



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

**Disposición**

**Número:** DI-2018-2272-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 9 de Marzo de 2018

**Referencia:** 1-47-1110-554-17-6

---

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-554-17-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma GOBBI NOVAG S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos primario, rótulos secundario y prospectos, para la especialidad medicinal denominada REMSIMA®/INFLIXIMAB, forma farmacéutica: POLVO CONCENTRADO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN, autorizado por el certificado N° 58.195.

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

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

Que de foja 156 a 157 y 159 obran los Informes Técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

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

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma GOBBI NOVAG S.A. los nuevos rótulos primario, rótulos secundario y prospectos presentados para la especialidad medicinal denominada REMSIMA®/INFLIXIMAB, forma farmacéutica: POLVO CONCENTRADO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN, autorizado por el Certificado N° 58.195.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto de rótulos primario que consta en el Anexo IF-2017-30835489-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto de rótulos secundario que consta en el Anexo IF-2017-30834558-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- Acéptese el texto de prospectos que consta en el Anexo IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexos; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-1110-554-17-6

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.03.09 09:12:39 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.03.09 09:12:41 -0300'



**PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO**

**REMSIMA®**

**INFLIXIMAB 100 mg**

Polvo concentrado para solución en infusión

Vía de Administración IV

**GOBBI NOVAG S.A.**

Conservar entre 2 °C y 8 °C

Certificado N° 58.195

**Lote:**

*07*

**Vencimiento:**

*W*

*AS*

IF-2017-30835489-APN-DERM#ANMAT

página 1 de 1

MARTIN CESAR DOMINGUEZ  
Farmacéutico  
Director Técnico  
M.N. 15020 - M.P. 5042  
GOBBI NOVAG S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-30835489-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 1 de Diciembre de 2017

**Referencia:** 1110-554-17-6 RÓTULO PRIMARIO REMSIMA 58.195

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 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: 2017.12.01 12:11:02 -03'00'

Claudia Saidman  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
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: 2017.12.01 12:11:02 -03'00'



## PROYECTO DE ROTULO

**REMSIMA®**

**INFLIXIMAB 100 mg**

Polvo concentrado para solución en infusión

Vía de Administración IV

Industria Coreana

Venta Bajo Receta Archivada

### FÓRMULA:

Cada frasco ampolla de REMSIMA® contiene:

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

### INDICACIONES, POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Ver prospecto adjunto antes de su uso y reconstitución.

### CONSERVACIÓN:

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

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

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

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

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT)

Certificado N° 58.195

Director Técnico:

Martín C. Domínguez – Farmacéutico MN N° 15.020

IF-2017-30834558-APN-DERM#ANMAT

Pharmacia  
Dirección Técnico  
M.N. 15020 - M.P. 18017  
CASA FARMACIA S.A.



Distribuido y comercializado en Argentina por:

**GOBBI NOVAG S.A.**

Fabián Onsari 486/498, Wilde,

Pcia de Buenos Aires. Argentina.

Elaborado en:

**CELLTRION INC**

13-6 Songdo-dong, Incheon,

Yeonsu-gu - República de Corea

**MUSTAFA NEVZAT ILAC SANAYII A.S.**

Sanayi Caddesi N° 13, Yenibosna

Estambul – Turquía

**Lote:**

*ay*

**Vencimiento:**

*ay*

*ay*

IF-2017-30834558-APN-DERM#ANMAT

MARTIN...  
Farmacéutico  
Directo. Téc.  
M.N. 15020-M-1042  
GOBBI NOVAG S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-30834558-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 1 de Diciembre de 2017

**Referencia:** 1110-554-17-6 RÓTULO SECUNDARIO REMSIMA 58.195

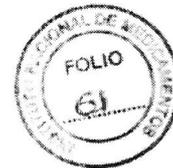
---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 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: 2017.12.01 12:08:13 -03'00'

Claudia Saidman  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
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: 2017.12.01 12:08:13 -03'00'



## PROYECTO DE PROSPECTO

**REMSIMA<sup>®</sup>**

**INFLIXIMAB 100 mg**

Polvo concentrado para solución en infusión

Industria Coreana

Venta Bajo Receta Archivada

### FÓRMULA:

Cada frasco ampolla de REMSIMA<sup>®</sup> contiene:

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

### DESCRIPCIÓN:

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

### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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

### INDICACIONES:

#### Artritis reumatoidea

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

- pacientes adultos con enfermedad activa cuando los fármacos **antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME)**, incluyendo el metotrexato, han sido inadecuados.
- pacientes adultos con enfermedad severa, activa y progresiva, no tratada anteriormente con el metotrexato u otros FAMES.

IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT

MARTIN GIL  
Farmacéutico  
Director Técnico  
M.N. 15027-M.P. 18047  
RODRIGO NOVAQ S.A.

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

### **Enfermedad de Crohn en adultos**

REMSIMA<sup>®</sup> se encuentra indicado para:

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

### **Enfermedad de Crohn pediátrica**

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

### **Colitis ulcerosa**

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

### **Colitis ulcerosa pediátrica**

### **Espondilitis anquilosante**

REMSIMA<sup>®</sup> se encuentra indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante severa y activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional.

### **Artritis psoriásica**

REMSIMA<sup>®</sup> se encuentra indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia FEMA anterior ha sido inadecuada.

REMSIMA<sup>®</sup> debe ser administrado

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

### **Psoriasis**

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

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

### **Propiedades Farmacodinámicas:**

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

Se han encontrado concentraciones elevadas de TNF $\alpha$  en las articulaciones de pacientes con artritis reumatoidea y correlacionadas con elevada actividad de la enfermedad. En la artritis reumatoidea, el tratamiento con infliximab redujo la infiltración de células inflamatorias en las áreas inflamadas de la articulación así como la expresión de las moléculas que median la adhesión celular, quimiotaxis y la degradación del tejido. Después del tratamiento con infliximab, los pacientes mostraron una disminución de los niveles séricos de interleucina 6 (IL-6) y de la proteína C- reactiva (CRP), en comparación con los valores basales. Los linfocitos de sangre periférica no mostraron una disminución

IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT

significativa en el número o en las respuestas proliferativas a la estimulación mitogénica in vitro en comparación con las células de los pacientes no tratados. En los pacientes con psoriasis, el tratamiento con Infiximab produjo una disminución en la inflamación epidérmica y la normalización de la diferenciación queratinocítica en las placas psoriásicas. En la artritis psoriásica, el tratamiento a corto plazo con infliximab redujo el número de células T y los vasos sanguíneos en la membrana sinovial y la piel psoriásica.

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

#### Farmacocinética:

Infusiones intravenosas únicas de 1, 3, 5, 10 o 20 mg/kg de Infiximab determinaron aumentos proporcionales a la dosis en la concentración sérica máxima (C<sub>max</sub>) y en el área bajo la curva de concentración / tiempo (AUC). El volumen de distribución en el estado de equilibrio dinámico (V<sub>d</sub> mediana de 3 a 4,1 litros) fue independiente de la dosis administrada e indica que la droga se distribuye predominantemente en el compartimiento vascular. No se observó una farmacocinética dependiente del tiempo. Las vías de eliminación de Infiximab no han sido caracterizadas. No se detectó infliximab no modificado en orina. No se observaron diferencias importantes en lo que respecta a la

IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT

página 4 de 31

MARTIN CESAR BARRAGUÁN  
Farmacólogo  
Dirección de Farmacología  
C. N. 13022  
BOSSI-NOVA S.A.

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

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

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

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

### **Posología:**

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

Durante el tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup>, se deben optimizar otras terapias concomitantes, por ejemplo corticosteroides e inmunosupresores.

Dosificación: Adultos (≥18 años de edad)



IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT  
Farmacología  
Director Técnico  
M.N. 15020-01-P-18042  
GARRI NOVAQ S.A.

### Artritis reumatoidea:

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

REMSIMA<sup>®</sup> tiene que ser administrado concomitantemente con el metotrexato.

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

### Enfermedad de Crohn moderada a severamente activa:

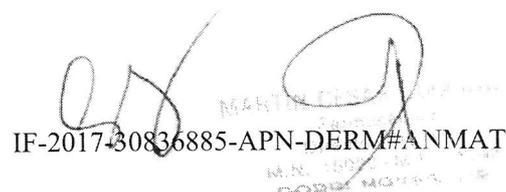
5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa seguida de una infusión adicional de 5 mg/kg dos semanas después de la primera infusión. Si el paciente no responde después de 2 dosis, no se debe administrar tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no validan el tratamiento posterior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

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

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

Aunque hacen falta datos comparativos, los datos limitados en pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron respuesta indican que algunos pacientes pueden recuperar respuesta con la dosis escalada. La terapia continua debe ser considerada cuidadosamente en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de la dosis.

### Enfermedad de Crohn activa y fistulizante:



IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT  
CORRE MGTTA

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

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

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

Aunque hacen falta datos comparativos, los datos limitados en pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron respuesta indican que algunos pacientes pueden recuperar respuesta con la dosis escalada. La terapia continua debe ser reconsiderada cuidadosamente en pacientes que no muestran evidencia del beneficio terapéutico después del ajuste de la dosis.

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

#### Colitis ulcerosa:

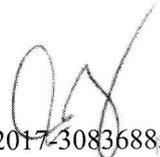
5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa seguida de dosis de infusión adicionales de 5 mg/kg en las semanas 2 y 6 después de la primera infusión, luego cada 8 semanas.

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

#### Espondilitis anquilosante:

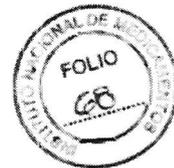
5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa seguida de dosis de infusión adicionales de 5 mg/kg en las semanas 2 y 6 después de la primera dosis, luego cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde en 6 semanas (es decir, después de 2 dosis), no se debe administrar tratamiento adicional con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

#### Artritis psoriásica:



IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT

Farmacia  
Dirección Técnica  
M.N. 15020-M.P. 1947  
DOSSEI NOVAS S.A.



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

**Psoriasis:**

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

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

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

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

Re-administración entre las indicaciones:

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

*Pacientes ancianos (≥65 años de edad):*

No se han conducido estudios específicos de REMSIMA® en pacientes ancianos. No se observaron diferencias mayores relacionadas con la edad en la eliminación o volumen de distribución en estudios clínicos. No se requiere ajuste de dosis.

*Trastorno de la función renal y/o hepática:*

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

*Población pediátrica:*

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

5 mg/kg administrado como una infusión intravenosa seguido de dosis de infusión adicionales de 5 mg/kg en las semanas 2 y 6 después de la primera infusión, luego cada 8 semanas. Los datos disponibles no validan el tratamiento posterior con infliximab en niños y adolescentes que no respondan dentro de las primeras 10 semanas de tratamiento.

Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico, mientras que para otros podría ser suficiente un intervalo de dosificación más largo. Los pacientes a los cuales se les ha reducido el intervalo de dosis a menos de 8 semanas podrían encontrarse en un riesgo mayor para reacciones adversas. La terapia continua con un intervalo reducido debe ser considerada cuidadosamente en aquellos



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

La seguridad y eficacia de REMSIMA<sup>®</sup> no ha sido estudiada en niños con enfermedad de Crohn con edad inferior a 6 años.

Colitis ulcerosa (6 a 17 años de edad):

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

La seguridad y eficacia de REMSIMA<sup>®</sup> no ha sido estudiada en niños con colitis ulcerosa con edad inferior a 6 años. Actualmente se encuentran disponibles datos farmacocinéticos pero no se puede realizar ninguna recomendación sobre una posología en niños menores de 6 años.

Psoriasis:

La seguridad y eficacia de REMSIMA<sup>®</sup> en niños y adolescentes menores de 18 años de edad en la indicación para la psoriasis no han sido establecidas.

Artritis idiopática, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante juveniles:

La seguridad y eficacia de REMSIMA<sup>®</sup> en niños y adolescentes menores de 18 años de edad en las indicaciones para artritis idiopática, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante juveniles no han sido establecidas.

Artritis reumatoidea juvenil:

La seguridad y eficacia de REMSIMA<sup>®</sup> en niños y adolescentes menores de 18 años de edad en la indicación para artritis reumatoidea juvenil no han sido establecidas.

**Modo de preparación:**

Método de administración: REMSIMA<sup>®</sup> debe ser administrado intravenosamente durante un período de 2 horas. Todos los pacientes a los cuales se les administró REMSIMA<sup>®</sup> tienen que ser observados durante al menos 1-2 horas post-infusión para determinar reacciones agudas relacionadas con la infusión. El equipo de emergencia, como por ejemplo adrenalina, antihistaminas, corticosteroides y una vía respiratoria artificial, tiene que encontrarse disponible. Los pacientes pueden ser pre-tratados con, por ejemplo, una

IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT

antihistamina, hidrocortisona y/o paracetamol y la tasa de infusión puede ser enlentecida con la finalidad de disminuir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión, especialmente si las reacciones relacionadas con la infusión han ocurrido anteriormente.

#### *Infusiones reducidas entre las indicaciones para adultos*

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

#### **Instrucciones de preparación:**

- Calcular la dosis de REMSIMA<sup>®</sup> y el volumen total de disolvente necesarios para la administración. Cada frasco ampolla de REMSIMA<sup>®</sup> contiene 100 mg de infliximab.
- Reconstituir cada frasco ampolla de REMSIMA<sup>®</sup> con 10 ml de Agua para inyección. Después de la reconstitución, cada mililitro de solución contiene 10 mg de infliximab. Deje reposar la solución durante 5 minutos y verifique que la solución sea incolora a amarillo pálido y opalescente.
- Diluir el volumen total de la solución reconstituida de REMSIMA<sup>®</sup> con Solución fisiológica de Cloruro de Sodio al 0,9 % p/v para Inyección, hasta completar un volumen final de 250 ml. Para ello, retire previamente del frasco o bolsa de 250 ml de Solución de Cloruro de Sodio al 0,9 % p/v para Inyección, un volumen igual al volumen total de la solución de REMSIMA<sup>®</sup> reconstituida y agregue lentamente el volumen total de la solución de REMSIMA<sup>®</sup> reconstituida al frasco o bolsa de infusión de 250 ml. Mezclar suavemente.
- La solución diluida debe administrarse en un periodo no inferior a las 2 horas (a no más de 2 ml/min), utilizando un juego de infusión equipado con un filtro interno estéril, apirogeno, de baja unión a las proteínas (tamaño del poro de 1,2 µm o inferior). Se recomienda que la administración de la solución para infusión de REMSIMA<sup>®</sup> se inicie tan pronto como sea posible, y dentro de las 3 horas de su

reconstitución y dilución. Si la reconstitución y dilución se llevan a cabo en condiciones estrictamente asépticas, la solución para infusión de REMSIMA® puede utilizarse dentro de las 24 horas, si se conserva a una temperatura entre 2 °C y 8 °C. No almacene porciones no utilizadas de la solución de infusión para volver a utilizar.

- No se efectuaron estudios de compatibilidad para evaluar la coadministración de REMSIMA® con otros agentes. REMSIMA® no debe infundirse concomitantemente con otros medicamentos en la misma línea intravenosa.
- Los productos farmacológicos parenterales deben ser inspeccionados visualmente antes de su administración, para detectar materia en partículas o decoloración. Si se observan partículas opacas, decoloración o material extraño, la solución no debe utilizarse.
- Descartar cualquier remanente de la solución que no se haya utilizado.

#### **CONTRAINDICACIONES:**

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

REMSIMA® está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada o severa (NYHA, clase III / IV). (Ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO Y REACCIONES ADVERSAS*).

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:**

**Reacciones e hipersensibilidad a la infusión:** El infliximab ha sido asociado con reacciones agudas relacionadas con la infusión, incluyendo **shock** anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad retardadas.

Las reacciones agudas a la infusión, incluyendo reacciones anafilácticas, pueden desarrollarse durante (dentro de segundos) o dentro de unas pocas horas seguidas de la infusión. Si ocurren reacciones agudas a la infusión, la infusión tiene que ser interrumpida inmediatamente. El equipo de emergencia, como por ejemplo adrenalina, antihistaminas, corticosteroides y vía respiratoria artificial, tiene que encontrarse disponible. Los pacientes

IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT

pueden ser pre-tratados con, por ejemplo, una antihistamina, hidrocortisona y/o paracetamol, para evitar los efectos suaves y transitorios.

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

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

**Infecciones:** Los pacientes tienen que ser monitoreados de cerca para detectar infecciones incluyendo tuberculosis antes, durante y después del tratamiento con REMSIMA®. Debido a que la eliminación del infliximab podría tomar hasta 6 meses, el monitoreo debe ser continuado a lo largo de este período. El tratamiento posterior con REMSIMA® no debe ser administrado si un paciente desarrolla una infección seria o sepsis.

Se debe ejercer precaución al momento de considerar el uso de REMSIMA® en pacientes con infección crónica o una historia de infecciones recurrentes, incluyendo terapia concomitante con inmunosupresores. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten la

la eliminación de las infecciones intracelulares. La experiencia clínica muestra que la defensa del huésped contra la infección se encuentra comprometida en algunos pacientes tratados con infliximab.

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

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

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

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

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

Antes del inicio del tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup>, todos los pacientes tienen que ser evaluados para detectar tuberculosis activa e inactiva ('latente'). Esta evaluación debe incluir una historia médica detallada con historia personal de tuberculosis o posible contacto anterior con tuberculosis y terapia inmunosupresora anterior y/o actual. Las pruebas de monitoreo apropiadas, es decir, prueba cutánea de tuberculina y rayos-X pectoral, deben ser realizadas en todos los pacientes (podrían aplicar recomendaciones locales). Se recomienda que la conducción de estas pruebas sea registrada en la tarjeta de Alerta del paciente. Se recuerda a los médicos que prescriben el medicamento el riesgo de resultados falsos de prueba cutánea de tuberculina negativa, especialmente en pacientes que se encuentran enfermos severamente e inmunocomprometidos. Si es diagnosticada la tuberculosis activa, la terapia de REMSIMA<sup>®</sup> no debe ser iniciada.



Si se sospecha la tuberculosis latente, se debe consultar a un experto en el tratamiento de la tuberculosis. En todas las situaciones descritas a continuación, el balance de riesgo/beneficio de la terapia con REMSIMA<sup>®</sup> debe ser considerado muy cuidadosamente. Si se diagnostica la tuberculosis inactiva ('latente'), el tratamiento para la tuberculosis latente tiene que ser iniciado con terapia antituberculosis antes del inicio del tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup> y de acuerdo con las recomendaciones locales.

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

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

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

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

Las infecciones micóticas invasivas pueden presentarse como una enfermedad diseminada en lugar de localizada, y las pruebas de antígenos y anticuerpos podrían ser negativas en algunos pacientes con infección activa. La terapia antimicótica empírica apropiada debe ser considerada al momento de realizar un estudio diagnóstico tomando en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica.

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



IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT

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

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

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

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

**Administración concurrente de inhibidores TNF-alfa y anakinra:** Se observaron infecciones serias y neutropenia en estudios clínicos con uso concurrente de anakinra y otro agente bloqueador-TNF $\alpha$ , etanercept, sin beneficio clínico agregado comparado con el etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la combinación de la terapia de etanercept y anakinra, también podrían resultar toxicidades



IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT

similares de la combinación de anakinra y otros agentes bloqueadores-TNF $\alpha$ . Por lo tanto, no se recomienda la combinación de REMSIMA<sup>®</sup> y anakinra.

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

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

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

**Vacunas:** No se encuentran disponibles datos sobre la respuesta a las vacunas con vacunas hepáticas o a la transmisión secundaria de infección por vacunas hepáticas en pacientes con terapia anti-TNF. Se recomienda que las vacunas hepáticas no sean administradas de forma concurrente.

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

**Eventos neurológicos:** El uso de agentes bloqueadores del TNF, incluyendo el infliximab, ha sido asociado con casos de nuevo inicio o agudización de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central,

IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT

incluyendo la esclerosis múltiple y los trastornos desmielinizantes periféricos, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con inicio pre-existente o reciente de trastornos desmielinizantes, los beneficios y riesgos del tratamiento anti-TNF deben ser considerado cuidadosamente antes del inicio de la terapia con REMSIMA®. La discontinuación de REMSIMA® debe ser considerada si estos trastornos se desarrollan.

**Tumores y trastornos linfoproliferativos:** En las porciones controladas de estudios clínicos de agentes bloqueadores-TNF, se han observado más casos de tumores incluyendo linfoma entre pacientes que reciben un bloqueador TNF comparado con los pacientes de control. Durante los estudios clínicos del infliximab entre todas las indicaciones aprobadas, la incidencia del linfoma en los pacientes tratados con infliximab fue más alta que la esperada en la población general, pero la ocurrencia de linfoma fue rara. En el escenario de post-comercialización, los casos de leucemia han sido reportados en pacientes tratados con un antagonista-TNF. Existe un aumento en el riesgo basal de linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoidea con enfermedad inflamatoria de larga data altamente activa, lo cual complica la estimación del riesgo.

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

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

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

Han sido reportados tumores, algunos fatales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes

inmunosupresión. No se puede excluir un riesgo de desarrollo de tumores en pacientes tratados con bloqueadores del TNF.

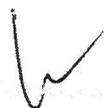
Se han reportado raros casos de linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL) en pacientes tratados con agentes bloqueadores del TNF incluyendo el infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T tiene un curso de enfermedad muy agresivo y usualmente es fatal. Todos los casos de infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría fueron reportados en adolescentes o adultos jóvenes masculinos. Todos estos pacientes habían recibido tratamiento con AZA o 6-MP de forma concomitante con o inmediatamente antes del infliximab. El riesgo potencial con la combinación de AZA o 6-MP y el infliximab debe ser considerado cuidadosamente. No se puede excluir un riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con REMSIMA®.

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

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

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

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



IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT NGUEZ



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

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

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

#### **Poblaciones especiales:**

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

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

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

**Tumores y trastornos linfoproliferativos:** Los tumores, algunos fatales, han sido reportados en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con

IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT  
Farmaceutica  
Director General  
M.N. 650414218049  
Sistema Registral de México

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

Se han reportado raros casos de post-comercialización de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con agentes bloqueadores del TNF incluyendo el infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T tiene un curso agresivo de la enfermedad y es usualmente fatal. Todos los casos de infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría fueron reportados en adolescentes o adultos jóvenes masculinos. Todos estos pacientes habían recibido tratamiento con AZA o 6-MP de forma concomitante o inmediatamente antes del infliximab. El riesgo potencial con la combinación de AZA o 6-MP e infliximab debe ser considerado cuidadosamente. No se puede excluir un riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con REMSIMA<sup>®</sup>.

#### **EMBRAZO Y LACTANCIA:**

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

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

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

El infliximab cruza la placenta y ha sido detectado hasta 6 meses en el serum de infantes nacidos de mujeres tratadas con infliximab durante el embarazo. Consecuentemente, estos infantes podrían encontrarse en un aumento de riesgo de infección. La administración de



IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT  
MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ  
Farmacología  
Directo Técnico  
M.N. 15020 - M.P. 18/12  
GOBBI NOYAG S.A.

vacunas hepáticas a los infantes expuestos al infliximab en el útero no se recomienda hasta 6 meses después de la última infusión de infliximab de la madre durante el embarazo.

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

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

### INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS:

#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

#### Terapia co-prescrita / concomitante:

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

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

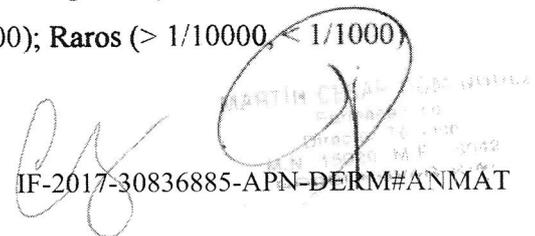
No se recomienda la combinación de REMSIMA® con otra terapéutica biológica utilizada para tratar las mismas condiciones que REMSIMA®, incluyendo anakinra y abatacept.

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

### REACCIONES ADVERSAS:

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

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



MARTÍN CEJAL  
IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT

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

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

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

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

### Informes posteriores a la comercialización:

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

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

IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT

células T hepatoesplénico (en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con Enfermedad de Crohn).

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

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

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

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

**Inmunogenicidad:** Los pacientes que desarrollaron anticuerpos contra el infliximab presentaron mayores posibilidades (aproximadamente 2 - 3 veces) de desarrollar reacciones vinculadas a la infusión. El uso concomitante de agentes inmunosupresores parece reducir la frecuencia de reacciones vinculadas a la infusión. En los ensayos clínicos en los que se administraron dosis únicas y múltiples de infliximab, que variaron de 1 a 20 mg/kg, se

IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT

detectaron anticuerpos contra el infliximab aproximadamente en el 14 % de los pacientes que recibieron cualquier tipo de terapia inmunosupresora y en aproximadamente el 24 % de los que no recibieron ningún tratamiento inmunosupresor. En los pacientes con artritis reumatoidea que recibieron los regímenes posológicos recomendados para la administración de dosis repetidas con metotrexato, alrededor del 8 % desarrollo anticuerpos al infliximab. En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, aproximadamente el 6 - 13 % desarrollo anticuerpos contra el infliximab. La incidencia de anticuerpos fue 2 - 3 veces mayor en los pacientes tratados episódicamente. Debido a dificultades metodológicas, un resultado negativo de la prueba no excluyó la presencia de anticuerpos al infliximab. Algunos pacientes que presentaron títulos elevados de anticuerpos al infliximab exhibieron evidencias de reducción de la eficacia. Aproximadamente el 28 % de los pacientes psoriasicos tratados con un régimen de mantenimiento con infliximab sin la administración concomitante de inmunomoduladores, desarrollo anticuerpos al infliximab.

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

**Afecciones malignas y trastornos linfoproliferativos:** En los ensayos clínicos con infliximab y durante el periodo de seguimiento prolongado de 4 años, que correspondió a 8800 pacientes año, se detectaron 8 casos de linfomas y 43 neoplasias de otro tipo en comparación con 9 neoplasias y 0 linfomas observados durante el seguimiento de los 1274 pacientes año tratados con placebo. La tasa global de enfermedades malignas en estos pacientes fue similar a la esperada para una población general equiparable en edad, sexo y raza. De Agosto de 1998 a Agosto de 2004 se comunicaron 1367 casos sospechosos de enfermedades malignas provenientes de los ensayos clínicos post-comercialización y registros (229 en pacientes con enfermedad de Crohn, 942 en pacientes con artritis reumatoidea y 196 en pacientes con otras indicaciones o con indicaciones desconocidas).

IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT

Entre estos hubo 242 casos de linfoma. Durante este periodo, la exposición estimada es de 1.350.000 pacientes año (ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO, Tumores y trastornos linfoproliferativos*). En un ensayo clínico preliminar en pacientes con EPOC moderada a grave, que eran fumadores habituales o ex-fumadores, se comunicaron más neoplasias en los pacientes tratados con infliximab que en los pacientes del grupo control.

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

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

**Eventos hepato biliares:** Durante la vigilancia post-comercialización se observaron muy raros casos de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en los pacientes tratados con infliximab (Ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO*). No se ha establecido una relación causal entre infliximab y estos eventos. En los ensayos clínicos, se observaron elevaciones leves o moderadas de

IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT

TGP (ALT) y TGO (AST) en los pacientes que recibieron infliximab, sin progresión al daño hepático grave. Las elevaciones de las aminotransferasas (TGP más comúnmente que TGO), se detectaron en una mayor proporción de pacientes tratados con infliximab que en los controles, tanto cuando infliximab se administró solo, como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las anormalidades en las aminotransferasas fueron transitorias; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentaron elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de TGP (ALT) y TGO (AST) permanecieron asintomáticos, y las anormalidades disminuyeron o se resolvieron tanto con la continuación como con la interrupción de infliximab, o con la modificación de las medicaciones concomitantes. Se observaron elevaciones de TGP (ALT)  $\geq 5$  veces el límite superior normal en el 1 % de los pacientes que recibieron infliximab.

#### **Reacciones adversas en pacientes pediátricos con Enfermedad de Crohn:**

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

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

Los siguientes eventos adversos se comunicaron más frecuentemente en 103 pacientes pediátricos con *enfermedad de Crohn*, a los que se administró aleatoriamente 5 mg/kg de infliximab durante 54 semanas, que en 385 pacientes adultos con enfermedad de Crohn que recibieron un régimen de tratamiento similar: anemia (10,7 %), presencia de sangre en las heces (9,7 %), leucopenia (8,7 %), ruboración (8,7 %), infección viral (7,8 %), neutropenia (6,8 %), fractura ósea (6,8 %), infección bacteriana (5,8 %) y reacción alérgica del tracto respiratorio (5,8 %). Se comunicaron infecciones en el 56,3 % de los pacientes pediátricos randomizados en el estudio REACH, y en el 50,3 % de los pacientes adultos que recibieron 5 mg/kg de infliximab en el ensayo ACCENT 1. En REACH las infecciones fueron informadas más frecuentemente en los sujetos que recibieron infusiones cada 8 semanas en lugar de cada 12 semanas (73,6 % y 38,0 %, respectivamente), mientras que se reportaron infecciones graves en 3 sujetos del grupo de mantenimiento tratado con infusiones cada 8

neumonía en 3 pacientes (2 en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas, y 1 en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas). Se reportó herpes zoster en 2 pacientes del grupo con tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas. En general, en el estudio REACH, 17,5 % de los pacientes randomizados experimentaron 1 o más reacciones a la infusión, con un 17 % y 18 % de pacientes en los grupos de mantenimiento cada 8 semanas y cada 12 semanas, respectivamente. No se observaron reacciones a la infusión severas, y 2 de los pacientes del estudio REACH presentaron reacciones anafilácticas consideradas no graves. Se desarrollaron anticuerpos al infliximab en 3 (2,9 %) pacientes pediátricos.

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

#### **SOBREDOSIS:**

En caso de sobredosis concurrir al centro asistencial más próximo.

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

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

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

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

IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT



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

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

### **CONSERVACIÓN:**

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

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

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

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

### **PRESENTACIONES:**

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

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

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

Certificado N° 58.195

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

Distribuido y comercializado en Argentina por:

**GOBBI NOVAG S.A.**

Fabián Onsari 486/498, Wilde,

Pcia de Buenos Aires. Argentina.

Elaborado en:

IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT

página 30 de 31

M.N. 15.020  
GOBBI NOVAG S.A.

**CELLTRION INC**

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

**MUSTAFA NEVZAT ILAC SANAYII A.S.**

Sanayi Caddesi N° 13, Yenibosna  
Estambul – Turquía

Rev. 03 (Mar-2017)

*[Faint signature]*

*[Signature]*  
Lic. CATERINA BELLETTINI  
APODERADA  
BOBBI NOVAG S.A.

*[Signature]*  
MARTÍN CESAR JOHANNAUER  
Farmacéutico  
IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT  
M.N. 15020-M-1300  
BOBBI NOVAG S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-30836885-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 1 de Diciembre de 2017

**Referencia:** 1110-554-17-6 PROSPECTO REMSIMA 58.195

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 31 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: 2017.12.01 12:14:51 -03'00'

Claudia Saidman  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
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: 2017.12.01 12:14:55 -03'00'