimioatracción y la degradación tisular. Después del tratamiento con **REMICADE®**, los pacientes exhibieron concentraciones séricas más bajas de interleuquina-6 (IL-6) y de proteína C- reactiva (PCR), en comparación con los valores basales. Además, los linfocitos de la sangre periférica no exhibieron una disminución significativa en el número o en las respuestas proliferativas a la estimulación mitogénica *in vitro* cuando se los comparó con las células de los pacientes no tratados. En los pacientes psoriásicos, el tratamiento con infliximab produjo disminución de la inflamación epidérmica y normalización de la diferenciación queratinocítica en las placas psoriásicas. En los pacientes psoriásicos, el

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. Nac. N° 11414

tratamiento con infliximab produjo disminución de la inflamación epidérmica y normalización de la diferenciación queratinocítica en las placas psoriásicas. En artritis psoriásica, el tratamiento a corto plazo con **REMICADE**[®] redujo el número de células T y la vascularización en tejido sinovial y en lesiones psoriásicas de la piel.

La evaluación histológica de las biopsias colónicas obtenidas antes y cuatro semanas después de la administración de **REMICADE**[®] reveló una reducción sustancial del TNF α detectable. El tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn con infliximab también se asoció con una reducción sustancial de la proteína C reactiva (PCR), un marcador inflamatorio sérico normalmente elevado. Los recuentos leucocitarios periféricos totales estuvieron mínimamente afectados en los pacientes tratados con **REMICADE**[®], aunque los cambios en los linfocitos, monocitos y neutrófilos reflejaron desplazamientos hacia los valores normales. Las células mononucleares de la sangre periférica (CMSP) de los pacientes tratados con **REMICADE**[®] demostraron que no hubo una disminución en la respuesta proliferativa a los estímulos en comparación con los pacientes no tratados, y tampoco se observaron cambios sustanciales en la producción de citoquina por parte de las CMSP estimuladas con posterioridad al tratamiento con la droga. El análisis de las células mononucleares de la lámina propia obtenidas por biopsia de la mucosa intestinal demostró que el tratamiento con **REMICADE**[®] causó una disminución en el número de células capaces de expresar TNF α e interferón γ . Otros estudios histológicos ofrecen evidencias de que el tratamiento con **REMICADE**[®] reduce la infiltración de células inflamatorias en las áreas afectadas del intestino y la presencia de marcadores inflamatorios en esos sitios.

FARMACOCINÉTICA:

Adultos

Infusiones intravenosas únicas de 1, 3, 5, 10 ó 20 mg/kg de **REMICADE**[®] determinaron aumentos proporcionales a la dosis en la concentración sérica máxima (C_{max}) y en el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC). El volumen de distribución en el estado de equilibrio dinámico (V_d mediana de 3 a 4,1 litros) fue independiente de la dosis administrada e indicó que la droga se distribuye mayormente en el compartimiento vascular. No se observó una farmacocinesis dependiente del tiempo. Las vías de eliminación de infliximab no han sido caracterizadas. No se detectó infliximab inmodificado en orina. No se observaron diferencias importantes en lo que respecta a la depuración o al volumen de distribución de la droga en los subgrupos de pacientes definidos por edad o peso. No se encontraron diferencias importantes en los parámetros farmacocinéticos de dosis única entre los pacientes pediátricos y adultos con enfermedad de Crohn.



A las dosis únicas de 3, 5 ó 10 mg/kg, los valores farmacocinéticos medianos de Cmax fueron de 77, 118 y 277 microgramos/ml, respectivamente. La mediana de la vida media terminal para estas dosis varió de 8 a 9,5 días. En la mayoría de los pacientes infliximab pudo detectarse en el suero durante por lo menos 8 semanas después de una infusión 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) se observó una leve acumulación de infliximab en el suero después de la segunda dosis, no detectándose una acumulación clínica pertinente con posterioridad. En la mayoría de los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante se detectó infliximab en el suero durante 12 semanas (intervalo 4-28 semanas) tras la administración del régimen.

Población Pediátrica

Las características farmacocinéticas de infliximab (incluso las concentraciones máximas y valle y la vida media terminal) fueron similares en los pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) y adultos con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa luego de la administración de 5 mg/kg de infliximab. El análisis farmacocinético de la población basado en datos obtenidos de pacientes con colitis ulcerativa (N=60), enfermedad de Crohn (N=172), artritis reumatoide juvenil (N=117) y enfermedad de Kawasaki (N=16) con un rango de edad general de 2 meses a 17 años indicó que la depuración total de infliximab no aumentó linealmente al incrementar el peso corporal. Como resultado, después de la administración de 5 mg/kg de **REMICADE®** cada 8 semanas, la mediana de exposición de infliximab en estado estable predicha (área bajo la curva de concentración-tiempo en estado estable, AUC_{ss}) en pacientes pediátricos de 6 a 17 años fue aproximadamente 10% menor que la mediana de exposición farmacológica en estado estable en adultos. Se predijo que la mediana de AUC_{ss} en pacientes pediátricos de 2 a menos de 6 años de edad fue aproximadamente 40% menor que la de adultos, aunque el número de pacientes que respaldan esta estimación es limitado.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento con **REMICADE®** se tiene que iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis. **REMICADE®** debe ser administrado por vía intravenosa.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Fac. N° 41414



Posología

Adultos (≥ 18 años)

- **Artritis Reumatoidea:** La dosis inicial recomendada de **REMICADE®** es de 3 mg/kg administrados como infusión intravenosa en un período de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en infusión, 2 y 6 semanas después de la primera administración y cada 8 semanas con posterioridad. Después de 22 semanas de tratamiento, la dosis puede aumentarse a 10 mg/kg, si es necesario. **REMICADE®** debe administrarse en combinación con metotrexato.
- **Espondilitis Anquilosante:** La dosis de **REMICADE®** es de 5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa en un período de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión, 2 y 6 semanas después de la primera administración y cada 6-8 semanas con posterioridad. **Artritis Psoriásica:** La dosis de **REMICADE®** es de 5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa en un período de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión, 2 y 6 semanas después de la primera administración y cada 8 semanas con posterioridad. **Psoriasis:** La dosis de **REMICADE®** es de 5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa en un período de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión, 2 y 6 semanas después de la primera administración y cada 8 semanas con posterioridad. Si un paciente no evidencia respuesta después de 14 semanas (es decir, luego de 4 dosis), no debe administrarse tratamiento adicional con infliximab.
- **Enfermedad de Crohn moderada a grave :** La dosis de **REMICADE®** es de 5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa en un período de 2 horas. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial.

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

Mantenimiento: Perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguidas de perfusiones cada 8 semanas o

Readministración: Perfusión de 5mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad (ver más abajo "Readministración" y Advertencia y precauciones).

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe

9



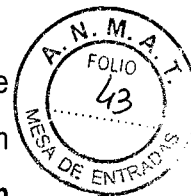
reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

- **Enfermedad de Crohn activa con fistulización** : 5 mg/kg por vía intravenosa, administrados en un período de 2 horas, seguidos de dosis adicionales de 5 mg/kg, 2 y 6 semanas después de la primera infusión, para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante. Si el paciente no responde luego de la aplicación de estas 3 dosis, no se debe administrar un tratamiento adicional con infliximab. Las estrategias para el tratamiento continuado son:
 - Mantenimiento: Infusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas, o
 - Readministración si los signos y síntomas de la enfermedad recurren, seguida de infusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas (ver "Readministración" más abajo y *PRECAUCIONES*).

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles de pacientes que repondieron 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 con la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad recurren es limitada, y no hay datos comparativos sobre el beneficio / riesgo de las estrategias alternativas para el tratamiento continuado.

- **Colitis Ulcerosa**: La dosis de **REMICADE®** es de 5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa en un período de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión, 2 y 6 semanas después de la primera administración y cada 8 semanas con posterioridad. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica usualmente se alcanza al cabo de 14 semanas de tratamiento, esto es, después de 3 dosis. Se debe reconsiderar cuidadosamente la continuación de la terapia en los pacientes que no presentaron evidencias de beneficio terapéutico durante este período.
- **Readministración del tratamiento en Enfermedad de Crohn y Artritis Reumatoidea**: Si los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede volver a administrar **REMICADE®** dentro de las 16 semanas posteriores a la última infusión. En estudios clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad tardía y se han producido tras intervalos libres de **REMICADE®** menores de 1 año (ver "*Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*" y "*Reacciones Adversas*"). ~~no se han establecido la~~



seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de **REMICADE®** de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide. **Readministración en la Colitis Ulcerosa:** A la fecha, no se dispone de datos que avalen una readministración del fármaco que no sea cada 8 semanas.

- **Readministración en la Espondilitis Anquilosante:** A la fecha, no se dispone de datos que avalen una readministración del fármaco que no sea cada 6-8 semanas.
- **Readministración en la Artritis Psoriásica:** A la fecha, no se dispone de datos que avalen una readministración del fármaco que no sea cada 8 semanas.
- **Readministración en la Psoriasis:** Limitada experiencia proveniente del retratamiento de la psoriasis con una sola dosis de infliximab luego de un intervalo de 20 semanas sugiere reducción de la eficacia y mayor incidencia de reacciones a la infusión leves a moderadas en comparación con el régimen de inducción inicial. (ver "Propiedades Farmacodinámicas").

La experiencia limitada con la readministración de un nuevo régimen de inducción tras una exacerbación de la enfermedad, indica una mayor incidencia de reacciones a la infusión, incluyendo las graves, cuando se compara con el tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas (ver "Reacciones Adversas")

- **Readministración para todas las indicaciones**

Cuando se interrumpa la terapia de mantenimiento, y haya necesidad de iniciar de nuevo el tratamiento, no se recomienda la utilización de un nuevo régimen de inducción (ver "Reacciones Adversas"). En esta situación, **REMICADE®** debe ser iniciado de nuevo como una dosis seguida de las recomendaciones para la dosis de mantenimiento indicada anteriormente.

- **Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)**

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

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 14414

- **Insuficiencia renal y/o hepática**

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

Población Pediátrica

- **Enfermedad de Crohn (6 a 17 años):** La dosis de REMICADE® es de 5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión, 2 y 6 semanas después de la primera administración y cada 8 semanas con posterioridad. Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico, mientras que para otros pacientes un intervalo de dosificación más largo puede ser suficiente. Los 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

No se ha estudiado REMICADE® en niños menores de 6 años.

- **Colitis ulcerosa (6 a 17 años)**

5 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera 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 REMICADE® en niños menores de 6 años con colitis ulcerosa.

- **Psoriasis**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de REMICADE® en niños y adolescentes menores de 18 años para psoriasis. No hay datos disponibles

- **Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de REMICADE® en niños y adolescentes menores de 18 años para las indicaciones de artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. No hay datos disponibles

- **Artritis reumatoide juvenil**

No se ha establecidos la seguridad y eficacias de REMICADE® en niños y adolescentes menores de 18 años para la indicación de artritis reumatoide juvenil. Los datos actualmente disponibles están descritos en "*Reacciones Adversas*" pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aptoderada
Mat.Nac. N° 11414

2019



Insuficiencia renal y/o hepática

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

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

Infusiones de duración reducida para las indicaciones en adultos

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

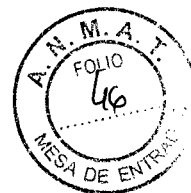
Instrucciones para la preparación y administración:

1. Calcule la dosis y el número de viales necesarios de **REMICADE®**. Cada vial de **REMICADE®** contiene 100 mg de infliximab. Calcule el volumen total requerido de solución de **REMICADE®** reconstituida.
2. Reconstituya cada vial de **REMICADE®** con 10 ml de Agua Estéril para Inyección, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o inferior. Después de la reconstitución, cada mililitro de solución reconstituida contiene 10 mg de infliximab. Extraiga la tapa rebatible del vial y limpie la superficie con un hisopo embebido en alcohol al 70 %. Inserte la aguja de la jeringa en el centro del tapón de goma del frasco ampolla y diluyente del Agua

4

Andrea Durrant
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414 Pag. 10 de 32

209



Estéril para Inyección hacia la pared de vidrio del frasco ampolla. No utilice el vial si no se detecta vacío. Revuelva suavemente la solución haciendo girar el vial para disolver el polvo liofilizado. Evite una agitación prolongada o vigorosa. NO AGITAR. No es inusual que la solución forme espuma durante la reconstitución. Deje reposar la solución reconstituida durante 5 minutos. Verifique que la solución sea incolora a amarillo pálido y opalescente. Dado que infliximab es una proteína, la solución puede desarrollar unas pocas partículas translúcidas finas. No utilice la solución si se observan partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas.

3. Diluya el volumen total de la dosis de solución reconstituida de **REMICADE®** con Solución de Cloruro de Sodio al 0,9 % p/v para Inyección, hasta completar 250 ml. Para ello, retire previamente del frasco de vidrio o de la bolsa de 250 ml de Solución de Cloruro de Sodio al 0,9 % p/v para Inyección, un volumen igual al volumen total de la solución de **REMICADE®** reconstituida. A continuación, agregue lentamente el volumen total de la solución de **REMICADE®** reconstituida al frasco o bolsa de infusión de 250 ml. Mezcle con suavidad.

4. La solución diluida a infundir debe administrarse en un período no inferior a las 2 horas (a no más de 2 ml/min), utilizando un juego de infusión equipado con un filtro interno estéril, apirogéo, de baja unión a las proteínas (tamaño del poro de 1,2 µm o inferior). Como el producto no contiene conservantes, se recomienda que la administración de la solución para infusión de **REMICADE®** se inicie tan pronto como sea posible, y dentro de las 3 horas de su reconstitución y dilución. Si la reconstitución y dilución se llevan a cabo en condiciones estrictamente asépticas, la solución para infusión de **REMICADE®** puede utilizarse dentro de las 24 horas, si se conserva a una temperatura entre 2°C y 8°C. No almacene porciones no utilizadas de la solución de infusión para volver a utilizar.

5. No se efectuaron estudios de compatibilidad bioquímica y física para evaluar la coadministración de **REMICADE®** con otros agentes. **REMICADE®** no debe infundirse concomitantemente con otros fármacos en la misma línea intravenosa.

6. Los productos farmacológicos parenterales deben ser inspeccionados visualmente antes de su administración, para detectar materia en partículas o decoloración. Si se observan partículas opacas, decoloración o material extraño en partículas, la solución no debe utilizarse.

7. Descartar cualquier resto de solución que no se haya utilizado o los materiales de desecho de acuerdo con la normativa local.

9

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apuerada
Mat. Nac. N° 11414

2093



CONTRAINDICACIONES:

REMICADE® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula o a las proteínas murinas.

REMICADE® está contraindicado en pacientes con infecciones severas, tales como tuberculosis, sepsis, abscesos e infecciones oportunistas. (Ver *PRECAUCIONES*)

REMICADE® está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa (NYHA, clase III / IV). (Ver *PRECAUCIONES* y *EFFECTOS ADVERSOS*).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Reacciones a la infusión e hipersensibilidad: La administración de **REMICADE®** estuvo asociada con la aparición de reacciones agudas relacionadas con la infusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad tardía. Ambas difieren en el momento de su inicio. Por lo tanto, se debe observar a todos los pacientes que reciban **REMICADE®** durante por lo menos 1 hora después de la infusión por la posible aparición de efectos adversos.

Para minimizar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones a la infusión y reacciones del tipo enfermedad del suero **REMICADE®** debería administrarse como terapia de mantenimiento regular después de un régimen de inducción en las semanas 0, 2, 6. Las reacciones agudas a la infusión pueden desarrollarse inmediatamente o pocas horas después de la infusión. En caso de que se produzcan reacciones agudas de este tipo, la infusión debe interrumpirse de inmediato. Algunos de estos efectos se han descrito como anafilaxia. Es necesario tener a mano un equipo de emergencia, integrado por medicamentos (por ejemplo, agentes antihistamínicos, corticosteroides, adrenalina y/o paracetamol), ventilación artificial y otros materiales apropiados para el tratamiento de estas reacciones, que pueda ser utilizado de inmediato. Los pacientes pueden ser tratados de antemano con, por ejemplo, antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol para evitar los efectos leves y transitorios. En algunos pacientes pueden desarrollarse anticuerpos contra el infliximab, los que se han asociado con un incremento en la frecuencia de reacciones a la infusión. Una baja proporción de las reacciones a la infusión fueron reacciones alérgicas graves. En los pacientes con enfermedad de Crohn también se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos al infliximab y la disminución de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos al infliximab y una reducción en la frecuencia de las reacciones a la infusión. El efecto de la terapia inmunomoduladora concomitante fue más profundo en los pacientes tratados episódicamente, que en los que recibían tratamiento de mantenimiento. Los pacientes que no reciben agentes

9

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11444
Pag. 42 de 32

inmunosupresores durante la terapia con **REMICADE®** potencialmente presentan mayor riesgo de desarrollar anticuerpos de este tipo. No siempre es posible detectar estos anticuerpos en las muestras de suero. Si ocurren reacciones graves, se debe suministrar un tratamiento sintomático y suspender la administración de otras infusiones de **REMICADE®**. Se ha observado una reacción de hipersensibilidad tardía en un número significativo de pacientes (25 % en un ensayo clínico) con enfermedad de Crohn, que recibieron retratamiento con **REMICADE®** luego de un período de 2 a 4 años sin recibir el fármaco. Los signos y síntomas incluyeron mialgias y/o artralgias asociadas con fiebre y/o erupción cutánea dentro de los

12 días de haberse repetido el tratamiento. Algunos pacientes también presentaron prurito, edema de cara, mano o labios, disfagia, urticaria, dolor de garganta y/o cefalea.

Estos efectos en ocasiones se han descrito como reacciones de tipo enfermedad del suero. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen ayuda médica de inmediato en caso de presentar cualquier acontecimiento adverso tardío (Ver *EFFECTOS ADVERSOS, Hipersensibilidad tardía*). En los pacientes que vuelven a tratarse luego de un período prolongado, se debe vigilar estrechamente la aparición de signos y síntomas de hipersensibilidad tardía.

Reacciones a la infusión luego de la re-administración de **REMICADE®**

En un estudio clínico de psoriasis, una reinducción de 3 dosis de **REMICADE®** luego de un período de no tratamiento resultó de una mala incidencia de reacciones a la infusión serias durante el régimen de re-inducción (Ver reacciones adversas) que las que habían sido observadas en estudios de artritis reumatoidea, psoriasis y enfermedad de Crohn en los que un período de no tratamiento fue seguido por una terapia de mantenimiento sin reinducción. En el caso en los que la terapia de mantenimiento para psoriasis es interrumpida, **REMICADE®** debe iniciarse con una dosis simple seguida de una terapia de mantenimiento. En general, el riesgo-beneficio de readministrar **REMICADE®** luego de un período de no tratamiento, especialmente con un régimen de reinducción dado a la semana 0, 2, 6 debe ser cuidadosamente considerado.

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

Se recomienda precaución cuando se considere la administración del tratamiento con **REMICADE®** en pacientes con una infección crónica o antecedentes de infección recurrente, incluyendo terapia inmunosopresora concomitante. Según sea necesario, se deberá recomendar a los pacientes que eviten la exposición a factores de riesgo potenciales para la infección.



El factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. Los datos experimentales muestran que el $TNF\alpha$ es esencial para desterrar las infecciones intracelulares. La experiencia clínica indica que la defensa del huésped frente a la infección está comprometida en algunos pacientes tratados con infliximab.

Los pacientes que presenten infecciones y/o abscesos clínicamente evidentes, deben ser tratados por estas afecciones antes de comenzar la terapia con **REMICADE®**.

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

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

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

Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con **REMICADE®**, deben estar estrechamente monitorizados y someterse a una completa evaluación diagnóstica. Si el paciente desarrolla una nueva infección grave o septicemia, se debe suspender la administración de **REMICADE®** e iniciarse la terapia antimicrobiana o antifúngica adecuada hasta que la infección esté controlada.

Tuberculosis: Se han notificado casos de tuberculosis activa en pacientes que recibieron **REMICADE®** se ha observado que en la mayoría de estos informes la tuberculosis fue extrapulmonar, presentándose como enfermedad local o diseminada.

Antes de instituir el tratamiento con **REMICADE®** se debe evaluar el riesgo de tuberculosis en los pacientes, incluido el de tuberculosis latente. Esta evaluación debe contar con un historial médico detallado que contemple los antecedentes personales de tuberculosis o posibles contactos previos con la enfermedad, y el tratamiento inmunodepresor previo y/o actual. En todos los pacientes se deben llevar a cabo pruebas de selección apropiadas, como ser, prueba cutánea de tuberculina y radiografía de tórax (pueden aplicarse las recomendaciones locales).

Los médicos prescriptores deben tener presente el riesgo de obtener resultados negativos falsos

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º 11414

en las pruebas cutáneas de tuberculina, especialmente en pacientes gravemente enfermos o inmunocomprometidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con **REMICADE®** (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

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

Si se diagnostica una tuberculosis latente, el tratamiento de la misma debe comenzar antes que la terapia con **REMICADE®**, de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar la terapia frente a la tuberculosis antes de iniciar la terapia con **REMICADE®** en pacientes con varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis y una prueba negativa de tuberculosis latente.

Se debe considerar también la utilización de terapia frente a la tuberculosis antes de iniciar la terapia con **REMICADE®** en pacientes una historia de tuberculosis latente o activa en los que un curso adecuado del tratamiento no puede ser confirmado. La decisión de iniciar una terapia anti-tuberculosis en estos pacientes debería ser solo realizada luego de una consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis y teniendo en cuenta el riesgo de infección latente de tuberculosis y el riesgo de la terapia anti-tuberculosis.

Se debe aconsejar a todos los pacientes que consulten al médico ante la presencia de signos / síntomas que sugieran tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, emaciación / pérdida de peso, fiebre leve) durante o después del tratamiento con **REMICADE®**.

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

Para los pacientes que residen o viajen a regiones donde las infecciones fúngicas invasivas como hiptoplasmosis, coccidioidomicosis, o blastomicosis son endémicas, el riesgo beneficio del

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nec. N° 11414

tratamiento con **REMICADE**[®] debe ser cuidadosamente considerado antes de la iniciación de la terapia.

Enfermedad de Crohn fistulizante: Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fistulas agudas supurativas no deben iniciar el tratamiento con **REMICADE**[®] hasta que se haya excluido una posible fuente de infección, específicamente un absceso (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Otros: Se dispone de experiencia limitada en lo que respecta a la inocuidad de los procedimientos quirúrgicos en los pacientes tratados con **REMICADE**[®]. Si el enfermo requiere una intervención quirúrgica, incluyendo artroplasia, durante la terapia con infliximab, se debe vigilar estrechamente la ocurrencia de infecciones y se deben tomar las precauciones necesarias.

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

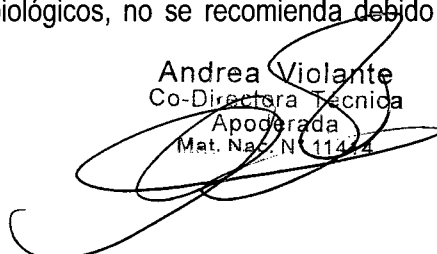
Administración concomitante de un inhibidor TNF α y anakinra: En los estudios clínicos en los que se utilizó en forma concomitante anakinra y otro agente bloqueante TNF α , etanercept, se observaron infecciones graves, sin ningún beneficio clínico adicional, en comparación con etanercept solo. Dada la naturaleza de los eventos adversos observados con el tratamiento combinado de etanercept y anakinra, toxicidades similares también pueden resultar de la combinación de anakinra con otros agentes bloqueantes TNF α . Por lo tanto, no se recomienda la administración combinada de infliximab 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 el beneficio clínico. No se recomienda la combinación de **REMICADE**[®] y abatacept.

Administración concomitante con otras terapias biológicas

No hay suficiente información sobre el uso concomitante de **REMICADE**[®] con otras terapias biológicas utilizadas para el tratamiento de las mismas indicaciones que **REMICADE**[®]. El uso concomitante de **REMICADE**[®] con estos productos biológicos, no se recomienda debido a la posibilidad de un mayor riesgo de infección.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11474





Cambio entre DMARDs biológicos

Cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, los pacientes deben continuar en monitorización, ya que la superposición de actividad biológica puede aumentar aún más el riesgo de infección para detectar signos de infección.

Reacciones hematológicas

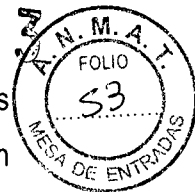
Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido **REMICADE®**. Se recomendará a todos los pacientes que busquen asistencia médica inmediatamente si desarrollan signos y presentan síntomas de discrasias sanguíneas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

Vacunas: No hay datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que reciben tratamiento anti-TNF. No se recomienda la aplicación simultánea de vacunas vivas. En un subgrupo de pacientes del estudio ASPIRE, una proporción similar de pacientes en cada grupo de tratamiento elevaron al doble los títulos de anticuerpos a una vacuna neumocócica polivalente, indicando que **REMICADE®** no interfirió con las respuestas inmunes humorales dependientes de las células T. Se recomienda que los pacientes pediátricos lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación vigente antes de iniciar el tratamiento con **REMICADE®**.

Autoinmunidad: La deficiencia relativa de $TNF\alpha$ causada por la terapia con anti-TNF puede dar lugar a la iniciación de un proceso autoinmune en un subgrupo de pacientes genéticamente susceptibles. Si con posterioridad a la administración de **REMICADE®** un paciente experimenta síntomas que sugieren un síndrome de tipo lupus y exhibe resultados positivos para anticuerpos anti-ADN de doble cadena, deberá interrumpirse el tratamiento (Ver *REACCIONES ADVERSAS*).

Eventos neurológicos: Infliximab y otros agentes que inhiben el TNF alfa se han asociado con raros casos de neuritis óptica, convulsiones y nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencias radiológicas de trastornos desmielinizantes, incluyendo esclerosis múltiple y neuritis óptica, y trastornos desmielinizantes, incluyendo síndrome de Guillain-Barré (Ver *REACCIONES ADVERSAS*). Se recomienda realizar una evaluación cuidadosa de los riesgos / beneficios cuando se prescriba **REMICADE®** a pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central preexistentes o de reciente comienzo. Si estos trastornos se desarrollan, se debe considerar la interrupción del tratamiento con **REMICADE®**.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. Nac. N° 14.11



Afecciones malignas y trastornos linfoproliferativos: En los ensayos clínicos controlados de los agentes bloqueantes-TNF, se observaron más casos de linfoma en los pacientes tratados con un bloqueador TNF que en los pacientes control. Sin embargo, la ocurrencia fue rara, y el período de seguimiento de los pacientes que recibieron placebo fue más corto que el de los pacientes tratados con un bloqueante-TNF. Además, existe un aumento en el riesgo subyacente de padecer linfoma en los pacientes de artritis reumatoidea con enfermedad inflamatoria, altamente activa, de larga data, que complica la estimación del riesgo. En un ensayo clínico preliminar en el que se evaluó el uso de **REMICADE®** en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave, se comunicaron más neoplasias en los pacientes tratados con **REMICADE®** que en los pacientes del grupo control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo importante. No se han llevado a cabo estudios que incluyan pacientes con antecedentes de enfermedades malignas, o que continúen el tratamiento en pacientes que desarrollaron una neoplasia mientras se encontraban recibiendo **REMICADE®**. Con los conocimientos actuales, no puede excluirse el riesgo de desarrollar linfomas u otras neoplasias en los pacientes tratados con un agente bloqueante-TNF. 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 de post-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 **REMICADE®**. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse el riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

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

Como no se ha establecido la posibilidad de aumento del riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico, tratados con **REMICADE®**, se deberá revisar

cuidadosamente el riesgo y los beneficios para los pacientes y se deberá considerar la interrupción de la terapia.

Linfoma de células T hepatoesplénico: Durante la experiencia poscomercialización se han comunicado casos de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con Enfermedad de Crohn tratados con **REMICADE®**. Este raro tipo de linfoma de células T presenta un curso de enfermedad muy agresivo, y usualmente es fatal. Todos estos casos de linfoma de células T con **REMICADE®** tuvieron lugar en pacientes que estaban recibiendo tratamiento concomitante o inmediatamente antes con azatioprina o 6-mercaptopurina. También se registraron casos de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con azatioprina, que no recibieron tratamiento con **REMICADE®**. No se identificaron casos de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes que recibieron **REMICADE®** solo. La relación causal entre el linfoma de células T hepatoesplénico y la terapia con **REMICADE®** permanece incierta.

Leucemia: casos de leucemia aguda o crónica han sido reportados con el uso de bloqueantes del TNF en artritis reumatoidea y otras indicaciones. Incluso en ausencia de terapia con bloqueantes del TNF, los pacientes con artritis reumatoidea pueden un riesgo mayor (aproximadamente dos veces) para el desarrollo de leucemia que la población general.

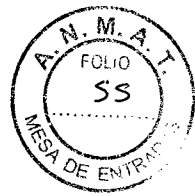
Cáncer de piel: se han reportado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con terapia de bloqueadores de TNF, incluyendo **REMICADE®** (ver "Eventos Adversos"). Se recomienda realizar examen cutáneo periódicamente en todos los pacientes, particularmente en aquellos con factores de riesgo de cáncer cutáneo.

Insuficiencia cardíaca: **REMICADE®** debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (NYHA clase I / II). Los pacientes deberán ser controlados estrechamente y no se deberá continuar el tratamiento con **REMICADE®** en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. (Ver **CONTRAINDICACIONES, REACCIONES**

ADVERSAS).

Eventos hepatobiliares: Durante la experiencia poscomercialización con **REMICADE®** se observaron muy raros casos de ictericia y hepatitis no-infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Han ocurrido casos aislados de insuficiencia hepática que dieron lugar al trasplante hepático o la muerte. No se ha establecido una relación causal entre **REMICADE®** y estos eventos. Los pacientes con síntomas o signos de disfunción hepática deben ser evaluados en busca de evidencias de daño hepático. Si se desarrolla ictericia o elevaciones de TGP (ALT)

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



≥ 5 veces el límite superior normal, se debe interrumpir la administración de **REMICADE®** y realizar una minuciosa investigación de la anormalidad.

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

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

Capacidad para conducir vehículos u operar maquinarias: Es improbable que **REMICADE®** ejerza algún efecto sobre estas actividades; no obstante, se debe advertir a los pacientes que presenten fatiga que eviten conducir vehículos u operar maquinarias.

Interacciones farmacológicas: En pacientes con artritis reumatoide, artritis psorásica y enfermedad de Crohn se ha demostrado que la formación de anticuerpos contra infliximab está reducida cuando **REMICADE®** se administra concomitantemente con metotrexato y otros inmunomoduladores y se aumentan las concentraciones plasmáticas de infliximab. No se dispone de información con respecto a los posibles efectos de otros agentes inmunodepresores o a sus acciones sobre la farmacocinética de infliximab. No se recomienda la combinación de **REMICADE®** con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas enfermedades que **REMICADE®**, incluyendo, anakinra y abatacept. No se recomienda la administración simultánea de vacunas vivas y **REMICADE®** (ver "Advertencias y Precauciones Especiales de Uso")

Carcinogénesis, Mutagénesis y Efectos sobre la Fertilidad: No se efectuaron estudios prolongados en animales para evaluar el potencial carcinogénico. No se observaron efectos clastogénicos o mutagénicos de la droga en las pruebas efectuadas *in vivo* en micronúcleos de ratón o en el ensayo de *Salmonella-Escherichia coli* (Ames) respectivamente. Tampoco se

2009



observaron aberraciones cromosómicas en un ensayo efectuado con linfocitos humanos. Estudios de tumorigénesis en ratones con deficiencia de $TNF\alpha$ no demostraron incremento de los tumores cuando se los provocó con sustancias conocidas como iniciadoras y/o promotoras de tumores.

Infliximab no tiene reacciones cruzadas con $TNF\alpha$ en especies distintas a la humana y chimpancés. Por lo 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 a dosis repetidas en ratones de 6 meses de duración, 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.

Uso durante el embarazo: Dado que **REMICADE®** no reacciona en forma cruzada con el $TNF\alpha$ en las especies inferiores, no se llevaron a cabo estudios de reproducción en animales. Se desconoce si **REMICADE®** puede provocar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar su capacidad reproductiva.

Como otros anticuerpos IgG, **REMICADE®** cruza la placenta y ha sido detectado hasta los 6 meses en el suero de los infantes nacidos de pacientes tratados con **REMICADE®** durante el embarazo. Consecuentemente, en estos infantes puede estar incrementado el riesgo de infección y se aconseja tener precaución en la administración de vacunas vivas en estos pacientes.

REMICADE® no deberá administrarse a una mujer embarazada a menos que se encuentre claramente indicado. En un estudio sobre toxicidad para el desarrollo conducido en ratones utilizando un anticuerpo análogo que inhibía selectivamente la actividad funcional del $TNF\alpha$, no se detectaron evidencias de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad. No obstante, como se necesitan 6 meses para asegurar que infliximab no está presente en la corriente sanguínea, se recomienda tomar medidas anticonceptivas adecuadas durante por lo menos los 6 meses posteriores al último tratamiento con **REMICADE®**.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apt. 1000
Mat. Nac. N° 71414



Uso durante la lactancia: Se desconoce si **REMICADE®** se excreta en la leche humana o si se absorbe sistémicamente después de ser ingerido por el lactante. Teniendo en cuenta que muchos fármacos e inmunoglobulinas se excretan en la leche humana, y dado el potencial de infliximab de desarrollar efectos adversos graves en los lactantes, se deberá optar entre suspender la lactancia al menos durante los seis meses posteriores a la aplicación de la última dosis, o discontinuar el tratamiento, tomando en consideración la importancia de este último para la madre.

Uso en pediatría: **REMICADE®** está indicado para disminuir los signos y síntomas y para inducir y mantener la remisión clínica, en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn moderada a grave, que no respondieron adecuadamente a la terapia convencional. Es conveniente resaltar que todos los pacientes pediátricos en la fase III del estudio (REACH) requirieron estar en una dosis estable de 6-MP, AZA o MTX (Ver también *POSOLOGÍA y ADMINISTRACIÓN; PRECAUCIONES, Vacunas; REACCIONES ADVERSAS, Reacciones adversas en pacientes pediátricos con Enfermedad de Crohn*). Adicionalmente, se llevó a cabo un estudio farmacocinético en pacientes con enfermedad de Crohn de 11 a 17 años. No se observaron diferencias importantes en los parámetros farmacocinéticos de dosis única entre los pacientes pediátricos y adultos con enfermedad de Crohn.

No se ha estudiado el uso de **REMICADE®** en niños con Enfermedad de Crohn < de 6 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de **REMICADE®** en pacientes con artritis reumatoidea juvenil y en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa.

Uso en geriatría (mayores de 65 años): No se han realizado estudios específicos con **REMICADE®** en pacientes de edad avanzada. En los ensayos clínicos, no se han observado diferencias importantes relacionadas con la edad en el aclaramiento o en el volumen de distribución. No se requiere ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal y/o hepática

REMICADE® no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica.

REACCIONES ADVERSAS:

En los estudios clínicos con **REMICADE®** se observaron efectos adversos (EA) razonablemente atribuibles al tratamiento en aproximadamente el 40 % de los pacientes que recibieron placebo y

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

2003



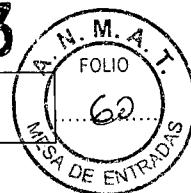
el 60 % de los tratados con infliximab. Los EA razonablemente vinculados se enumeran en la Tabla 1, ordenados por sistema orgánico y frecuencia: comunes (> 1/100, < 1/10); no comunes (> 1/1000, < 1/100); raros (> 1/10000, < 1/1000). La frecuencia se basa en el exceso de incidencia del EA en relación al placebo, en los datos reunidos de los estudios clínicos. La mayoría de los EA fueron de naturaleza leve a moderada. Los EA comunicados con mayor frecuencia fueron las reacciones vinculadas a la infusión. Las causas más comunes de interrupción del tratamiento fueron las reacciones relacionadas con la infusión: disnea, urticaria y cefalea.

TABLA 1. EFECTOS INDESEABLES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS	
Infecciones e Infestaciones Comunes: No comunes:	Infección viral (por ejemplo, influenza, infecciones herpéticas). Abscesos, celulitis, moniliasis, sepsis, infección bacteriana, tuberculosis, infección micótica, orzuelos.
Neoplasmas, benignos, malignos e inespecíficos Raros:	Linfoma
Trastornos hematológicos y linfáticos No Comunes:	Anemia, leucopenia, linfadenopatía, linfocitosis, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmune Comunes: No comunes:	Reacciones de tipo enfermedad del suero. Síndrome de tipo lupus, reacción alérgica del tracto respiratorio, reacciones anafilácticas. Reacción similar a la sarcoidosis
Trastornos psiquiátricos No Comunes:	Depresión, confusión, agitación, amnesia, apatía, nerviosismo, somnolencia, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso Comunes: No comunes: Raros:	Cefalea, vértigos / mareos. Exacerbación de la enfermedad desmielinizante indicativa de esclerosis múltiple. Meningitis.
Trastornos oculares No comunes:	Conjuntivitis, endoftalmitis, queratoconjuntivitis, edema periorbital.
Trastornos cardíacos No comunes: Raros:	Síncope, bradicardia, palpitaciones, cianosis, arritmia, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca**. Taquicardia.
Trastornos vasculares Comunes: No comunes:	Ruboración.

①

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 114 Pág. 23 de 32

Raros:	Equimosis / hematoma, oleadas de calor, hipertensión, hipotensión, petequias, tromboflebitis, vasoespasmo, isquemia periférica Insuficiencia circulatoria.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales Comunes: No comunes: Raros:	Infeción del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, bronquitis, neumonía), disnea, sinusitis. Epistaxis, broncoespasmo, pleuresía, edema pulmonar. Derrame pleural.
Trastornos gastrointestinales Comunes: No comunes: Raros:	Náuseas, diarrea, dolor abdominal, dispepsia. Constipación, reflujo gastroesofágico, queilitis, diverticulitis. Perforación intestinal, estenosis intestinal, hemorragia gastrointestinal.
Trastornos del sistema hepatobiliar No comunes: Raros:	Anormalidades de la función hepática, colecistitis. Hepatitis.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo Comunes: No comunes:	Erupción cutánea, prurito, urticaria, aumento de la sudoración, piel seca. Dermatitis micótica / onicomicosis, eccema / seborrea, erupción ampollar, forunculosis, hiperqueratosis, rosácea, verrugas, pigmentación / coloración anormal de la piel, alopecia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo No comunes:	Mialgia, artralgia, dolor de espalda.
Trastornos de los sistemas renales y urinarios No comunes:	Infeción del trato urinario, pielonefritis.
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama No comunes:	Vaginitis.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Comunes: No comunes: Raros:	Fatiga, dolor torácico, reacciones vinculadas a la infusión, fiebre. Reacciones en el sitio de inyección, edema, dolor, escalofríos / rigidez, alteración de la cicatrización. Lesión granulomatosa
Investigaciones: Comunes:	Aumento de las transaminasas hepáticas



No comunes:

Autoanticuerpos, anomalía del factor de complemento

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

Informes posteriores a la comercialización: como las reacciones durante el periodo de post-comercialización son notificadas voluntariamente por una población de tamaño indeterminado no es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con **REMICADE®**.

En los informes espontáneos poscomercialización de la droga, las infecciones constituyeron los efectos adversos graves más comunes. Algunos de los casos resultaron fatales. Raramente (< 1/1000) o muy raramente (< 1/10000) se informó la ocurrencia de tuberculosis, en ocasiones fatal, que incluyó la tuberculosis miliar y la tuberculosis extrapulmonar (Ver **PRECAUCIONES**), y la de otras infecciones oportunistas, tales como micobacterias atípicas, neumonía por *Pneumocystis carinii*, histoplasmosis, coccidiodomicosis, criptococosis, aspergilosis, listeriosis, candidiasis y salmonelosis. Además, raramente (< 1/1000) o muy raramente (< 1/10000) se comunicaron trastornos desmielinizantes (tales como, esclerosis múltiple y neuritis óptica), trastornos desmielinizantes periféricos (como síndrome de Guillain-Barre, polineuropatía demielinizante inflamatoria crónica, y neuropatía motora multifocal) neuropatías, entumecimiento, hormigueo, convulsiones, mielitis transversa, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, Síndrome de Setvens-Johnson, necrosis epidermal tóxica, eritema multiforme, agranulocitosis, daño hepatocelular, reactivación de la hepatitis B, ictericia, hepatitis autoinmune, insuficiencia hepática, pancreatitis, shock anafiláctico, psoriasis, incluyendo de nueva aparición y pustular (principalmente palmar/plantar) vasculitis, derrame pericárdico. Frecuencia no conocida: linfoma de células T hepatoesplénico (en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), malignidad pediátrica y leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel. También han sido reportados casos extremadamente raros de pérdida visual transitoria e isquemia miocárdica/infarto del miocardio durante o entre las dos horas de la infusión de **REMICADE®**.

Adicionalmente, han sido raramente observados trastornos pulmonares intersticiales (incluyendo neumonitis intersticial / fibrosis pulmonar). Muy raramente, algunos de estos casos ha sido reportados como de progresión rápida.

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



los pacientes tratados con infliximab experimentaron una reacción vinculada a la infusión en comparación con el 10 % de los pacientes tratados con placebo. Aproximadamente el 3 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a reacciones a la infusión y todos los enfermos se recuperaron con o sin tratamiento médico.

Hipersensibilidad tardía: En un ensayo clínico en el que participaron 41 pacientes que fueron retratados con **REMICADE®** luego de un período de 2 a 4 años sin tratamiento con **REMICADE®**, 10 pacientes experimentaron reacciones adversas que se manifestaron 3 a 12 días después de la infusión. En 6 de estos pacientes dichos efectos se consideraron graves. Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgia con fiebre y/o erupción. Algunos pacientes también presentaron prurito, edema facial, labial o de la mano, disfagia, urticaria, dolor de garganta y/o cefalea. Los datos clínicos no son adecuados para determinar si la ocurrencia de estas reacciones se debe a las formulaciones diferentes administradas a estos pacientes en el estudio. Los signos y síntomas de los pacientes mejoraron sustancialmente o se resolvieron sin tratamiento en todos los casos. Los datos disponibles sobre la incidencia de estos eventos después de intervalos libres de droga de 1-2 años son insuficientes. Estos eventos sólo se han observado infrecuentemente en los ensayos clínicos y en las comunicaciones poscomercialización con intervalos de retratamiento de hasta 1 año. En un estudio de Fase III en psoriasis, 1 % de los pacientes experimentaron artralgia, mialgia, fiebre y erupción cutánea tempranamente en el curso de tratamiento luego de las infusiones de infliximab.

Inmunogenicidad: Los pacientes que desarrollaron anticuerpos contra el infliximab presentaron mayores posibilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones vinculadas a la infusión. El uso concomitante de agentes inmunosupresores parece reducir la frecuencia de reacciones vinculadas a la infusión. En los ensayos clínicos en los que se administraron dosis únicas y múltiples de infliximab, que variaron de 1 a 20 mg/kg, se detectaron anticuerpos contra el infliximab aproximadamente en el 14 % de los pacientes que recibieron cualquier tipo de terapia inmunosupresora y en aproximadamente el 24 % de los que no recibieron ningún tratamiento inmunosupresor.

En los pacientes con artritis reumatoidea que recibieron los regímenes posológicos recomendados para la administración de dosis repetidas con metotrexato, alrededor del 8 % desarrolló anticuerpos al infliximab. En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, aproximadamente el 6-13 % desarrolló anticuerpos contra el infliximab. La incidencia de anticuerpos fue 2-3 veces mayor en los pacientes tratados

2003



episódicamente. Debido a dificultades metodológicas, un resultado negativo de la prueba no excluyó la presencia de anticuerpos al infliximab. Algunos pacientes que presentaron títulos elevados de anticuerpos al infliximab exhibieron evidencias de reducción de la eficacia. Aproximadamente el 28 % de los pacientes psoriásicos tratados con un régimen de mantenimiento con infliximab sin la administración concomitante de inmunomoduladores, desarrolló anticuerpos al infliximab.

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

Afecciones malignas y trastornos linfoproliferativos:

Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas: En los ensayos clínicos con infliximab en los que se trataron 5.780 pacientes, con 5.494 pacientes año, se detectaron 5 casos de linformas y 26 neoplasias que no fueron linfoma, en comparación con ningún linfoma y 1 neoplasia que no fue linfoma, detectadas 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, representado 6.234 pacientes año (3.210 pacientes), se notificaron 5 casos de linfoma y 38 casos de neoplasias que no fueron linfoma.

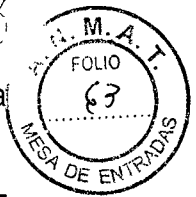
Desde agosto de 1998 hasta agosto de 2005, se han notificado 1909 casos de sospecha de neoplasias durante la experiencia post-comercialización, ensayos clínicos y registros de pacientes (321 en pacientes con enfermedad de Crohn, 1.302 en pacientes con artritis reumatoidea y 286 en pacientes con otras indicaciones o indicaciones desconocidas). Entre ellos, hubo 347 casos de linfomas. Durante este período, la exposición estimada es de 1.909.941 pacientes año desde la primera exposición.

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 con Remicade 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 1 neoplasia entre 77 pacientes

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Pag. 27 de 32

2003



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.

Se han notificado en la fase de post-comercialización casos raros de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa tratados con **REMICADE®**, la mayoría fueron adolescentes o adultos jóvenes.

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

Anticuerpos antinucleares (ANA) / Anticuerpos contra el ADN de doble cadena (anti-dsDNA): Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab en los ensayos clínicos, que presentaron determinaciones basales negativas de anticuerpos antinucleares (ANA), desarrollaron positividad para ANA durante el ensayo (en comparación con aproximadamente un quinto de los pacientes tratados con placebo). Se desarrollaron anticuerpos anti-dsDNA en aproximadamente el 17 % de los pacientes tratados con **REMICADE®** (en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo). En la última evaluación, 57 % de los pacientes tratados con infliximab permanecieron positivos para anti-dsDNA. Los signos clínicos compatibles con un síndrome de tipo lupus se mantuvieron infrecuentes.

Eventos hepatobiliares: Durante la vigilancia poscomercialización se observaron muy raros casos de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en los pacientes tratados con **REMICADE®** (Ver *PRECAUCIONES*). No se ha establecido una relación causal entre **REMICADE®** y estos eventos. En los ensayos clínicos, se observaron elevaciones leves o moderadas de TGP (ALT) y TGO (AST) en los pacientes que recibieron **REMICADE®**, sin progresión al daño hepático grave.

Las elevaciones de las aminotransferasas (TGP más comúnmente que TGO), se detectaron en una mayor proporción de pacientes tratados con infliximab que en los controles, tanto cuando **REMICADE®** se administró solo, como cuando se utilizó en combinación con otros agentes

Andrea Vialta
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

inmunosupresores. La mayoría de las anomalías en las aminotransferasas fueron transitorias; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentaron elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de TGP (ALT) y TGO (AST) permanecieron asintomáticos, y las anomalías disminuyeron o se resolvieron tanto con la continuación como con la interrupción de **REMICADE®**, o con la modificación de las medicaciones concomitantes. Se observaron elevaciones de TGP (ALT) ≥ 5 veces el límite superior normal en el 1 % de los pacientes que recibieron **REMICADE®**.

Proporción de pacientes con aumento de la actividad de ALT en ensayos clínicos

Indicación	Número de pacientes ³		Mediana de seguimiento (semanas) ⁴		$\geq 3 \times \text{LSN}$		$\geq 5 \times \text{LSN}$	
	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab
Artritis Reumatoidea ¹	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Enfermedad de Crohn ²	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Enfermedad de Crohn en pediatría	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Colitis ulcerosa	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Colitis ulcerosa en pediatría	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Espondilitis anquilosante	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Artritis anquilosante	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 infiximab recibieron tanto infiximab 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 5mg/kg de infiximab 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 infiximab, en el análisis de ALT. Los pacientes placebo en el estudio de Fase IIIb en enfermedad de Crohn, SONIC, recibieron 2,5mg/kg/día de AZA como control activo, además de las infusiones de infiximab con placebo.

³ Número de pacientes evaluados para ALT.

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

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

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con Enfermedad de Crohn: En general, los eventos adversos observados en los pacientes pediátricos que recibieron infliximab fueron similares en frecuencia y tipo a los comunicados en los pacientes adultos con *enfermedad de Crohn*. A continuación se discuten las diferencias con respecto a los adultos y otras consideraciones especiales.

Los siguientes eventos adversos se comunicaron más frecuentemente en 103 pacientes pediátricos con *enfermedad de Crohn*, a los que se administró aleatoriamente 5 mg/kg de infliximab durante 54 semanas, que en 385 pacientes adultos con enfermedad de Crohn que recibieron un régimen de tratamiento similar: anemia (10,7 %), presencia de sangre en las heces (9,7 %), leucopenia (8,7 %), ruboración (8,7 %), infección viral (7,8 %), neutropenia (6,8 %), fractura ósea (6,8 %), infección bacteriana (5,8 %) y reacción alérgica del tracto respiratorio (5,8 %). Se comunicaron infecciones en el 56,3 % de los pacientes pediátricos randomizados en el estudio REACH, y en el 50,3 % de los pacientes adultos que recibieron 5 mg/kg de infliximab en el ensayo ACCENT 1. En REACH las infecciones fueron informadas más frecuentemente en los sujetos que recibieron infusiones cada 8 semanas en lugar de cada 12 semanas (73,6 % y 38,0 %, respectivamente), mientras que se reportaron infecciones graves en 3 sujetos del grupo de mantenimiento tratado con infusiones cada 8 semanas, y en 4 sujetos del grupo que recibió infusiones cada 12 semanas. Las infecciones más comúnmente comunicadas fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, mientras que la infección grave más comúnmente reportada fue el absceso. Se comunicó neumonía en 3 pacientes (2 en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas, y 1 en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas). Se reportó herpes zoster en 2 pacientes del grupo con tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas. En general, en el estudio REACH, 17,5 % de los pacientes randomizados experimentaron 1 ó más reacciones a la infusión, con un 17 % y 18 % de pacientes en los grupos de mantenimiento cada 8 semanas y cada 12 semanas, respectivamente.

No se observaron reacciones a la infusión severas, y 2 de los pacientes del estudio REACH presentaron reacciones anafilácticas consideradas no graves. Se desarrollaron anticuerpos al infliximab en 3 (2,9 %) pacientes pediátricos.

Experiencia posterior a la comercialización: Dado que estos eventos son comunicados en forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar en forma fidedigna su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a REMICADE®. Los eventos adversos graves más frecuentemente comunicados durante la experiencia

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada

Mat. Nro. N° 11414

Pag. 30 de 32

poscomercialización en niños fueron las infecciones (algunas fatales), incluyendo infecciones oportunistas y tuberculosis, reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad. Los eventos adversos graves espontáneos comunicados durante la experiencia poscomercialización con **REMICADE®** en la población pediátrica incluyen enfermedades malignas, anormalidades transitorias de las enzimas hepáticas, síndromes de tipo lupus y presencia de autoanticuerpos positivos.

Durante la experiencia poscomercialización, se ha comunicado un raro tipo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con Enfermedad de Crohn tratados con **REMICADE®**. (Ver *PRECAUCIONES, Linfoma de células T hepatoesplénico*).

SOBREDOSIS:

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

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

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

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

PRESENTACIÓN:

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

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

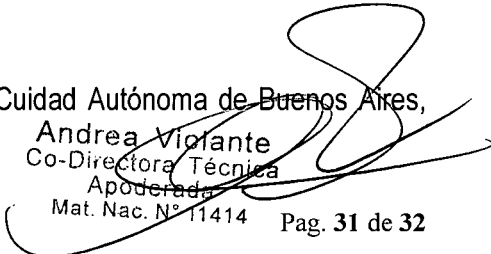
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.946.

Director Técnico: Miguel Angel Larroca, Farmacéutico.

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Mendoza 1259, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

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

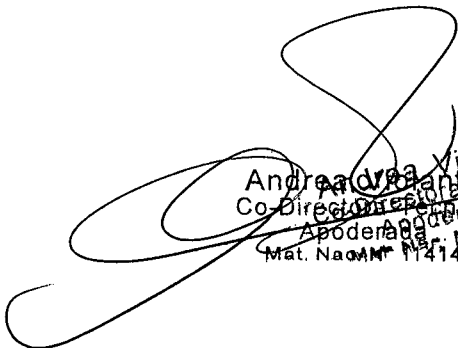
Fecha de última revisión:

2093



Marca Registrada




Andrea Viola
Co-Dirección Técnica
Apoderada
Mat. Naom N° 11414