



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-8759-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 28 de Agosto de 2018

Referencia: 1-0047-1110-000555-18-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-1110-000555-18-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. solicita autorización de nuevo prospecto para la Especialidad Medicinal denominada REMICADE / INFLIXIMAB, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 47.946.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

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

Que a fojas 323 a 325 obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. el nuevo prospecto presentado para la Especialidad Medicinal denominada REMICADE / INFLIXIMAB, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 47.946.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

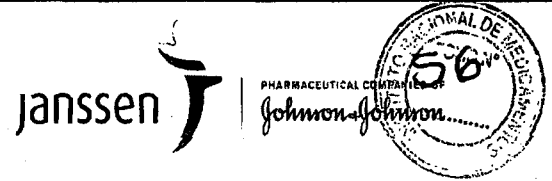
EXPEDIENTE N° 1-0047-1110-000555-18-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.08.28 16:53:00 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.28 16:53:06 -0300

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946



PROYECTO DE PROSPECTO

**REMICADE®
Infliximab 100 mg
Polvo liofilizado para inyección IV**

Industria Suiza

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALITATIVA-CUANTITATIVA

Cada vial de REMICADE® contiene 100 mg de Infliximab. Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico humano-murino producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante. Después de la reconstitución cada ml contiene 10 mg de infliximab.

Excipientes: Sucrosa; Polisorbato 80; Fosfato de sodio monobásico; Fosfato de sodio dibásico.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

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 (ver "Propiedades farmacodinámicas").

Enfermedad de Crohn en adultos

REMICADE® 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.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FZ
QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18 V2.0_es

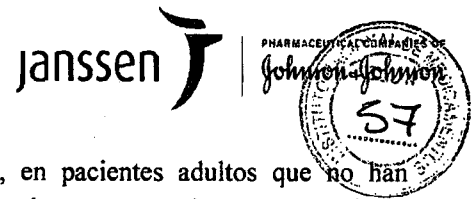
Farm. HUEI PING TSANG
CODIFICACION DE OBRAS
APODERADA

IF-2018-38636-966-ANMAT

página 1 de 48

Página 1 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946



- 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

REMICADE® 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. REMICADE® solamente se ha estudiado en combinación con terapia inmunosupresora convencional.

Colitis ulcerosa

REMICADE® está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias.

Colitis ulcerosa pediátrica

REMICADE® está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa grave, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-MP o AZA, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas a dichas terapias.

Espondilitis Anquilosante

REMICADE® está indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, severa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional.

Artritis Psoriásica

REMICADE® está indicado en el tratamiento de 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 esté 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 (ver "Propiedades farmacodinámicas").

Psoriasis

REMICADE® está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen una contraindicación, o que presentan intolerancia a otra terapia sistémica, incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA (ver "Propiedades farmacodinámicas").

Specialist: CPB

Farm. HUI PING TSANG

CO-DIRECTORA TECNICA

APODERADA

MAF revision: FZ

QC: YK

IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

HA approval date:

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18 V2.0_es

página 2 de 48

Página 2 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen



PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

Se han encontrado concentraciones elevadas de TNF α en las articulaciones de pacientes con artritis 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 reumatoidea que tenían previamente disminución de los niveles de hemoglobina se observó un aumento de los mismos, en comparación con el valor basal. 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 no tratadas de los pacientes. En pacientes con psoriasis, el tratamiento con infliximab resultó en disminución de la inflamación epidérmica y normalización de la diferenciación de los queratinocitos en placas psoriásicas. En artritis psoriásica, el tratamiento a corto plazo con REMICADE® redujo el número de células T y vasos sanguíneos en el tejido sinovial y piel psoriásica.

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

Specialist: CPB

Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FZ

QC: YK

IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

HA approval date:

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es

página 3 de 48

Página 3 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen



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.

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide en adultos

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

Los criterios de valoración primarios fueron la reducción de signos y síntomas, evaluados según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR20 para el ATTRACT, referencia ACR-N para el ASPIRE), la prevención del daño en la estructura articular y la mejoría de la función física. La reducción de los signos y síntomas se definió como una mejoría de al menos un 20 % (ACR20) en el número de articulaciones doloridas e inflamadas, y 3 de los siguientes 5 criterios: (1) evaluación global por el investigador, (2) evaluación global por el paciente, (3) medida funcional/discapacidad, (4) escala visual analógica de dolor y (5) velocidad de sedimentación eritrocitaria o proteína C-reactiva. ACR-N utiliza los mismos criterios que el ACR20, tomando el porcentaje más bajo de mejora en el número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones doloridas, y la mediana de los restantes 5 componentes de la respuesta ACR. El daño en la estructura articular (erosiones y estrechamiento del espacio articular) se evaluó en manos y pies por la evolución desde el comienzo del tratamiento mediante el índice total de Sharp modificado por van der Heijde (0-440). El Cuestionario de Capacidad Funcional (HAQ; escala 0-3) se utilizó para medir la media de los cambios de la función física de los pacientes desde el comienzo del tratamiento a lo largo del tiempo.

El ensayo ATTRACT evaluó resultados a las 30, 54 y 102 semanas en un ensayo controlado por placebo en 428 pacientes con artritis reumatoide activa a pesar del tratamiento con metotrexato. Aproximadamente el 50 % de los pacientes se encontraban en la clase funcional III. Los pacientes recibieron placebo, 3 mg/kg ó 10 mg/kg de infliximab en las semanas 0, 2 y 6, y luego cada 4 u 8 semanas. Todos los pacientes recibieron dosis estables de metotrexato (mediana de 15 mg/semana) durante 6 meses antes de la inclusión y se mantuvieron a dosis estables durante todo el estudio.

En la Tabla 1 se muestran los resultados a las 54 semanas (ACR20, índice total de Sharp modificado por van der Heijde y HAQ). Se observaron tasas de respuesta clínica superiores (ACR50 y ACR70) en todos los grupos de infliximab a las 30 y 54 semanas en comparación con metotrexato solo.

Se observó una reducción en la tasa de progresión del daño en la estructura articular (erosiones y estrechamiento del espacio articular) en todos los grupos de infliximab, a las 54 semanas (Tabla 1).

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FZ

QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es

página 4 de 48

Página 4 de 48

Farm. HUELPIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APROBADO
IF-2018-3669096-APN-DECBR#ANMAT

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen



Los efectos observados a las 54 semanas se mantuvieron a lo largo de 102 semanas. Debido a un número de suspensiones de tratamiento, no se puede definir la magnitud de la diferencia de efecto entre el grupo de infliximab y el de metotrexato solo.

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

	Control ^a	Infliximab ^b				Todos los tratamientos con infliximab ^b
		3 mg/kg cada 8 semanas	3 mg/kg cada 4 semanas	10 mg/kg cada 8 semanas	10 mg/kg cada 4 semanas	
Pacientes con respuesta ACR20/pacientes evaluados (%) ^c	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Índice total^d (índice de Sharp modificado por van der Heijde)						
Cambio desde el comienzo del tratamiento (Media ± DE ^e)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Mediana ^e (Rango intercuartiles)	4,0 (0,5;9,7)	0,5 (-1,5;3,0)	0,1 (-2,5;3,0)	0,5 (-1,5;2,0)	-0,5 (-3,0;1,5)	0,0 (-1,8;2,0)
Pacientes sin deterioro/pacientes evaluados (%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
Cambio en el HAQ desde el comienzo del tratamiento a lo largo del tiempo^e (pacientes evaluados)						
Media ± DE ^e	87	86	85	87	81	339
Media ± DE ^e	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

^a control = Todos los pacientes tuvieron AR activa a pesar del tratamiento con dosis estables de metotrexato durante 6 meses antes de la inclusión y que debían permanecer a dosis estables durante todo el estudio. Se permitió el uso concomitante de dosis estables de corticosteroides orales (≤ 10 mg/día) y/o AINEs, y se administró un suplemento de folato.

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

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

^d valores mayores indican mayor daño articular

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

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

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

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FZ

QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es

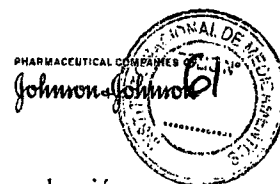
Farm. HUEI PING TSANG
IF-2018-00650956-APP-DEC-2018-ANMAT
APODERADA

página 5 de 48

Página 5 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen



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

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

	Infliximab + MTX			
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Combinado
Sujetos aleatorizados	282	359	363	722
Porcentaje de mejora ACR				
Media ± DE ^a	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Cambio desde el comienzo del tratamiento en el índice total de Sharp modificado por van der Heijde ^b				
Media ± DE ^a	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediana	0,43	0,00	0,00	0,00
Mejora en el HAQ desde el comienzo del tratamiento promediada a lo largo del tiempo desde la semana 30 a la semana 54 ^c				
Media ± DE ^d	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

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

^b valores mayores indican mayor daño articular.

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

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

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

Enfermedad de Crohn en adultos

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

La eficacia de un tratamiento de dosis única con infliximab se evaluó en 108 pacientes con enfermedad de Crohn activa (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) ≥ 220 ≤ 400), en un estudio dosis-respuesta, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. De estos 108 pacientes, 27 fueron tratados con la dosis recomendada de infliximab de 5 mg/kg. Todos los pacientes habían experimentado una respuesta inadecuada a terapias convencionales previas. Se permitió el uso concomitante de dosis estables de terapias convencionales, y el 92% de los pacientes continuó recibiendo estas terapias.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FZ IF-2018-38650-068-APP-DECBR#ANMAT
QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es

página 6 de 48

Página 6 de 48

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA

APROBADA

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
Johnson & Johnson



El criterio de valoración primario fue la proporción de pacientes que experimentaron una respuesta clínica, definida como una disminución del CDAI ≥ 70 puntos desde la evaluación basal a la evaluación realizada a las 4 semanas y sin un aumento en el uso de medicamentos o cirugía para la enfermedad de Crohn. Los pacientes que presentaron respuesta a las 4 semanas fueron seguidos hasta las 12 semanas. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la proporción de pacientes en remisión clínica a la semana 4 (CDAI < 150) y la respuesta clínica a lo largo del tiempo.

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

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

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

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

Los criterios de valoración co-primarios fueron la proporción de pacientes en remisión clínica (CDAI < 150) a la semana 30 y el tiempo hasta la pérdida de respuesta hasta la semana 54. Se permitió la disminución progresiva de corticosteroides después de la semana 6.

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

	ACCENT I (respondedores a la semana 2)	
	% de pacientes	
Specialist: CPB	Farm. HUET PING TSANG CO-DIRECTORA TÉCNICA APODERADA	MAF revision: FZ IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT QC: YK
HA approval date:	AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es	página 7 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen



El criterio de valoración primario del estudio fue la remisión clínica sin corticosteroides a la semana 26, definida como aquellos pacientes en remisión clínica (CDAI<150) que durante al menos en 3 semanas no habían tomado corticosteroides sistémicos orales (prednisona o equivalente) o budesonida a una dosis > 6 mg/día. Para los resultados ver la tabla 4.

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

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

	AZA en monoterapia	Infliximab en monoterapia	Infliximab + AZA en terapia combinada
Semana 26			
Todos los pacientes aleatorizados	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) ($p = 0,006$)*	56,8% (96/169) ($p < 0,001$)*

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

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

Tratamiento de inducción en la enfermedad de Crohn activa fistulizante

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

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

El sesenta y ocho por ciento (21/31) de los pacientes tratados con infliximab que recibieron un régimen de dosis de 5 mg/kg alcanzó una respuesta clínica, frente al 26% (8/31) de los pacientes tratados con placebo ($p=0,002$). La mediana del tiempo de aparición de la respuesta en el grupo tratado con infliximab fue de 2 semanas. La mediana de la duración de la respuesta fue de 12 semanas. Adicionalmente, el 55% de los pacientes tratados con infliximab consiguió el cierre de todas las fistulas, en comparación con el 13 % de los pacientes tratados con placebo ($p=0,001$).

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FZ

QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es

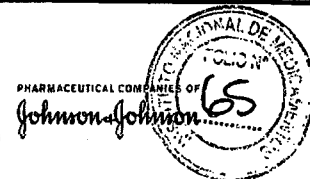
IF-2018-3850606APN-DEC-18-#ANMAT
Farm. HUELPING TSANG
CO. BUREAU OF TECHNICAL APODERADA

página 9 de 48

Página 9 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen



Tratamiento de mantenimiento en la enfermedad de Crohn activa fistulizante

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

Se analizaron a los respondedores a las 14 semanas (195/282) para evaluar el criterio de valoración primario, que era el tiempo desde la aleatorización hasta la pérdida de respuesta (ver Tabla 5). Después de la semana 6 se permitió la disminución progresiva de corticosteroides.

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

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

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

^b Ausencia de fistulas que drenan

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

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

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

Specialist: CPB

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: FZ
QC: YK

IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

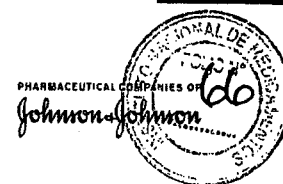
HA approval date:

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es
pagina 10 de 48

Página 10 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen



Colitis ulcerosa en adultos

La seguridad y la eficacia de REMICADE® se evaluó en dos ensayos clínicos (ACT 1 y ACT 2) aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave (puntuación Mayo 6 a 12; subpuntuación endoscópica ≥ 2) con respuesta inadecuada a terapias convencionales [corticosteroides orales, aminosalicilatos e/o inmunomoduladores (6-MP, AZA)]. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos orales, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores. En ambos ensayos, los pacientes se aleatorizaron para recibir placebo, 5 mg/kg de REMICADE® o 10 mg/kg de REMICADE® a las semanas 0, 2, 6, 14 y 22, y en ACT 1 a las semanas 30, 38 y 46. Se permitió la disminución progresiva de corticosteroides después de la semana 8.

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

	Placebo	Infliximab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Combinado
Pacientes aleatorizados	244	242	242	484
Porcentaje de pacientes con respuesta clínica y en respuesta clínica sostenida				
Respuesta clínica a la semana 8 ^a	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Respuesta clínica a la semana 30 ^a	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Respuesta sostenida (respuesta clínica tanto en la semana 8 como en la semana 30) ^a	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Porcentaje de pacientes en remisión clínica y remisión sostenida				
Remisión clínica en la semana 8 ^a	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Remisión clínica en la semana 30 ^a	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Remisión sostenida (en remisión tanto en la semana 8 como en la semana 30) ^a	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Porcentaje de pacientes con curación de la mucosa				
Curación de la mucosa en la semana 8 ^a	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Curación de la mucosa en la semana 30 ^a	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

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

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

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

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FZ

QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT
APODERADA

página 11 de 48

Página 11 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



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

El análisis de los datos agrupados de los ensayos ACT 1 y ACT 2 y sus extensiones, analizados desde el principio hasta la semana 54, demostraron con el tratamiento con infliximab una reducción de las hospitalizaciones y de las intervenciones quirúrgicas relacionadas con colitis ulcerosa. El número de hospitalizaciones relacionadas con colitis ulcerosa fue significativamente inferior en los grupos de tratamiento de 5 y 10 mg/kg de infliximab que en el grupo de placebo (media del número de hospitalizaciones por 100 pacientes-años: 21 y 19 frente a 40 en el grupo de placebo; $p = 0,019$ y $p = 0,007$, respectivamente). El número de intervenciones quirúrgicas relacionadas con colitis ulcerosa fue también inferior en los grupos de tratamiento de 5 y 10 mg/kg de infliximab que en el grupo de placebo (media del número de intervenciones quirúrgicas por 100 pacientes-años: 22 y 19 frente a 34; $p = 0,145$ y $p = 0,022$, respectivamente).

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

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

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

Espondilitis anquilosante en adultos

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

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

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FZ

QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es

página 12 de 48

Página 12 de 48

Farm. HUEI BINH TRANG
CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2018-38650966-DA-DECEMBER#ANMAT

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



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

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

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

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

Artritis psoriásica en adultos

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

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

En el segundo ensayo clínico (IMPACT 2), se estudió la eficacia y seguridad de infliximab en 200 pacientes con artritis psoriásica activa (≥ 5 articulaciones inflamadas y ≥ 5 articulaciones doloridas). El cuarenta y seis por ciento de los pacientes continuaron con dosis estables de metotrexato (≤ 25 mg/semana). Durante la fase doble ciego de 24 semanas, los pacientes recibieron 5 mg/kg de infliximab o placebo en las semanas 0, 2, 6, 14 y 22 (100 pacientes en cada grupo). En la semana 16, cambiaron a una dosis de inducción con infliximab (rescate precoz) 47 pacientes en tratamiento con placebo con $< 10\%$ de mejoría en el número de articulaciones inflamadas y doloridas desde la evaluación basal. En la semana 24, todos los pacientes tratados con placebo pasaron a dosis de inducción con infliximab. El tratamiento continuó en todos los pacientes hasta la semana 46.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FZ

QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18 V2.0_es

Farm. HUEI PING TSANG
IF-2018-08350966-ATE-EN-DE-CBR#ANMAT
APODERADA

página 13 de 48

Página 13 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY OF
Johnson & Johnson



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

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

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (semana 16)	Infliximab (semana 16)	Infliximab (semana 98)	Placebo (semana 24)	Infliximab (semana 24)	Infliximab (semana 54)
Pacientes Aleatorizados	52	52	N/A ^a	100	100	100
Respuesta ACR (% de pacientes)						
N	52	52	78	100	100	100
Respuesta ACR 20*	5 (10%)	34 (65%)	48(62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
Respuesta ACR 50*	0 (0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41 (41%)	33 (33%)
Respuesta ACR 70*	0 (0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
Respuesta PASI (% de pacientes) ^b						
N				87	83	82
Respuesta PASI 75**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

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

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

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

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

En IMPACT e IMPACT 2 se observaron respuestas clínicas tan temprano como en la semana 2 y se mantuvieron hasta la semana 98 y semana 54 respectivamente. Se ha demostrado eficacia con y sin la utilización concomitante de metotrexato. Se observaron disminuciones en los parámetros de actividad periférica característica de la artritis psoriásica (tales como número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones doloridas, dactilitis y presencia de entesopatía) en los pacientes tratados con infliximab.

En IMPACT2 se evaluaron los cambios radiográficos. Se hicieron radiografías de manos y pies en la evaluación basal, semanas 24 y 54. El tratamiento con infliximab redujo la tasa de progresión del daño articular periférico en comparación con el tratamiento con placebo según el criterio de valoración principal de la semana 24, medida por el cambio en el índice modificado total Van der Heijde-Sharp (vdH-S) desde la evaluación basal (la media del índice ± desviación estándar fue 0,82 ± 2,62 en el grupo con placebo en comparación con -0,70 ± 2,53 en el grupo con infliximab; p < 0,001). En el grupo con infliximab, la media del cambio en el índice modificado total vdH-S permaneció por debajo de 0 en la semana 54.

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

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FZ

QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18 V2.0_es

Farm. HUEL PING TSANG
GO BIRISTOR APN DEC
IF 2018 5885096 APN DEC
APODERADA

página 14 de 48

Página 14 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



Psoriasis en adultos

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

SPIRIT evaluó la eficacia de la terapia de inducción con infliximab en 249 pacientes con psoriasis en placas que habían recibido previamente PUVA o terapia sistémica. Los pacientes recibieron infusiones de 3 ó 5 mg/kg de infliximab o de placebo a las semanas 0, 2 y 6. Los pacientes con una puntuación PGA ≥ 3 pudieron recibir una infusión adicional del mismo tratamiento a la semana 26.

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

EXPRESS evaluó la eficacia de la terapia de inducción y de mantenimiento de infliximab en 378 pacientes con psoriasis en placas. Los pacientes recibieron infusiones de 5 mg/kg de infliximab o placebo a las semanas 0, 2 y 6 seguidas de terapia de mantenimiento cada 8 semanas hasta la semana 22 en el grupo de placebo y hasta la semana 46 en el grupo de infliximab. A la semana 24, el grupo de placebo se cruzó a la terapia de inducción con infliximab (5 mg/kg) seguida de la terapia de mantenimiento con infliximab (5 mg/kg). La psoriasis en las uñas fue evaluada utilizando el Índice de Gravedad de Psoriasis en las Uñas (NAPSI). El 71,4 % de los pacientes había recibido terapia previa con PUVA, metotrexato, ciclosporina, o acitretina, aunque no eran necesariamente resistentes a la terapia. Los resultados principales se presentan en la Tabla 8. En los pacientes tratados con infliximab, se evidenciaron respuestas PASI 50 significativas en la primera visita (semana 2) y respuestas PASI 75 en la segunda visita (semana 6). La eficacia fue similar en el subgrupo de pacientes que habían sido sometidos a terapias sistémicas previas en comparación a la población total del estudio.

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

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (a la semana 24)	Infliximab 5 mg/kg
Semana 10		
N	77	301
≥ 90 % de mejoría	1 (1,3 %)	172 (57,1 %) ^a
≥ 75 % de mejoría	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) ^a
≥ 50 % de mejoría	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
PGA de desaparición (0) o mínima (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) ^{ab}

Specialist: CPB

Farm. WUJELPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

HA approval date:

MAF revision: FZ

QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es

IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

página 15 de 48

Página 15 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



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

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

^b n = 292

^c El análisis se basó en pacientes con psoriasis en las uñas en la visita basal (81,8 % de los pacientes). Las puntuaciones NAPSI basales medias fueron 4,6 y 4,3 en el grupo de infliximab y de placebo.

Se demostraron mejorías significativas respecto a la visita basal en DLQI (p<0,001) y en las puntuaciones del componente físico y mental del cuestionario SF 36 (p<0,001 para la comparación de cada componente).

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn en pediatría (6 a 17 años)

En el ensayo REACH, 112 pacientes (6 a 17 años, mediana de edad de 13,0 años) con enfermedad de Crohn activa, moderada a grave (mediana pediátrica CDAI de 40) y con una respuesta inadecuada a las terapias convencionales, recibieron 5 mg/kg de infliximab en las semanas 0, 2 y 6. Todos los pacientes debían mantenerse con dosis estables de 6-MP, AZA o MTX (el 35 % también estaban recibiendo corticosteroides en la visita basal). Los pacientes que presentaban respuesta clínica a la semana 10, según la evaluación del investigador, se aleatorizaron y recibieron 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas o cada 12 semanas como régimen de tratamiento de mantenimiento. Si desaparecía la respuesta durante el tratamiento de mantenimiento, se permitía un aumento de dosis (10 mg/kg) y/o una reducción del intervalo de dosificación (cada 8 semanas). Treinta y dos (32) pacientes pediátricos evaluables aumentaron la dosis (9 pacientes del grupo de mantenimiento de cada 8 semanas y 23 pacientes del grupo de mantenimiento de cada 12 semanas). Veinticuatro de estos pacientes (75,0 %) recuperaron la respuesta clínica después del aumento de dosis.

Specialist: CPB

Farm. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: FZ IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

QC: YK

HA approval date:

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18 V2.0_es

página 16 de 48

Página 16 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY OF
Johnson & Johnson



de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas y 0 % (0/13) para el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas.

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

Otras indicaciones pediátricas

Ver "Posología y modo de administración" para consultar la información sobre el uso en población pediátrica.

Propiedades farmacocinéticas

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 V_d de 3,0 a 4,1 litros) no fue dependiente de la dosis administrada e indicaba que infliximab se distribuye predominantemente dentro del compartimento vascular. No se observó dependencia del tiempo de la farmacocinética. Las vías de eliminación de infliximab no se han caracterizado. No se detectó infliximab inalterado en la orina. No se observaron diferencias importantes relacionadas con la edad o el peso en el aclaramiento o volumen de distribución en pacientes con artritis reumatoide. No se ha 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

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HELENDING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FZ IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18 V2.0_es

página 18 de 48

Página 18 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY OF
Johnson & Johnson



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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de infliximab. Los estudios en ratón deficiente en TNF α demostraron que no había incremento en tumores cuando fueron estimulados con iniciadores y/o estimuladores conocidos de tumores.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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

Posología

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FZ

QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18 V2.0_es

página 19 de 48

Página 19 de 48

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2018-38650966 A PN-DEC-2018-ANMAT

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



Adultos (≥ 18 años)

Artritis Reumatoidea

3 mg/kg administrados como infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión, y posteriormente una cada 8 semanas.

REMICADE® 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 activa, de moderada a grave

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 (ver “Propiedades farmacodinámicas”). Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

Enfermedad de Crohn activa fistulizante

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.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FZ

QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es

Farm. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
IF-2018-38650966 APODERADA
#ANMAT

página 20 de 48

Página 20 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen J



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 "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 (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 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 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 administrados como infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera, posteriormente cada 6 a 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 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.

Psoriasis

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. Si un paciente no responde luego de 14 semanas (esto es, después de 4 dosis), no se deberá continuar el tratamiento con infliximab.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FZ

QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr:18_V2.0_es

Farm. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-370094-AN-DECBR#ANMAT

página 21 de 48

Página 21 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen



Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide

Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, REMICADE® se puede re-administrar 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 REMICADE® 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 REMICADE® 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, 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, 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, no se ha establecido (ver “Precauciones y advertencias” y “Reacciones adversas”).

Re-administración en psoriasis

La experiencia limitada del re-tratamiento con una dosis única de REMICADE® 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 re-tratamiento seguido de un empeoramiento de la enfermedad por un régimen de re-inducción 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 re-inducción (ver “Reacciones adversas”). En esta situación, REMICADE® debe ser reiniciado como una dosis única seguida de las recomendaciones para la dosis de mantenimiento descriptas anteriormente.

Specialist: CPB

HA approval date:


Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: FZ

QC: YK

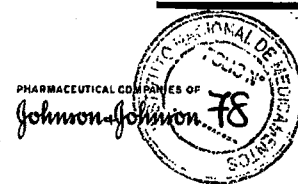
AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es
pagina 22 de 48

IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

Página 22 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen



Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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 dosis (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Para mayor información en relación a la seguridad de REMICADE® en pacientes de edad avanzada ver "Precauciones y advertencias" y "Reacciones Adversas".

Insuficiencia renal y/o hepática

REMICADE® no se ha estudiado en esta población de pacientes. 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 (ver "Propiedades farmacodinámicas").

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 REMICADE® en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn. Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en "Propiedades farmacocinéticas"; pero 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").

Farm. HUEILING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: FZ

IF-2018-38630966-APN-DECBR#ANMAT

QC: YK

HA approval date:

AR_INFL_INIpow_PI_EUPI Apr-18 V2.0_es

página 23 de 48

Página 23 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen



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

Psoriasis

La seguridad y eficacia de REMICADE® en niños y adolescentes menores a 18 años para la indicación de psoriasis no se ha establecido. Los datos actualmente disponibles están descritos en “Propiedades Farmacocinéticas”; pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

La seguridad y eficacia de REMICADE® no se ha establecido en niños y adolescentes menores a 18 años para las indicaciones de artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Los datos actualmente disponibles están descritos en “Propiedades Farmacocinéticas”, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Artritis reumatoide juvenil

La seguridad y eficacia de REMICADE® no se ha establecido en niños y adolescentes menores a 18 años para la indicación de artritis reumatoide juvenil. Los datos actualmente disponibles están descritos en las “Reacciones Adversas” y “Propiedades Farmacocinéticas”, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma 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® 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. Los pacientes pueden ser pre-tratados con, por ejemplo, antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol y la velocidad de infusión puede ser disminuida para disminuir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la infusión (ver “Precauciones y advertencias”).

Infusiones acortadas para las indicaciones en adultos

En pacientes adultos seleccionados cuidadosamente que han tolerado al menos 3 infusiones iniciales de 2 horas de REMICADE® (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”).

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FZ

QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTOR TÉCNICA
IF-2018-38650966-APROBADA
APODERADA

página 24 de 48

Página 24 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen 

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



Instrucciones para la preparación y administración

1. Calcular la dosis y el número de viales de REMICADE® necesarios. Cada vial de REMICADE® contiene 100 mg de infliximab. Calcular el volumen total de solución reconstituida de REMICADE® necesaria.

2. En condiciones asépticas, reconstituir cada vial de REMICADE® con 10 ml de Agua para preparaciones inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o menor. Retirar el tapón expulsor del vial y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70%. Insertar la aguja de la jeringa en el vial en el centro del tapón de goma, y dirigir el 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 REMICADE® hasta 250 ml con solución para infusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico. No diluir la solución reconstituida de REMICADE® con cualquier otro diluyente. Esto puede realizarse extrayendo del frasco de vidrio o de la bolsa de infusión de 250 ml un volumen de la solución para infusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico, igual al volumen de REMICADE® reconstituido. Añadir lentamente el volumen total de solución reconstituida de REMICADE® al frasco o bolsa de infusión de 250 ml. Mezclar suavemente.

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 pirogénico y estéril (tamaño del poro de 1,2 µm 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 REMICADE® 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 REMICADE® con otros agentes. No perfundir REMICADE® concomitantemente con otros agentes en la misma línea intravenosa.

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

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

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FZ
QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es

Farm. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-3865006-001011
PODERADA
#ANMAT

página 25 de 48

Página 25 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al metabolito activo, a otras proteínas murinas, o a cualquiera de los excipientes listados en "Fórmula Cualitativa-Cuantitativa".

Pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves, tales como sepsis, abscesos, e infecciones oportunistas (ver "Precauciones y advertencias").

Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III / IV según la clasificación NYHA) (ver "Precauciones y advertencias" y "Reacciones adversas").

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, la marca comercial y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones a la infusión e hipersensibilidad

Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la infusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad tardía (ver "Reacciones adversas").

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

Los anticuerpos anti-infliximab se pueden desarrollar y 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 anti-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 REMICADE® tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos anti-infliximab no siempre pueden ser detectados en las muestras de suero. Si ocurren reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no deben administrarse infusiones posteriores de REMICADE® (ver "Reacciones adversas").

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FZ

QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es

Farm. HOEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
IF-2018-38630966-APN-DECBR#ANMAT
APODERADA

página 26 de 48

Página 26 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



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

Infecciones

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente frente a infecciones, incluyendo tuberculosis, antes, durante y tras el tratamiento con REMICADE®. 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 REMICADE®.

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

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

Debería tenerse en cuenta que la supresión de TNF_α 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 REMICADE®, deben estar estrechamente monitoreados y someterse a una evaluación diagnóstica completa. La administración de REMICADE® debe ser discontinuada si el paciente desarrolla una nueva infección grave o sepsis, REMICADEy se debe iniciar una terapia antimicrobiana o antifúngica adecuada hasta que la infección esté controlada.

Tuberculosis

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORATECNICA
APODERADA

MAF revision: FZ

QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es

página 27 de 48

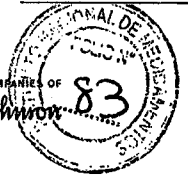
Página 27 de 48

IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



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

Antes de iniciar el tratamiento con REMICADE®, 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, esto es prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax (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 REMICADE® (ver "Contraindicaciones").

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

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

Se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes del inicio de REMICADE® 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 REMICADE® 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 REMICADE® 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 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 a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en una fase temprana de la investigación de

Specialist: CPB

Farm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

MAF revision: FZ
AC: YK

IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

HA approval date:

APODERADA

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18 V2.0_es

página 28 de 48

Página 28 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



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 REMICADE® antes de iniciar dicho tratamiento.

Enfermedad de Crohn fistulizante

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

Reactivación de la hepatitis B (VHB)

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

Acontecimientos hepatobiliares

Durante la experiencia posterior a la comercialización de REMICADE® 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 ≥ 5 veces el límite superior normal, se deberá interrumpir REMICADE®, y se deberá llevar a cabo una investigación minuciosa de la anormalidad.

Administración concomitante de inhibidor de TNF-alfa y anakinra

Se observaron infecciones graves y neutropenia en ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF α , etanercept, sin beneficio clínico añadido comparado con etanercept solo.

Specialist: CPB

Farm. HUEL PING TSANG MAJ revision: FZ IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA C: YK

HA approval date:

APODERADA

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es

página 29 de 48

Página 29 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observados con la terapia de combinación etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF α . Por tanto, no se recomienda la combinación de REMICADE® y anakinra.

Administración concomitante de inhibidor de TNF-alfa y abatacept

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

Administración concomitante con otras terapias biológicas

No hay información suficiente relativa al uso concomitante de infliximab con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que infliximab. No se recomienda el uso concomitante de infliximab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un aumento del riesgo de infección y otras 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 REMICADE®. 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 subconjunto 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], REMICADE® 3 mg/kg [n = 27] o REMICADE® 6 mg/kg [n = 46]) acumuló un aumento efectivo de dos títulos frente a una vacuna neumocócica polivalente, indicando que REMICADE® 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 REMICADE®, podría provocar una menor respuesta inmune que en aquellos pacientes que no recibieron terapia anti-TNF.

Vacunas de microorganismos vivos/ agentes infecciosos terapéuticos

Specialist: CPB

HA approval date:

FAM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FZ

QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18 V2.0_es

IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

página 30 de 48

Página 30 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen



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

En lactantes expuestos *in utero* a infliximab se ha reportado el desenlace mortal debido a la infección diseminada por Bacillus Calmette-Guérin (BCG) tras la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. 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 utero* 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 REMICADE®.

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa de TNF α 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 REMICADE® y es positivo para anticuerpos frente ADN bicatenario, no se debe dar un tratamiento posterior con REMICADE® (ver "Reacciones adversas").

Trastornos neurológicos

El uso de antagonistas del TNF, 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 Guillain-Barré. En pacientes con enfermedades desmielinizantes pre-existentes o de reciente aparición, se deberán considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio de la terapia con REMICADE®. Si estos trastornos se desarrollan se debe considerar la interrupción del tratamiento con REMICADE®.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos clínicos controlados de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de REMICADE® en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con REMICADE® fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Durante la fase 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.

Specialist: CPB

Farm. HUELBING TSANMAF revision: FZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA: YK

IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

HA approval date:

APODERADA

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es

página 31 de 48

Página 31 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



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

Con los conocimientos actuales, no puede ser excluido un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente bloqueante del TNF (ver "Reacciones adversas"). Se 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 REMICADE®. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la fase 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 REMICADE® han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con REMICADE® debe considerarse cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con REMICADE® no puede excluirse (ver "Reacciones adversas").

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

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 REMICADE®, 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

Specialist: CPB

Farm. HUETPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: FZ

QC: YK

IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

HA approval date:

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es

página 32 de 48

Página 32 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



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. Con los datos actuales se desconoce si el tratamiento con infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon (ver "Reacciones adversas").

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 discontinuación del tratamiento.

Insuficiencia cardíaca

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

Reacciones hematológicas

Se han reportado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido REMICADE®. 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 REMICADE® en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Otros

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con REMICADE® en pacientes que se han sometido a intervenciones quirúrgicas, incluyendo artroplastia es limitada. Se debe tener consideración la vida media de infliximab si se planea una intervención quirúrgica. El paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con REMICADE® 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 infecciones graves en pacientes de más de 65 años de edad tratados con REMICADE® fue mayor que en aquellos pacientes menores de 65 años de edad. Algunos de ellos con un desenlace fatal.

Specialist: CPB

Farm. HUEI PING TSANG

CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FZ

QC: YK

IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

HA approval date:

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es

página 33 de 48

Página 33 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



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 REMICADE®. 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 REMICADE®. 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 REMICADE® han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con REMICADE® debe considerarse cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con REMICADE® no puede excluirse (ver “Reacciones adversas”).

Contenido en Sodio

REMICADE® contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es esencialmente “libre de sodio”, sin embargo, REMICADE® 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.

Specialist: CPB

Farm. HUEIPING TSANG
CO DIRECTORA TECNICA
APODERADA

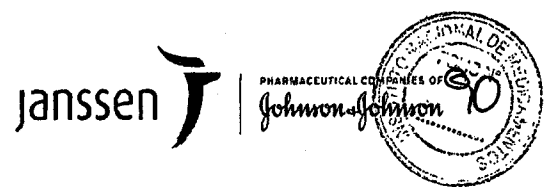
HA approval date:

MAF revision: FZ IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT
QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es
página 34 de 48

Página 34 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946



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 REMICADE® con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que REMICADE®, incluidas, anakinra y abatacept (ver "Precauciones y advertencias").

No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos y REMICADE® (ver "Precauciones y advertencias"). Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos a infliximab *in utero* durante al menos 6 meses después del nacimiento (ver "Precauciones y advertencias").

No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y REMICADE® (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 REMICADE®.

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.

Specialist: CPB

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: FZ

IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

HA approval date:

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es

página 35 de 48

Página 35 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



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

La experiencia clínica disponible es 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 utero*, 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 REMICADE®.

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

REMICADE® podría tener una mínima influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden producirse mareos tras la administración de REMICADE® (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 REMICADE® incluyeron reactivación del VHB, insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones graves (como sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero

Specialist: CPB

Farm. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APCORDERADA

MAF revision: FZ

IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

QC: YK

HA approval date:

AR_INFL_INjpow_PI_EUPI Apr-18 V2.0_es
página 36 de 48

Página 36 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen



(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 9 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 9: Reacciones adversas en ensayos clínicos y a partir de la experiencia posterior a la comercialización

Infecciones e Infestaciones Muy frecuentes: Infección vírica (por ej. Influenza, infección por herpes virus). Frecuentes: Infecciones bacterianas (por ej. Sepsis, celulitis, abscesos). Poco frecuentes: Tuberculosis, infecciones fúngicas (por ej. Candidiasis). Raras: 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. Desconocida: Infección postvacunal (tras la exposición <i>in utero</i> a infliximab) *.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) Raras: Linfoma, Linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino. Desconocida: Linfoma de células T hepatoesplénico (principalmente en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuentes: Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía. Poco frecuentes: Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis. Raras: Agranulocitosis (incluyendo lactantes expuestos <i>in utero</i> a infliximab), púrpura trombótica trombocitopénica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.
Trastornos del sistema inmunológico Frecuentes: Síntoma alérgico respiratorio Poco frecuentes: Reacción anafiláctica, síndromes tipo lupus, enfermedad del suero o reacción tipo enfermedad del suero. Raras: Shock anafiláctico, vasculitis, reacción tipo sarcoidosis

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FZ

AC: YK

IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

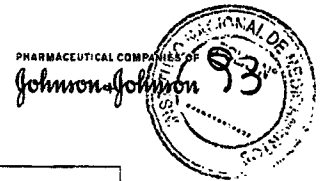
AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es

página 37 de 48

Página 37 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen



Trastornos psiquiátricos Frecuentes: Depresión, insomnio. Poco frecuentes: Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo. Raras: Apatía.
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes: Cefalea. Frecuentes: Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia. Poco frecuentes: Convulsiones, neuropatía. Raras: Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema 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).
Trastornos oculares Frecuentes: Conjuntivitis. Poco frecuentes: Queratitis, edema periorbitario, orzuelo. Raras: Endoftalmitis. Frecuencia no conocida: Pérdida visual transitoria ocurrida durante o en las dos horas de la infusión.
Trastornos cardíacos Frecuentes: Taquicardia, palpitaciones. Poco frecuentes: Fallo cardíaco (nuevo o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia. Raras: Cianosis, derrame pericárdico. Frecuencia no conocida: Isquemia de miocardio/infarto de miocardio.
Trastornos vasculares Frecuentes: Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, enrojecimiento facial. Poco frecuentes: Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma. Raras: Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasmo.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis. Frecuentes: Infección del tracto respiratorio inferior (por ej. Bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis. Poco frecuentes: Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural. Raras: Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis).
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: Dolor abdominal, náusea. Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento. Poco frecuentes: Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis.
Trastornos hepatobiliares

Specialist: CPB

Facm.  HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: FZ

IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

HA approval date:

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18 V2.0_es
pagina 38 de 48

Página 38 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



Frecuentes: Función hepática anormal, elevación de transaminasas. Poco frecuentes: Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis. Raras: Hepatitis autoinmune, ictericia. Frecuencia no conocida: Fallo hepático.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes: Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, sequedad cutánea, dermatitis fúngica, eczema, alopecia. Poco frecuentes: Erupción vesicular, onicomycosis, seborrea, rosácea, papiloma cutáneo, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel. Raras: Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, forunculosis, dermatosis ampollar IgA lineal (DAL). Frecuencia no conocida: Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuentes: Artralgias, mialgia, dolor de espalda.
Trastornos renales y urinarios Frecuentes: Infección del tracto urinario. Poco frecuentes: Pielonefritis.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Poco frecuentes: Vaginitis.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: Reacción relacionada con la infusión, dolor. Frecuentes: Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en el punto de inyección, escalofríos, edema. Poco frecuentes: Alteraciones en la cicatrización. Raras: Lesión granulomatosa.
Exploraciones complementarias Poco frecuentes: Autoanticuerpos positivos. Raras: Alteraciones del complemento.

* incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG), ver "Advertencias y precauciones"

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 1 hora después de 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

Specialist: CPB

Farm. HUET PING TSANG MA revision: FZ
CO-DIRECTORA TECNICA QC: YK

IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

HA approval date:

APODERADA

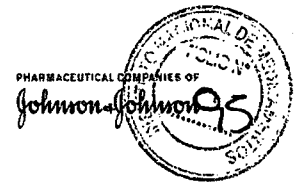
AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es

página 39 de 48

Página 39 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen



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 REMICADE® (ver "Precauciones y advertencias"). Se han reportado casos de pérdida visual transitoria ocurridos durante o en las 2 horas de infusión de REMICADE® También se han reportado casos (algunos mortales) de isquemia/infarto de miocardio y arritmia, algunos asociados temporalmente a la cercanía de la infusión de infliximab.

Reacciones a la infusión tras la re-administración de REMICADE®

Se diseñó un ensayo clínico en pacientes con psoriasis de moderada a grave para determinar la eficacia y seguridad de una terapia de mantenimiento a largo plazo frente al re-tratamiento con un régimen de inducción de REMICADE® (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 re-tratamiento, 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 re-inducción 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 REMICADE® y/o se inició otro tratamiento con una total resolución de los signos y síntomas.

Hipersensibilidad tardía

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

Specialist: CPB

Earm. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FZ

QC: YK

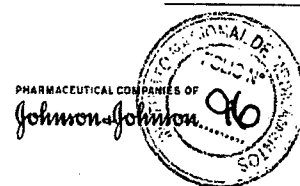
HA approval date:

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es
pagina 40 de 48

IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen



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 REMICADE® 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 REMICADE® (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 REMICADE® 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.

Specialist: CPB

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FZ

IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

QC: YK

HA approval date:

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18 V2.0_es

página 41 de 48

Página 41 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



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 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 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 REMICADE® 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

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI BING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA

MAF revision: FZ

QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es

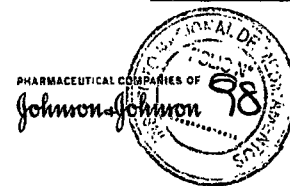
IF-2018-38650966-APP-DECBR#ANMAT

página 42 de 48

Página 42 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen



En un estudio en Fase II enfocado a evaluar REMICADE® en la insuficiencia cardíaca congestiva, se observó en pacientes tratados con REMICADE® 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 insuficiencia cardíaca congestiva de grado III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 35\%$) fueron tratados con 3 infusiones de REMICADE® 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con REMICADE® (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 toman REMICADE® han habido reportes posteriores a la comercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, con y sin factores precipitantes identificables. También han habido reportes posteriores a la comercialización de insuficiencia cardíaca de nueva aparición, incluyendo insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular pre-existente 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 REMICADE®, sin progresión a daño hepático grave. Se han observado elevaciones de ALT ≥ 5 x Límite Superior de la Normalidad (LSN) (ver tabla 10). Se observaron elevaciones de aminotransferasas (ALT más frecuente que AST) en mayor proporción en pacientes que recibieron REMICADE® que en controles, tanto cuando se administró REMICADE® en monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las alteraciones de las aminotransferasas fueron 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 REMICADE®, 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 REMICADE® (ver "Precauciones y advertencias").

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

Indicación	Número de pacientes ³		Mediana de seguimiento		≥ 3 x LSN		≥ 5 x LSN	
	placebo	infiximab	placebo	infiximab	Placebo	Infiximab	Placebo	infiximab
Artritis reumatoide 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 %

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: FZ

QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18 V2.0_es

IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

página 43 de 48

Página 43 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen



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

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

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

Specialist: CPB

HA approval date: 
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: FZ IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18 V2.0_es

página 44 de 48

Página 44 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



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%), fractura ósea (6,8%), infección bacteriana (5,8%) y reacción alérgica en el tracto respiratorio (5,8%). A continuación, se comentan otras consideraciones especiales.

Reacciones relacionadas con la 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

Specialist: CPB

HA approval date:

Firm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORATECN 1
APODERADA

MAF revision: FZ IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18 V2.0_es

página 45 de 48

Página 45 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



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

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FZ

QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es

Farm. HUEI PING PSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2018-363096-AN-DECBR#ANMAT

IF-2018-363096-AN-DECBR#ANMAT

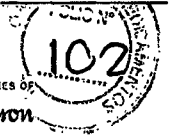
página 46 de 48

Página 46 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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 las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

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 Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247;
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

INCOMPATIBILIDADES

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

PRESENTACIÓN

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C.

Farm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: FZ

QC: YK

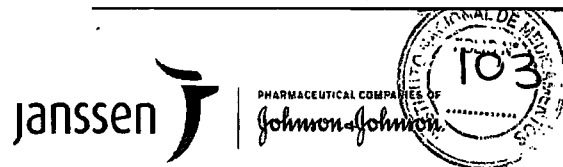
HA approval date:

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18_V2.0_es
pagina 47 de 48

IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

Página 47 de 48

Producto: REMICADE®
Nro Registro: 47.946



Puede almacenarse a temperaturas de hasta un máximo de 30°C por un solo periodo 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, REMICADE® no puede regresar al almacenamiento refrigerado.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza

ARGENTINA

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.946.

Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Centro de Atención al Cliente:

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

Fecha de última revisión:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FZ IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

QC: YK

AR_INFL_INJpow_PI_EUPI Apr-18 V2.0_es

página 48 de 48

Página 48 de 48



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-38650966-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 10 de Agosto de 2018

Referencia: PROSPECTO 1110-555-18-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 48 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.10 12:21:31 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.10 12:21:32 -03'00'