

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**Remsima®**  
 Infiximab  
 Solución  
**100 mg/10 mL**  
 Inyectable

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

REMSIMA®

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Infiximab

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

**Solución**  
**Consideración de uso Inyectable.**

El frasco ampula con polvo liofilizado contiene:

Infiximab	100 mg
Excipiente cbp	

---

Anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico-murino de origen ADN recombinante expresado en células de hibridoma murino.

REMSIMA® está disponible como un polvo liofilizado estéril para infusión intravenosa. Tras su reconstitución con 10 ml de agua estéril para uso inyectable, cada ml de la solución contiene 10 mg de infiximab que debe diluirse en una solución de cloruro de sodio al 0.9%. NO AGITAR. (Ver Dosificación y vías de administración).

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

#### **Artritis Reumatoide para:**

Disminución de signos y síntomas; así como mejorar la función física en:

- Pacientes con enfermedad activa, cuando la respuesta a fármacos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexato, ha sido inadecuada.
- Pacientes con enfermedad moderada o gravemente activa, no tratados previamente con metotrexato.
- Prevención del daño articular estructural (erosiones y disminución del espacio articular).
- Mejorar función física de pacientes con enfermedad activa a pesar de tratamiento con metotrexato.

#### **Espondilitis Anquilosante para:**

- Reducción de signos y síntomas.
- Mejoría de la función física.
- En pacientes con enfermedad activa.

#### **Artritis psoriásica para:**

- Disminución de signos y síntomas en pacientes con artritis psoriásica activa cuando la respuesta a fármacos modificadores de la enfermedad ha sido inadecuada.
- Mejorar la función física.
- Reducir la psoriasis evaluada por PASI (un índice que combina la evaluación del síntoma y el área de superficie corporal).
- En pacientes con artritis psoriásica activa.

**Psoriasis para:**

- Disminución de signos y síntomas en pacientes con psoriasis y mejorar la calidad de vida en pacientes adultos, con placas psoriásicas moderadas y/o graves candidatos a tratamiento sistémico en quienes la fototerapia es inadecuada o inapropiada.

**Enfermedad de Crohn pediátrica y en adultos para:**

- Reducción de signos y síntomas.
- Inducción y mantenimiento de la remisión clínica.
- Inducción de la cicatrización de la mucosa en adultos.
- Mejorar la calidad de vida.
- En pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa que han tenido respuesta inadecuada a las terapias convencionales.

La terapia con REMSIMA® permite a los pacientes reducir o eliminar el uso de corticosteroides.

**Enfermedad de Crohn Fistulizante para:**

- Reducción en el número de fistulas enterocutáneas y rectovaginales además el mantenimiento del cierre de ellas.
- Reducción de signos y síntomas y mejoría de la calidad de vida.

**Colitis Ulcerativa para:**

- Reducir signos y síntomas.
- Inducir y mantener la remisión clínica.
- Inducir cicatrización de la mucosa.
- Mejorar la calidad de vida.
- Suspender o reducir la administración de corticosteroides.
- Reducir las hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerativa.

En pacientes con colitis ulcerativa activa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

**5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA**

REMSIMA® es un producto biosimilar.

**Farmacocinética:**

Un estudio fase 1 con infliximab infusión intravenosa (IV) en dosis única (CT-P13 1.1), prospectivo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, en pacientes con espondilitis anquilosante demostró que el perfil farmacocinético de REMSIMA® es comparable con el producto de referencia. La relación promedio para el área bajo la curva (AUC)<sub>T</sub> fue 104.48% (IC 90%, 94.32% – 115.75%) y para C<sub>máx,ss</sub> promedio 101.53% (IC 90%, 94.67% – 108.89%).

Los resultados del estudio pivotal fase 3 (CT-P13 3.1) llevado a cabo en pacientes con artritis reumatoide respaldan los resultados del estudio de equivalencia farmacocinética (CT-P13 1.1) con valores de C<sub>mín</sub> y C<sub>máx</sub> observados para REMSIMA® y el producto de referencia en todo el período de dosificación.

En los estudios originales llevados a cabo en el producto de referencia infliximab, en infusión intravenosa única de 1, 3, 5, 10 o 20 mg/kg mostró una relación lineal y directa con: la dosis administrada, la concentración máxima sérica (C<sub>máx</sub>) y el área bajo la curva. El volumen de distribución constante (media de V<sub>d</sub> 3-4.1 litros) no dependió de la dosis administrada e indicó que infliximab está predominantemente distribuido en el compartimento vascular. Se observó farmacocinética no dependiente del tiempo. La vía de eliminación de infliximab no se ha caracterizado. No se encontraron diferencias en la depuración o en el volumen de distribución en los subgrupos de pacientes definidos por edad o peso, función renal/hepática.

Con infusiones aisladas para las dosis de 3, 5 y 10 mg/kg; los valores farmacocinéticos promedios para C<sub>máx</sub> resultaron en 77, 118 y 277 µg/ml, respectivamente. El promedio de la vida media terminal para estas dosis fue de 8-9.5 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 o 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.

#### **Farmacocinética en poblaciones especiales:**

**Población pediátrica:** En general, los niveles en suero en pacientes pediátricos con colitis ulcerativa (n = 60), enfermedad de Crohn (n = 112), artritis reumatoide juvenil (n=117) y enfermedad de Kawasaki (n = 16) con rango de edades de 2 meses a 17 años indicaron que la exposición a infliximab fue dependiente del peso corporal en forma no lineal; Siguiendo la administración de 5 mg/kg cada 8 semanas el área bajo la curva fue aproximadamente 20% menor que la predicha para el estado estable; el área bajo la curva en pacientes pediátricos es 40% más baja que en pacientes adultos.

#### **Farmacodinamia:**

REMSIMA<sup>®</sup> (Infliximab) es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico humano-murino que se une con alta afinidad a las formas solubles y transmembranas del TNF- $\alpha$ , pero no con la linfoxina (TNF- $\beta$ ).

En bioensayos in vitro, infliximab inhibe la actividad funcional de TNF- $\alpha$ . Infliximab evita la enfermedad en ratones transgénicos que desarrollan poliartitis como resultado de una expresión constitutiva del TNF- $\alpha$  y cuando se administra una vez que la enfermedad está desarrollada, permite que las articulaciones erosionadas se reparen. In vivo, infliximab rápidamente forma complejos estables con TNF- $\alpha$ , un proceso relacionado con una disminución en la bioactividad del TNF- $\alpha$ .

TNF- $\alpha$  se ha detectado en altas concentraciones en las articulaciones de los pacientes con artritis reumatoide (RA) y tiene una correlación con la actividad de la enfermedad. También, se encontraron altas concentraciones de TNF- $\alpha$  en el líquido articular, los tejidos y las lesiones cutáneas en paciente con artritis psoriática. En la RA, el tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup> reduce la infiltración de células inflamatorias dentro de las articulaciones, como también la expresión de moléculas de adhesión celular, quimio atacantes y degradación de tejido. Después del tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup>, los pacientes mostraron una disminución en los niveles de interleucina-6 (IL-6) y la proteína C reactiva (PCR) en comparación con las determinaciones basales. Los linfocitos periféricos no mostraron ninguna disminución significativa en la cantidad o en la respuesta proliferativa a la estimulación mitogénica in vitro en comparación con las células de pacientes no tratados con REMSIMA<sup>®</sup>. En pacientes con psoriasis, el tratamiento con infliximab produce una disminución de la inflamación epidérmica y la normalización de diferenciación de queratinocitos en las placas psoriáticas.

La evaluación histológica de biopsias de colon, obtenidas antes y 4 semanas después de la administración de infliximab, reveló una reducción sustancial del TNF- $\alpha$  detectable. El tratamiento con infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn también se asoció con una reducción sustancial de la 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 (PBMC) 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 citocina por PBMC estimuladas después del tratamiento con infliximab. El análisis de células mononucleares de la lámina propia obtenidas por biopsia de la mucosa intestinal mostró que el tratamiento con infliximab causó una reducción en el número de células capaces de expresar TNF- $\alpha$  e interferón $\gamma$ . Estudios histológicos adicionales proporcionaron evidencia de que el tratamiento con infliximab reduce la infiltración de células inflamatorias en las áreas afectadas del intestino, así como la presencia de marcadores de inflamación en estos lugares. Los estudios endoscópicos de la mucosa intestinal han demostrado evidencia de remisión endoscópica en pacientes tratados con infliximab.

#### **Eficacia clínica:**

REMSIMA<sup>®</sup> es un producto biocomparable.

El programa de desarrollo clínico para mostrar biosimilitud entre REMSIMA<sup>®</sup> y el producto de referencia se basó en:

- Un estudio pivotal fase 3 de equivalencia en seguridad y eficacia (CT-P13 3.1) en 606 pacientes con artritis reumatoide (RA, según siglas en inglés) de los cuales 302 pacientes recibieron Remsima.
- Un estudio pivotal fase 1 de equivalencia farmacocinética (CT-P13 1.1) en 250 pacientes con espondilitis anquilosante (AS, según siglas en inglés) de los cuales 125 pacientes recibieron Remsima.
- Un tercer estudio (CT-P13 1.2), un estudio piloto en pacientes con RA, se llevó a cabo para respaldar las aplicaciones en los ensayos clínicos iniciales.

### **Artritis reumatoide en pacientes adultos**

Este estudio pivotal fase 3 de equivalencia en eficacia y seguridad, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos y prospectivo en pacientes adultos con RA activa que no presentaron una respuesta adecuada con metotrexato como monoterapia. Compara REMSIMA® y el producto de referencia.

No hubo diferencias relevantes entre REMSIMA® y el producto de referencia. Con respecto al criterio de valoración primario, una proporción similar de pacientes en el grupo REMSIMA® [60.9% (184/302)] y el grupo de referencia [58.6% (178/304)] logró una respuesta clínica ACR20 en la Semana 30 conforme a los criterios del American College of Rheumatology, (IC 95%, 6-10% para la diferencia entre REMSIMA® y el producto de referencia).

Los resultados de eficacia de REMSIMA® hasta la Semana 54 fueron comparables con el producto de referencia para todos los end points, con excepción del tiempo de inicio de la respuesta ACR20. Los resultados de los dos análisis estadísticos indicaron que el grupo de pacientes con REMSIMA® tenían una mayor probabilidad de lograr una respuesta clínica ACR20 que los pacientes del grupo de tratamiento de referencia. Hubo pruebas que sugieren que el tiempo de inicio de la respuesta fue menor para los pacientes con tratamiento de REMSIMA® que los pacientes del grupo de tratamiento de referencia.

La seguridad y la eficacia de infliximab originalmente se evaluó en dos estudios pivotales, multicéntricos, aleatorizados y doble ciego: ATTRACT (ensayo anti-TNF en artritis reumatoide con terapia concomitante) y ASPIRE (estudio controlado y activo de pacientes que reciben infliximab para el tratamiento de la artritis reumatoide de aparición temprana). Se permitió el uso concomitante de ácido fólico en dosis fija, corticosteroides orales ( $\leq 10$  mg/día) y/o antiinflamatorios no esteroideos.

Los criterios de valoración primarios fueron: reducción de los signos y síntomas a las 30 semanas, evaluados por ACR20 para ATTRACT y ACR numérico en la semana 54 para ASPIRE; prevención del daño estructural y la mejoría de la función física. La reducción de los signos y síntomas de RA se definió como al menos una mejoría del 20% (ACR20) en el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas, y en 3 de los 5 criterios siguientes: evaluación global por el médico; evaluación global por el paciente; mediciones de incapacidad/funcionalidad; escala visual análoga para el dolor y velocidad de la sedimentación globular o la proteína C reactiva (PCR). El ACR numérico utiliza los mismos criterios que ACR20, se calcula tomando el porcentaje de disminución por mejoría en el recuento de articulaciones inflamadas, recuento de articulaciones dolorosas y la media de los componentes restantes de la respuesta de ACR. El daño estructural de las articulaciones (erosiones y disminución del espacio articular) en las manos y pies se evaluó mediante cambios radiológicos desde el inicio con la relación de Sharpe modificada (0-440). Los cambios en la función física se midieron a través del Cuestionario de Evaluación de la Salud [(Health Assessment Questionnaire, HAQ); escala 0-3] al comienzo y a las 102 semanas.

El estudio ATTRACT evaluó la respuesta a las 30, 54 y 102 semanas en un estudio doble ciego, placebo controlado, aleatorizado y multicéntrico de 428 pacientes con artritis reumatoide (RA) activa a pesar del tratamiento con metotrexato. Aproximadamente el 50% de los pacientes se encontraron con una clase funcional III. Los pacientes recibieron placebo, 3 mg/kg o 10 mg/kg de infliximab en las semanas 0, 2 y 6 y luego cada 4 u 8 semanas. Todos los pacientes recibieron dosis fija de metotrexato (promedio de 15 mg/semana) 6 meses antes de comenzar el estudio y durante el mismo.

En la semana 30, un porcentaje mayor de pacientes en todos los grupos que recibieron infliximab presentaron una reducción significativa de los signos y síntomas de actividad en comparación con el grupo que solamente recibió metotrexato (tabla 1). Esta respuesta se observó dentro de las primeras dos semanas, y se mantuvo durante 102 semanas de tratamiento ( $p < 0.001$ ). En todos los pacientes que recibieron infliximab, se observó una mejoría significativa en la cantidad de articulaciones inflamadas y dolorosas ( $p < 0.05$ ); y también en la evaluación del dolor por paciente, la evaluación

global de la enfermedad tanto por el médico como por el paciente, la rigidez matutina, la fatiga y la PCR. Se observaron mayores grados de respuesta clínica (ACR50 y ACR70) con infliximab en las semanas de seguimiento 30, 54 y 102.

Se observó la prevención del daño estructural (erosiones y disminución del espacio articular) en la semana 54 en todos los grupos de tratamiento con infliximab (tabla 1), y esta prevención se detectó desde la semana 30 y se mantuvo hasta la semana 102 ( $p < 0.001$ ). En la población de estudio, 53% de aquellos que recibieron infliximab en comparación con el 20% de los grupos de control que no presentaron deterioro, es decir, con un cambio  $\leq 0$  desde la evaluación inicial a la semana 54 según la relación modificada de Sharpe. Se obtuvieron resultados similares para los componentes individuales de la relación (erosiones y disminución del espacio articular). También se observó una mejoría en la función física (HAQ) en la semana 102 en pacientes tratados con infliximab en comparación con los grupos de control (tabla 1); y esto se observó desde la semana 54 ( $p < 0.001$ ).

El estudio ASPIRE evaluó la respuesta a las 54 semanas en 1,004 pacientes con artritis reumatoide activa temprana que no habían recibido tratamiento con metotrexato ( $\leq 3$  años de duración de la enfermedad, promedio 0.6 años) (número promedio de articulaciones sensibles e inflamadas de 19 y 31, respectivamente). Todos los pacientes recibieron metotrexato (óptimo a 20 mg por semana en la semana 8) y ya sea: placebo o infliximab 3 o 6 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 y luego cada 8 semanas.

Después de 54 semanas de tratamiento, ambas dosis de infliximab + metotrexato resultaron en una mejoría estadística significativa mayor en los signos y síntomas en comparación con metotrexato solo de acuerdo a las respuestas ACR20, 50 y 70.

En los grupos que utilizaron infliximab + metotrexato, el 15% alcanzó una respuesta clínica en comparación con el 8% en pacientes tratados con metotrexato solo ( $p = 0.003$ ).

En el estudio ASPIRE, más del 90% de los pacientes tuvo al menos dos radiografías para someter a evaluación. La detención de la progresión del daño estructural se observó en la semana 30 y 54 en los grupos tratados con infliximab + metotrexato en comparación con el grupo de metotrexato solo. La combinación de infliximab + metotrexato detuvo la progresión del daño articular en más pacientes después de compararlos con el grupo de metotrexato solo, 97% contra 86%, respectivamente; y mantuvo una proporción estadística significativa mayor de 79% contra 57% de pacientes sin erosión, respectivamente. Menos pacientes en los grupos de infliximab + metotrexato (48%) desarrollaron erosiones en las articulaciones previamente no afectadas en comparación con el grupo de metotrexato solo (59%).

Ambos grupos de tratamiento con infliximab mostraron mejoría estadística significativa en el HAQ en la semana 54, después de compararlos con metotrexato solo: 0.7 para los grupos de infliximab + metotrexato contra 0.6 para los grupos de metotrexato solo ( $p < 0.001$ ). No se detectó un empeoramiento de la evaluación a través de la relación abreviada del componente mental SF-36.

**Tabla 1. Efecto del tratamiento con infliximab en ACR20, daño estructural y función física**

	Placebo (n = 88)	3 mg/kg cada 8 semanas (n = 86)	Infliximab <sup>a</sup>			Todo infliximab (n = 340)
			3 mg/kg cada 4 semanas (n = 86)	10 mg/kg cada 8 semanas (n = 87)	10 mg/kg cada 4 semanas (n = 81)	
<b>ACR 20 en la semana 30</b>						
Pacientes evaluados	88	86	86	87	81	340
Pacientes sin respuesta (%) <sup>b</sup>	18 (20%)	43 (50%)	43 (50%)	45 (52%)	47 (58%)	178 (52%)
<b>Calificación de la relación modificada de Sharpe, cambio desde el comienzo a la semana 54<sup>b</sup></b>						
Pacientes evaluados	64	71	71	77	66	285
Media $\pm$ SD	7.0 $\pm$ 10.3	1.3 $\pm$ 6.0	1.6 $\pm$ 8.5	0.2 $\pm$ 3.6	-0.7 $\pm$ 3.8	0.6 $\pm$ 5.9
Mediana	4.0	0.5	0.1	0.5	-0.5	0.0
Rangos	(0.5, 9.9)	(-1.5, 3.0)	(-2.5, 3.0)	(-1.5, 2.0)	(-3.0, 1.5)	(-1.8, 2.0)
Pacientes sin deterioro (%) <sup>b</sup>	13 (20%)	34 (48%)	35 (49%)	37 (48%)	44 (67%)	150 (53%)
<b>Magnitud del cambio del HAQ desde el comienzo a la semana 102<sup>b,c</sup></b>						
Pacientes evaluados	88	86	85	87	81	339
Media $\pm$ SD	0.3 $\pm$ 0.4	0.4 $\pm$ 0.3	0.5 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.5	0.4 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.4

Mediana	0.1	0.3	0.3	0.4	0.3	0.4
Rangos	(0.0, 0.4)	(0.1, 0.6)	(0.1, 0.7)	(0.2, 0.9)	(0.1, 0.5)	(0.1, 0.7)

a. Todos los pacientes (placebo e infliximab) recibieron metotrexato y folatos; algunos corticosteroides y antiinflamatorios no esteroides (NSAID, según siglas en inglés).

b.  $p < 0.001$ , para cada uno de los tratamientos con infliximab en comparación con el grupo control

c. HAQ = Cuestionario de Evaluación de la Salud, relación de discapacidad; los valores mayores indican una menor discapacidad.

**Tabla 2: Efectos en ACRn, daño estructural en las articulaciones y función física en la semana 54, estudio ASPIRE**

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Combinado
Sujetos aleatorizados	282	359	363	722
<b>Porcentaje de mejoría según ACR</b>				
Media $\pm$ DE <sup>a</sup>	24.8 $\pm$ 59.7	37.3 $\pm$ 52.8	42.0 $\pm$ 47.3	39.6 $\pm$ 50.1
<b>Cambio desde el inicio en el total del puntaje de Sharp modificado por van der Heijde<sup>b</sup></b>				
Media $\pm$ DE <sup>a</sup>	3.70 $\pm$ 9.61	0.42 $\pm$ 5.82	0.51 $\pm$ 5.55	0.46 $\pm$ 5.68
Mediana	0.43	0.0	0.0	0.0
<b>Mejoría desde el inicio en el HAQ promediado a través del tiempo desde la semana 30 a la semana 54<sup>c</sup></b>				
Media $\pm$ DE <sup>d</sup>	0.68 $\pm$ 0.63	0.80 $\pm$ 0.65	0.88 $\pm$ 0.65	0.84 $\pm$ 0.65

a:  $p < 0.001$ , para cada grupo de tratamiento con infliximab en comparación con el grupo control

b: valores mayores indican mayor daño articular.

c: HAQ = Cuestionario de Evaluación de la Salud; valores mayores indican una menor discapacidad.

d:  $p=0.030$  y  $p<0.001$  para los grupos de tratamiento de 3 mg/kg y 6mg/kg respectivamente comparados con el grupo de placebo + MTX.

Los datos que respaldan el ajuste de dosis en la artritis reumatoide provienen de los estudios ATTRACT, ASPIRE y START. START fue un estudio de seguridad aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de 3 brazos, de grupos paralelos. En uno de los brazos del estudio (grupo 2, n=329), se permitió a los pacientes con una respuesta inadecuada ajustar la dosis con incrementos de 1,5 mg/kg de 3 hasta 9 mg/kg. La mayoría de estos pacientes (67%) no requirieron ningún ajuste de la dosis. De los pacientes que requirieron un ajuste de dosis, el 80% alcanzó una respuesta clínica y la mayoría (64%) de estos requirió solamente 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)  $\geq 220 \leq 400$ ), en un estudio dosis-respuesta, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. De estos 108 pacientes, 27 se trataron con la dosis recomendada de infliximab de 5 mg/kg. Todos los pacientes habían experimentado una respuesta inadecuada a la administración previa de terapias convencionales. Se permitió el uso simultáneo de dosis estables de terapias convencionales, y el 92 % de los pacientes continuó recibiendo este tipo de terapias.

La variable principal de valoración era la proporción de pacientes que experimentaban una respuesta clínica, definida como una disminución del CDAI en  $\geq 70$  puntos desde la evaluación basal a la evaluación realizada a las 4 semanas, sin precisar un aumento en el uso de medicamentos o tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn. Los pacientes que presentaron respuesta a las 4 semanas fueron seguidos hasta las 12 semanas. Las variables secundarias de valoración incluían la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 4 (CDAI  $< 150$ ) y la respuesta clínica a lo largo del tiempo.

En 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 ( $p < 0,001$ ). Igualmente, 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 seguían todavía respondiendo.

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

La eficacia de infusiones repetidas con infliximab se estudió 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%) presentaban enfermedad grave (CDAI  $> 300$  y corticosteroides y/o inmunosupresores concomitantes) los cuales corresponden a la población definida en la indicación (ver Indicaciones Terapéuticas). En la semana 2, se evaluó la respuesta clínica de todos los pacientes y se aleatorizaron en 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 en la semana 2. A estos pacientes se les clasificó como respondedores en la semana 2 y se les incluyó en el análisis principal (ver Tabla 3). De los pacientes clasificados como no respondedores en la semana 2, el 32% (26/81) del grupo de mantenimiento con placebo y el 42% (68/163) del grupo de infliximab alcanzó respuesta clínica en la semana 6. A partir de entonces no hubo diferencia entre los grupos en el número de respondedores tardíos.

Las variables co-principales de valoración fueron la proporción de pacientes con remisión clínica (CDAI  $< 150$ ) en la semana 30 y el tiempo hasta la pérdida de respuesta hasta la semana 54. Después de la semana 6 se permitió la disminución de corticosteroides.

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

	ACCENT I (respondedores en la semana 2) % de pacientes		
	Mantenimiento con placebo (n = 110)	Mantenimiento con infliximab 5 mg/kg (n = 113) (valor p)	Mantenimiento con infliximab 10 mg/kg (n = 112) (valor p)
Mediana del tiempo hasta la pérdida de respuesta durante el periodo de seguimiento (semana 54)	19 semanas	38 semanas (0.002)	>54 semanas (<0.001)
<b>Semana 30</b>			
Respuesta Clínica <sup>a</sup>	27.3	51.3 (<0.001)	59.1 (<0.001)
Remisión Clínica	20.9	38.9 (0.003)	45.5 (<0.001)
Remisión sin esteroides	10.7 (6/56)	31.0 (18/58) (0.008)	36.8 (21/57) (0.001)
<b>Semana 54</b>			
Respuesta Clínica <sup>a</sup>	15.5	38.1 (<0.001)	47.7 (<0.001)
Remisión Clínica	13.6	28.3 (0.007)	38.4 (<0.001)
Remisión sostenida sin esteroides <sup>b</sup>	5.7 (3/53)	17.9 (10/56) (0.075)	28.6 (16/56) (0.002)

<sup>a</sup> Reducción en CDAI  $\geq 25\%$  y  $\geq 70$  puntos.

<sup>b</sup> CDAI  $< 150$  tanto en la semana 30 como en la 54, sin recibir corticosteroides en los 3 meses previos a la semana 54 entre los pacientes que estaban recibiendo corticosteroides en la evaluación basal.

A partir de la semana 14, a los pacientes que habían respondido al tratamiento, pero que posteriormente habían perdido beneficio clínico, se les permitió pasarse a la dosis de infliximab 5 mg/kg superior a la dosis para la que se les había aleatorizado al principio. El ochenta y nueve por ciento (50/56) de los pacientes que perdieron respuesta clínica con la terapia de mantenimiento con 5 mg/kg de infliximab después de la semana 14 respondieron al tratamiento con 10 mg/kg de infliximab.

Se observaron mejoras en las medidas de la calidad de vida, una reducción en las hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad y en el uso de corticosteroides en los grupos de mantenimiento con infliximab comparados con el grupo de mantenimiento con placebo en las semanas 30 y 54.

Infliximab con o sin AZA se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, con comparador activo (SONIC) de 508 pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (CDAI  $\geq 220 \leq 450$ ) que no habían sido tratados previamente ni con productos biológicos ni con inmunosupresores y que tenían una duración media de la enfermedad de 2.3 años. Al inicio del estudio el 27.4% de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides sistémicos, el 14.2% de los pacientes estaban recibiendo budesonida, y el 54.3% de los pacientes estaban siendo tratados con 5-ASA. Se aleatorizaron los pacientes para recibir AZA en monoterapia, infliximab en monoterapia o tratamiento combinado infliximab más AZA. Infliximab se administró a dosis de 5 mg/kg en las semanas 0, 2, 6, y posteriormente cada 8 semanas. AZA fue administrado a dosis de 2.5 mg/kg al día.

La variable principal del estudio fue la remisión clínica sin corticosteroides en la semana 26, definida como aquellos pacientes en remisión clínica (CDAI < 150) que durante al menos 3 semanas no habían tomado corticosteroides sistémicos orales (prednisona o equivalente) o budesonida a dosis >6 mg/día. Ver resultado en 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 de 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
<b>Semana 26</b>			
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.

En la semana 50 se observaron tendencias similares en cuanto a alcanzar una remisión clínica sin corticosteroides. Además, con infliximab se observaron 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 con fístulas 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 durante un máximo de 26 semanas. La variable principal de valoración era la proporción de pacientes que experimentaban respuesta clínica, definida como una reducción  $\geq 50\%$  desde la evaluación basal en el número de fístulas 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 una pauta posológica 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 fístulas, en comparación con el 13% de los pacientes tratados con placebo ( $p = 0.001$ ).

#### *Tratamiento de mantenimiento en la enfermedad de Crohn activa fistulizante*

Se estudió la eficacia de infusiones repetidas de infliximab en un ensayo clínico de 1 año en pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante (ACCENT II). Un total de 306 pacientes recibieron 3 dosis de 5 mg/kg en la semana 0, 2 y 6. En la evaluación basal, el 87% de los pacientes presentaba



fístulas perianales, el 14% fístulas abdominales, el 9% fístulas rectovaginales. La puntuación media de CDAI fue 180. En 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 analizó a los respondedores en la semana 14 (195/282) para evaluar la variable principal de valoración, que era el tiempo desde la aleatorización hasta la pérdida de respuesta (ver Tabla 5). Después de la semana 6 se permitió la disminución de corticosteroides.

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

	ACCENT II (respondedores en la semana 14)		
	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
<b>Semana 54</b>			
Respuesta en cuanto a fístulas (%) <sup>a</sup>	23.5	46.2	0.001
Respuesta completa en cuanto a fístulas (%) <sup>b</sup>	19.4	36.3	0.009

<sup>a</sup> Una reducción  $\geq 50\%$  en el número de fístulas que drenan desde la evaluación basal durante un periodo  $\geq 4$  semanas.

<sup>b</sup> Ausencia de fístulas que drenan.

A partir de la semana 22, los pacientes que inicialmente habían respondido al tratamiento y que posteriormente habían perdido la respuesta pudieron pasar a 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 fístulas 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 fístulas hasta la semana 54, en cuanto a síntomas tales como proctalgia, abscesos e infección del tracto urinario o en cuanto al número de fístulas 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.

### Colitis ulcerativa en adultos

La seguridad y la eficacia de infliximab se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (ACT 1 y ACT 2) en pacientes adultos con colitis ulcerativa activa moderada a grave (puntuación Mayo 6 a 12; subpuntuación endoscópica  $\geq 2$ ) 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 infliximab o 10 mg/kg de infliximab en las semanas 0, 2, 6, 14 y 22, y en ACT 1 en las semanas 30, 38 y 46. Se permitió la disminución de corticosteroides después de la semana 8.

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

	Placebo	Infliximab		Combinado
		5 mg/kg	10 mg/kg	
Pacientes aleatorizados	244	242	242	484
<b>Porcentaje de pacientes con respuesta clínica y con respuesta clínica sostenida</b>				
Respuesta clínica en la semana 8 <sup>a</sup>	33.2%	66.9%	65.3%	66.1%
Respuesta clínica en la semana 30 <sup>a</sup>	27.9%	49.6%	55.4%	52.5%
Respuesta sostenida (respuesta	19.3%	45.0%	49.6%	47.3%

clínica tanto en la semana 8 como en la semana 30) <sup>a</sup>				
<b>Porcentaje de pacientes en remisión clínica y remisión sostenida</b>				
Remisión clínica en la semana 8a	10.2%	36.4%	29.8%	33.1%
Remisión clínica en la semana 30 <sup>a</sup>	13.1%	29.8%	36.4%	33.1%
Remisión sostenida (remisión clínica tanto en la semana 8 como en la semana 30) <sup>a</sup>	5.3%	19.0%	24.4%	21.7%
<b>Porcentaje de pacientes con curación de la mucosa</b>				
Curación de la mucosa en la semana 8 <sup>a</sup>	32.4%	61.2%	60.3%	60.7%
Curación de la mucosa en la semana 30 <sup>a</sup>	27.5%	48.3%	52.9%	50.6%

<sup>a</sup>  $p < 0.001$ , para cada grupo de tratamiento con infliximab frente a placebo.

La eficacia de infliximab 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 ( $p < 0.001$ ). Alcanzó remisión clínica y curación de la mucosa una proporción mayor de pacientes del grupo combinado de tratamiento 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).

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 combinados 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 combinados de los ensayos ACT 1 y ACT 2 y sus extensiones, analizados desde la visita basal hasta la semana 54, demostró con el tratamiento con infliximab una reducción de las hospitalizaciones y de las intervenciones quirúrgicas relacionadas con colitis ulcerativa. El número de hospitalizaciones relacionadas con colitis ulcerativa 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 años-paciente: 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 ulcerativa 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 años-paciente: 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 combinó 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 o 7.4% [ $p = 0.011$ ]) que en el grupo de placebo (36/244; 14.8%).

La reducción de la incidencia de colectomía también se evaluó en otro ensayo aleatorizado, doble ciego (C0168Y06) en pacientes hospitalizados ( $n = 45$ ) con colitis ulcerativa 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 pacientes adultos

### *Estudios realizados con REMSIMA®*

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de REMSIMA® por infusión intravenosa (IV) de dosis única, en un estudio fase 1 aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, en grupos paralelos, prospectivo (CT-O13 1.1) que se llevó a cabo principalmente para demostrar la equivalencia farmacocinética de REMSIMA® y el producto de referencia en pacientes con espondilitis anquilosante activa.

REMSIMA® y el producto de referencia mostraron efectos comparables en términos de eficacia con respecto a las respuestas de ASAS20 y ASAS40 en las Semanas 14, 30 y 54; los cambios promedio desde el inicio en la puntuación BASDAI, la puntuación BASFI y la puntuación BASMI como también en la expansión torácica.

La farmacocinética en estado estacionario ( $AUC_T$  y  $C_{m\acute{a}x}$ ) del REMSIMA® fue equivalente a la del producto de referencia.

La eficacia de REMSIMA® fue similar al del producto de referencia. La proporción de pacientes que lograron respuesta clínica de acuerdo con los criterios ASAS20 y ASAS40 en las semanas 14, 30 y 54 fue similar entre los grupos de tratamiento con REMSIMA® y el producto de referencia.

Los puntajes promedio BASDAI, BASFI y BASMI disminuyeron entre el valor inicial y las semanas 14, 30 y 54 y fueron similares en ambos tiempos en los grupos de tratamiento con REMSIMA® y el producto de referencia. El resultado promedio de expansión torácica y el puntaje de SF-36 aumentaron con respecto al valor inicial en las semanas 14, 30 y 54 y fueron similares en ambos tiempos en los grupos de tratamiento con REMSIMA® y el producto de referencia.

En general, REMSIMA® tuvo una buena tolerabilidad y su perfil de seguridad de REMSIMA® fue similar al producto de referencia.

### *Estudios realizados con el producto de referencia*

La eficacia y seguridad de infliximab se evaluó originalmente en dos estudios multicéntricos, doble ciego, placebo controlados en pacientes con espondilitis anquilosante activa (puntuación conforme al Índice de Actividad de Bath para la Espondilitis Anquilosante [BASDAI]  $\geq 4$  y dolor espinal  $\geq 4$  en una escala de 1-10).

En el primer estudio (P01522), que tuvo un periodo doble ciego de 3 meses, 70 pacientes recibieron ya sea 5 mg/kg de infliximab o placebo en las semanas 0, 2, 6 (35 pacientes en cada grupo). En la semana 12, los pacientes que recibieron placebo fueron 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 abierta hasta la semana 102.

En el segundo estudio clínico (ASSERT), 279 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo (Grupo 1, n=78) o 5 mg/kg de infliximab (Grupo 2, n=201) en las semanas 0, 2 y 6 y, cada 6 semanas hasta la semana 24. A partir de este momento, todos los sujetos continuaron en el grupo de infliximab cada 6 semanas hasta la semana 96: El grupo 1, recibió 5 mg/kg de infliximab y el Grupo 2, comenzando con la infusión de la semana 36, los pacientes que tuvieron un BASDAI  $\geq 3$  en 2 visitas consecutivas, recibieron 7.5 mg/kg de infliximab cada 6 semanas a partir de ese momento hasta la semana 96.

En el estudio ASSERT, se observó una mejoría en los signos y síntomas desde la semana 2; en la semana 24, la cantidad de sujetos que respondieron a ASAS 20 fue de 15/78 (19%) en el grupo de placebo, y 123/201 (61%) en el grupo de infliximab 5 mg/kg ( $p < 0.001$ ). Hubo 95 sujetos del grupo 2 que continuaron en 5 mg/kg cada 6 semanas. A las 102 semanas, hubo 80 sujetos que todavía recibían tratamiento con infliximab y entre ellos, 71 (89%) eran sujetos que respondieron a ASAS 20.

En P01522, se observó también una mejoría en los signos y síntomas desde la semana 2. En la semana 12, la cantidad de sujetos que respondieron a BASDAI 50 fue de 3/35 (9%) en el grupo de placebo, y 20/35 (57%) en el grupo de 5 mg/kg ( $p < 0.01$ ). Hubo 53 sujetos que continuaron en 5 mg/kg cada 6 semanas. A las 102 semanas, hubo 49 sujetos que todavía recibían tratamiento con infliximab y entre ellos, 30 (61%) eran sujetos que respondieron a BASDAI 50.

En ambos estudios, la función física y la calidad de vida, evaluada por puntaje de BASFI y del componente físico de SF-36, también mejoraron significativamente.

### Artritis psoriásica en pacientes adultos

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

En el primer estudio clínico (IMPACT), se evaluó la eficacia y la seguridad de infliximab en 104 pacientes con artritis psoriásica poliarticular activa. Durante la fase doble ciego de 16 semanas, los pacientes recibieron ya sea 5 mg/kg de infliximab o placebo en las semanas 0, 2, 6 y 14 (52 pacientes en cada grupo). Al comienzo de la semana 16, los pacientes que recibían placebo fueron cambiados a infliximab y todos los pacientes posteriormente recibieron 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas hasta la semana 46. Después del primer año del estudio, 78 pacientes continuaron en una extensión abierta hasta la semana 98.

En el segundo estudio clínico (IMPACT 2), se estudiaron la eficacia y seguridad de infliximab en 200 pacientes con artritis psoriásica activa ( $\geq 5$  articulaciones inflamadas y  $\geq 5$  articulaciones sensibles). El 46% de los pacientes siguió recibiendo dosis fijas de metotrexato ( $\leq 25$  mg/semana). Durante la fase doble ciego de 24 semanas, los pacientes recibieron ya sea 5 mg/kg de infliximab o de placebo en las semanas 0, 2, 6, 14 y 22 (100 pacientes por grupo). En la semana 16, 47 pacientes que recibían placebo con  $<10\%$  de mejora desde el inicio tanto en el número de articulaciones inflamadas como de articulaciones sensibles cambiaron a inducción con infliximab (rescate precoz). En la semana 24, todos los pacientes tratados con placebo cambiaron a inducción con infliximab. La dosificación continuó para todos los pacientes hasta la semana 46.

Los resultados clave de eficacia en IMPACT e IMPACT 2 se muestran en la Tabla 7 a continuación:

**Tabla 7: Efectos en ACR y PASI en los estudios 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	100	100	100
Respuesta ACR (% de pacientes) N	52	52	78	100	100	100
Respuesta ACR 70*	5(10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
Respuesta ACR 70*	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) <sup>b</sup> N				87	83	82
Respuesta PASI 75**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48.8%)

\* Análisis de la población con intención de tratamiento en donde se incluyeron sujetos con datos faltantes como pacientes que no respondieron

a. Los datos de la semana 98 correspondientes al estudio IMPACT incluyen a los pacientes de grupos cruzados de placebo e infliximab combinados que ingresaron a la extensión abierta

b. Con base en los pacientes con valores iniciales de PASI  $>2.5$  para el estudio IMPACT, y pacientes con psoriasis con un compromiso de la piel de un valor inicial de BSA  $>3\%$  para el estudio IMPACT 2

\*\* Respuesta PASI 75 para IMPACT no incluida debido a un N bajo;  $p < 0.001$  para infliximab en comparación con placebo en la semana 24 para IMPACT 2

En IMPACT e IMPACT 2, se observaron respuestas clínicas desde la semana 2, y se mantuvieron hasta la semana 98 y la semana 54, respectivamente. Se demostró eficacia con o sin el uso concomitante de metotrexato. Se observaron reducciones en los parámetros de la actividad periférica característica de la artritis psoriásica (como por ejemplo el número de articulaciones inflamadas, el

número de articulaciones dolorosas/sensibles, dactilitis y la presencia de entesopatía) en los pacientes tratados con infliximab.

Se evaluaron los cambios radiográficos en IMPACT 2. Se recolectaron radiografías de manos y pies en el inicio, en la semana 24 y en la semana 54. El tratamiento con infliximab disminuyó la velocidad de progresión del daño articular periférico en comparación con placebo en el endpoint primario de la semana 24 de acuerdo con la medición del cambio desde el inicio en la puntuación vdH-S total modificada (la puntuación de media  $\pm$  DE fue de  $0.82 \pm 2.62$  en el grupo placebo en comparación con  $-0.70 \pm 2.53$  en el grupo de infliximab;  $p < 0.001$ ). En el grupo de infliximab, el cambio promedio de la puntuación vdHS total modificada permaneció por debajo de 0 en el punto de tiempo de la semana 54.

Los pacientes tratados con infliximab demostraron una mejoría significativa de la función física según la evaluación del HAQ. También se demostró mejoría significativa de la calidad de vida relacionada con la salud según la medición de las puntuaciones resumidas de componentes físicos y mentales del SF-36 en IMPACT 2.

### **Psoriasis en adultos**

Se evaluaron la eficacia y seguridad en 2 estudios multicéntricos, doble ciego, placebo controlados: SPIRIT y EXPRESS. Los pacientes de ambos estudios presentaron psoriasis en placas (área de superficie corporal [SC]  $\geq 10\%$  y PASI  $\geq 12$ ). El resultado principal de ambos estudios fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron  $\geq 75\%$  de mejoría en el PASI obtenido en la semana 10 desde la basal. Los que obtuvieron  $\geq 90\%$  de mejora en el PASI desde la basal se clasificaron como pacientes que respondieron destacadamente.

El estudio SPIRIT evaluó la eficacia de infliximab como terapia de inducción en 249 pacientes con psoriasis en placas que habían recibido previamente PUVA (Psoralen plus Ultraviolet Light, Soraleño más luz ultravioleta A) o tratamiento sistémico. Los pacientes recibieron infusiones de 3 o 5 mg/kg de infliximab o placebo en las semanas 0, 2 y 6. Los pacientes con una puntuación de la Evaluación global efectuada por el médico (Physician's Global Assessment, PGA)  $\geq 3$  fueron seleccionados para recibir una aplicación adicional del mismo tratamiento en la semana 26.

Las proporción de pacientes con mejoría  $\geq 75\%$  en el PASI en la semana 10 con respecto a su índice basal (PASI 75) fue del 79.8% en el grupo combinado de infliximab, 87.9% en el grupo de 5 mg/kg, 71.7% en el grupo de 3 mg/kg y 5.9% en el grupo de pacientes tratados con placebo ( $p < 0.001$  para ambos grupos de tratamiento comparados con placebo). En la semana 10, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con infliximab, tanto en el grupo combinado (51.5%) como en los grupos individuales (5 mg/kg: 57.6%; 3 mg/kg: 45.5%) alcanzó una respuesta importante ( $\geq 90\%$  de mejoría en el PASI basal) después de compararla con el grupo de pacientes tratados con placebo (2.0%). En el grupo tratado con 5 mg/kg, el 75.3% de los pacientes mantuvo la respuesta en la semana 18, y el 60.6% del grupo de 3 mg/kg mantuvo la respuesta para la semana 14. Para la semana 26, 20 semanas después de la última dosis de inducción, el 30% de los pacientes tratados con 5 mg/kg y el 13.8% de los pacientes tratados con 3 mg/kg respondieron a PASI 75, hecho que sugiere la necesidad de llevar a cabo un tratamiento de mantenimiento.

Se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud con el Índice de calidad de vida en dermatología (Dermatology Life Quality Index, DLQI). El promedio inicial del DLQI fue de 12, el cambio promedio con respecto a la evaluación basal, en la semana 10, fue de -8.0 y -10.0 para los grupos de 3 y 5 mg/kg, respectivamente, en comparación con 0.0 en el grupo de pacientes tratados con placebo ( $p < 0.001$  para ambos grupos de tratamiento comparados con placebo); esto demuestra una mejoría sustancial en la calidad de vida de los pacientes tratados con infliximab.

El estudio EXPRESS evaluó la eficacia de la inducción con infliximab y el tratamiento de mantenimiento en 378 pacientes con psoriasis en placas que eran candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico. Los pacientes recibieron infusiones de infliximab o placebo de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, seguidas por infusiones cada 8 semanas durante 22 semanas en el grupo de placebo y 46 semanas en el grupo de infliximab. En la semana 24, el grupo de placebo comenzó la terapia de inducción con infliximab (5 mg/kg) seguida por un tratamiento de mantenimiento.

En el estudio EXPRESS, la SC basal promedio afectada fue de 29%, el PASI basal promedio fue de 21.1 y la mayoría de los pacientes (89.9%) presentó una relación de PGA (Evaluación global efectuada por el médico) moderada, importante o grave. Antes del tratamiento con infliximab, el 71.4% de los pacientes había recibido un tratamiento previo con PUVA, metotrexato, ciclosporina o

acitretina. En la semana 10, el 80.4% de los pacientes tratados con infliximab alcanzó una respuesta PASI 75 en comparación con el 2.6% de los pacientes del grupo de placebo ( $p < 0.001$ ). El tiempo promedio para alcanzar el PASI 75 se encontró entre 2 y 6 semanas. La mejora del PASI fue consistente en los distintos subgrupos definidos por características demográficas/según la enfermedad y los antecedentes del tratamiento al inicio del estudio. Se alcanzó una respuesta importante (PASI 90) en el 57.1% de los pacientes del grupo de infliximab en comparación con el 1.3% en el grupo de placebo ( $p < 0.001$ ), en la semana 10. La respuesta se mantuvo durante las 24 semanas del período de tiempo controlado por placebo. En la tabla 8 se muestran los índices de respuesta en el PASI durante 50 semanas.

**Tabla 8. Resumen de respuestas en el PASI durante 50 semanas**

	Placebo - Infliximab 5 mg/kg (en la semana 24) n (%)	Infliximab 5 mg/kg n (%)	P
<b>Semana 2</b>			
N	77	298	
Mejoría en el PASI			
≥ 90%	0	3 (1.0)	
≥ 75%	0	16 (5.4)	
≥ 50%	3 (3.9)	106 (35.6)	
<b>Semana 6</b>			
N	77	295	
Mejoría en el PASI			
≥ 90%	1 (1.3)	94 (31.9)	
≥ 75%	4 (5.2)	184 (62.4)	
≥ 50%	6 (7.8)	264 (89.5)	
<b>Semana 10</b>			
N	77	301	
Mejoría en el PASI			
≥ 90%	1 (1.3)	172 (57.1)	< 0.001
≥ 75%	2 (2.6)	242 (80.4)	< 0.001
≥ 50%	6 (7.8)	274 (91)	
<b>Semana 24</b>			
N	77	276	
Mejoría en el PASI			
≥ 90%	1 (1.3)	161 (58.3)	< 0.001
≥ 75%	3 (3.9)	227 (82.2)	< 0.001
≥ 50%	5 (6.5)	248 (89.9)	
<b>Semana 50</b>			
N	68	281	
Mejoría en el PASI			
≥ 90%	34 (50.0)	127 (45.2)	
≥ 75%	52 (76.5)	170 (60.5)	
≥ 50%	61 (89.7)	193 (68.7)	

En la semana 10, el 82.9% alcanzó una PGA mínima o nula en comparación con el 3.9% en el grupo de placebo ( $p < 0.001$ ). En la tabla 9 se muestra la puntuación de la PGA en las semanas 6, 10, 24 y 50.

**Tabla 9. Resumen de respuestas en la PGA durante 50 semanas**

	Placebo - Infliximab 5 mg/kg (en la semana 24) n (%)	Infliximab 5 mg/kg n (%)	P
<b>Semana 2</b>			
N	77	298	
Mejoría en la PGA			
De 0 a mínima (1)	3 (3.9)	59 (19.8)	
De 0 a mínima (1) o	9 (11.7)	208 (69.8)	

moderada (2)			
<b>Semana 6</b>			
N	77	295	
Mejoría en la PGA			
De 0 a mínima (1)	2 (2.6)	205 (69.5)	
De 0 a mínima (1) o moderada (2)	16 (20.8)	272 (92.2)	
<b>Semana 10</b>			
N	77	292	
Mejoría en la PGA			
De 0 a mínima (1)	3 (3.9)	242 (82.9)	< 0.001
De 0 a mínima (1) o moderada (2)	14 (18.2)	275 (94.2)	< 0.001
<b>Semana 24</b>			
N	77	276	
Mejoría en la PGA			
De 0 a mínima (1)	2 (2.6)	203 (73.6)	< 0.001
De 0 a mínima (1) o moderada (2)	15 (19.5)	246 (89.1)	< 0.001
<b>Semana 50</b>			
N	68	281	
Mejoría en la PGA			
De 0 a mínima (1)	46 (67.6)	141 (53.0)	
De 0 a mínima (1) o moderada (2)	59 (86.8)	189 (67.3)	

La mediana basal en el DLQI fue de 12.5. El promedio inicial en SF36 fue de 45.6 en el componente físico y de 45.7 en el componente mental. La calidad de vida mejoró significativamente después de la comparación con placebo en las semanas 10 y 24, cuando se evaluaron los dos índices.

La mediana basal en el Índice de severidad de psoriasis ungueal (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) fue de 4 y el promedio de uñas afectadas por la psoriasis fue de 10. Los pacientes tratados con infliximab mostraron una clara mejoría de la afección inicial de las uñas en comparación con los pacientes del grupo de placebo, según la medición tanto del NAPSI como de la reducción en el número de uñas afectadas.

### **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 en 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 cada 8 semanas y 23 pacientes del grupo de mantenimiento cada 12 semanas). Veinticuatro de estos pacientes (75.0%) recuperaron la respuesta clínica después del aumento de dosis.

La proporción de pacientes con respuesta clínica en la semana 10 fue 88.4% (99/112). La proporción de pacientes que alcanzó remisión clínica en la semana 10 fue 58.9% (66/112).

En la semana 30, la proporción de pacientes con remisión clínica fue superior en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas (59.6%, 31/52) que en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas (35.3%, 18/51;  $p = 0.013$ ). En la semana 54, los datos fueron 55.8% (29/52) y 23.5% (12/51) en los grupos de mantenimiento cada 8 semanas y cada 12 semanas, respectivamente ( $p < 0.001$ ).

Los datos sobre las fistulas proceden de las puntuaciones PCDAI. De los 22 pacientes que presentaban fistulas en la visita basal, 63.6% (14/22), 59.1% (13/22) y 68.2% (15/22) presentaron

respuesta completa en cuanto a fístulas en la semana 10, 30 y 54, respectivamente, en los grupos combinados de mantenimiento cada 8 semanas y cada 12 semanas.

Además, se observaron mejorías estadística y clínicamente significativas en la calidad de vida y altura, así como una reducción significativa en el uso de corticosteroides, frente a la visita basal.

## 6. CONTRAINDICACIONES

REMSIMA<sup>®</sup> no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a infliximab, a proteínas murinas o a cualquiera de sus excipientes.

REMSIMA<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con infecciones graves, tales como tuberculosis, sepsis, abscesos o infecciones oportunistas.

REMSIMA<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca de moderada a grave (clase III/IV de la Asociación Cardiológica de Nueva York, [New York Heart Association, NYHA]). (Ver Precauciones y reacciones secundarias/adversas).

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

**Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión:** Infliximab está asociado con reacciones agudas e hipersensibilidad tardía a la infusión. Estos difieren en el momento de la aparición; por lo tanto, cada paciente que recibe REMSIMA<sup>®</sup> debe estar en observación durante una hora tras la infusión.

Para minimizar la incidencia de las reacciones por hipersensibilidad, incluyendo las reacciones a la infusión y las reacciones similares al espesor del suero REMSIMA<sup>®</sup> debería administrarse como una terapia de mantenimiento regular después del régimen de inducción en las semanas 0, 2 y 6 (ver Dosificación y vía de administración).

Las reacciones graves durante la infusión pueden presentarse inmediatamente o dentro de las primeras horas y es más probable que tengan lugar durante la primera o segunda administración. En caso de una reacción grave a la infusión, la administración debe interrumpirse de inmediato. Algunos de estos efectos se han descrito como anafilaxis. Debe estar disponible un equipo de emergencias, que incluya elementos como adrenalina, antihistamínicos, corticoides y una vía aérea artificial. Para evitar efectos leves o transitorios, los pacientes pueden ser medicados previamente con antihistaminas, hidrocortisona o paracetamol.

**Desarrollo de anticuerpos:** Algunos pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra infliximab y se han asociado con un incremento en la frecuencia de reacciones durante la infusión. Una baja proporción de las reacciones a la infusión fueron reacciones alérgicas graves. La administración concomitante de inmunosupresores se asocia con una menor incidencia de formación de anticuerpos antiinfliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones durante la infusión. El efecto de la terapia inmunosupresora concomitante fue más evidente en pacientes tratados por episodios que en pacientes a los que se les administró terapia de mantenimiento. Los pacientes que no reciben inmunosupresores durante el tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup> muestran un mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Si hubiese una reacción grave, el tratamiento sintomático debe comenzar y se debe suspender la administración de infusiones de REMSIMA<sup>®</sup>.

**Hipersensibilidad tardía:** Se han observado reacciones de hipersensibilidad tardía en un número significativo de pacientes. El cuadro clínico incluyó mialgias y/o artralgias con fiebre y/o eritema dentro de los 12 días posteriores al tratamiento. Algunos pacientes también mostraron prurito, edema facial/en manos/labios, disfgia, urticaria, dolor de garganta y/o dolor de cabeza. Estos efectos se han informado como reacciones similares a la enfermedad del suero. Los pacientes deben ser instruidos para que informen al médico todo evento que ocurra en períodos posteriores de tiempo. Si los pacientes reciben tratamiento nuevamente después de un período prolongado de tiempo, deben ser supervisados para detectar signos y síntomas de hipersensibilidad tardía. (Ver Efectos secundarios/Reacciones adversas "Hipersensibilidad tardía").

**Reacciones a la infusión posterior a la readministración de REMSIMA<sup>®</sup>:** en un estudio clínico de psoriasis, una reinducción de 3 dosis de REMSIMA<sup>®</sup> posterior a un período de tiempo sin tratamiento dio lugar a una mayor incidencia de reacciones graves a la infusión durante el régimen de reinducción (ver Eventos adversos) que la observada en los estudios de artritis reumatoide y psoriasis en donde



se llevó a cabo un programa regular de mantenimiento del tratamiento (sin reinducción). En el caso en que el tratamiento de mantenimiento con REMSIMA<sup>®</sup> fue interrumpido, se debería reiniciar la administración de REMSIMA<sup>®</sup> como dosis única seguida por el tratamiento de mantenimiento. En general, se debe considerar cuidadosamente el riesgo-beneficio de la readministración de REMSIMA<sup>®</sup> después de un período de tiempo sin ningún tratamiento, especialmente como un régimen de reinducción administrado en las semanas 0, 2 y 6.

**Infecciones:** El factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. Los datos experimentales muestran que el TNF $\alpha$  es esencial para el manejo de infecciones intracelulares. La experiencia clínica muestra que las defensas del huésped contra las infecciones están comprometidas en algunos pacientes tratados con infliximab.

Se recomienda precaución al considerar el uso de REMSIMA<sup>®</sup> en pacientes con infección crónica o antecedentes de infección recurrente.

Se han informado infecciones oportunistas, incluyendo la tuberculosis, las infecciones virales, las infecciones micóticas sistémicas y otras infecciones tales como sepsis y neumonía en pacientes tratados con infliximab (consultar Efectos secundarios/Reacciones adversas). Para los pacientes que viven o han viajado a regiones en donde las infecciones micóticas sistémicas tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, el riesgo-beneficio del tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup> debería considerarse cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento.

**Tuberculosis:** Se han informado casos de tuberculosis activa en pacientes que recibían infliximab. Se debe observar que en la mayoría de dichos informes, la tuberculosis era extrapulmonar, y se presentaba como una enfermedad local o diseminada.

Se deben evaluar los pacientes para identificar el riesgo de que padezcan tuberculosis, incluyendo la tuberculosis latente, antes de iniciar la administración de REMSIMA<sup>®</sup>. Esta evaluación debe incluir una historia clínica detallada con énfasis en los antecedentes personales de tuberculosis o posibles contactos previos con la tuberculosis o tratamiento previo o actual con inmunosupresores. Se deben realizar exámenes de detección adecuados, tales como la prueba de la tuberculina en piel y radiografía de tórax en todos los pacientes (según la Norma Oficial Mexicana para la Prevención y Control de la Tuberculosis). Los médicos que prescriben deben estar conscientes acerca de la posibilidad de resultados falsos negativos en la prueba de la tuberculina en el caso de pacientes gravemente enfermos o inmunocomprometidos. Los pacientes con manifestaciones clínicas de infección y/o abscesos deben recibir tratamiento por dichas condiciones antes de recibir infliximab.

**Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup> (ver Contraindicaciones).**

Si se detecta tuberculosis latente, se debe administrar el tratamiento para la tuberculosis antes del tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup>, según la Norma Oficial Mexicana para la Prevención y Control de la Tuberculosis. Se debe supervisar estrictamente a los pacientes para detectar infecciones, incluyendo la tuberculosis miliar, durante y después del tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup>.

La supresión del TNF $\alpha$  puede ocultar los síntomas de la infección, tales como la fiebre. Los pacientes bajo tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup> deben supervisarse de cerca para detectar la infección. Si el paciente desarrolla infección grave o sepsis, se debe interrumpir el tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup>. Debido al hecho de que la eliminación de infliximab puede llevar hasta 6 meses, durante este período de tiempo se recomienda una supervisión cercana de los pacientes.

La experiencia de seguridad en pacientes sometidos a cirugía y tratados con REMSIMA<sup>®</sup> es limitada. Si un paciente requiere cirugía mientras está en tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup>, debe supervisarse estrictamente con el fin de detectar infecciones, y se deben llevar a cabo las acciones adecuadas.

Se debe informar a todos los pacientes que consulten a un médico si aparecen signos/síntomas que sugieren tuberculosis (p.ej., tos persistente, pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup>.

**Infecciones fúngicas invasivas:** En pacientes tratados con REMSIMA<sup>®</sup>, se debe sospechar una infección fúngica invasiva tal como aspergilosis, candidiasis, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis si desarrollan una enfermedad sistémica grave, y se debe

consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en una etapa temprana al investigar a estos pacientes.

Las infecciones fúngicas invasivas pueden presentarse como enfermedades diseminadas en lugar de localizadas, y las pruebas de antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con la infección activa. Se debe tener en cuenta un tratamiento antifúngico empírico adecuado al realizar el diagnóstico, teniendo en cuenta tanto el riesgo de infección fúngica grave como los riesgos del tratamiento antifúngico.

Para los pacientes que han vivido o que han viajado a regiones en donde las infecciones fúngicas invasivas tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, los riesgos y beneficios del tratamiento con REMSIMA® deben considerarse cuidadosamente antes del inicio del tratamiento con infliximab.

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

**Administración concomitante de un inhibidor del TNF- $\alpha$  y anakinra:** Se observaron infecciones graves y neutropenia en ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otros agentes antagonistas del TNF- $\alpha$ , etanercept, sin beneficios clínicos adicionales en comparación con etanercept solo. Dada la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia combinada de etanercept y anakinra, una toxicidad similar también podría ser el resultado de la combinación de anakinra y otros agentes antagonistas del TNF- $\alpha$ . Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de infliximab y anakinra.

**Administración concomitante de un inhibidor del TNF- $\alpha$  y abatacept:** En ensayos clínicos, la administración concomitante de agentes anti-TNF y abatacept ha sido asociada con un aumento del riesgo de infecciones, incluyendo las infecciones graves, en comparación con el uso de agentes de bloqueo del TNF solos, sin un aumento del beneficio clínico. Dada la naturaleza de los eventos adversos observados con la combinación de agentes de bloqueo del TNF y el tratamiento de abatacept, no se recomienda la combinación de infliximab y abatacept.

**Cambio entre FARMES biológicos:** Al cambiar de un producto biológico a otro, los pacientes deben seguir siendo supervisados para detectar signos de infección.

**Reacciones hematológicas:** Se han informado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que recibieron antagonistas del TNF, incluyendo a REMSIMA®. Se debe tener precaución con los pacientes tratados con REMSIMA® que tengan una historia clínica actual o anterior de citopenias significativas.

**Vacunas:** No hay datos disponibles acerca de la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o acerca de la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que reciben tratamiento con anti-TNF. Se recomienda no administrar vacunas vivas en forma concomitante. En un subgrupo de pacientes del estudio ASPIRE, una proporción similar de pacientes en cada grupo de tratamiento desarrolló una respuesta efectiva con un aumento de dos veces de las titulaciones a la vacuna neumocócica polivalente, hecho que indica que REMSIMA® no interfiere con la respuesta humoral independiente de células T.

**Autoinmunidad:** La deficiencia relativa del TNF- $\alpha$  causada por el tratamiento anti-TNF- $\alpha$  puede dar lugar al desarrollo de procesos autoinmunes en un subgrupo de pacientes genéticamente susceptibles. Si un paciente desarrolla síntomas que sugieren un síndrome tipo lupus después del tratamiento con REMSIMA® y es positivo por anticuerpos anti-ADN de cadena doble, el tratamiento debe interrumpirse (consultar Efectos secundarios/Reacciones adversas).

**Eventos neurológicos:** El infliximab y otros agentes que inhiben el TNF- $\alpha$  se han asociado en raras ocasiones con neuritis óptica, convulsiones y una nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad demielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple y la enfermedad demielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillian-Barré. (Ver Efectos secundarios/Reacciones adversas). Se recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio en pacientes con inicio reciente o síntomas preexistentes de trastornos demielinizantes. Se debe tener en cuenta la interrupción de REMSIMA® ante el desarrollo de estos trastornos.

**Linfoma:** En ensayos clínicos controlados de todos los agentes de bloqueo del TNF- $\alpha$ , se han observado más casos de linfoma entre los pacientes que reciben un bloqueador de TNF en comparación con los pacientes de control. Durante los estudios clínicos de infliximab en sujetos con artritis reumatoide y enfermedad de Crohn, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, y colitis ulcerativa la incidencia de linfoma en sujetos tratados con infliximab fue mayor que la esperada en la población general, pero el linfoma fue poco frecuente. En el contexto posterior a la comercialización, se han informado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonista de TNF. Hay un mayor riesgo subyacente de linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de larga duración y altamente activa, hecho que complica la estimación del riesgo.

Los pacientes con artritis reumatoide, particularmente con una enfermedad gravemente activa y/o con exposición crónica al tratamiento con inmunosupresores pueden presentar un riesgo mayor (varias veces mayor) en comparación con la población general de desarrollo de linfoma, incluso en ausencia de tratamiento con bloqueadores del TNF. El rol potencial del tratamiento con antagonistas TNF en el desarrollo de neoplasias malignas es desconocido. Los pacientes con antecedentes de neoplasias malignas no han sido incluidos en ningún estudio, o el tratamiento continuó en aquellos pacientes que desarrollaron neoplasias malignas mientras recibían infliximab. Por lo tanto, se debe tener precaución adicional al considerar el tratamiento con infliximab en dichos pacientes.

En un estudio exploratorio que evalúa el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave, se informaron más enfermedades malignas en pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes presentaban antecedentes de consumo de cigarrillos en exceso. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de los pacientes con mayor riesgo de sufrir una enfermedad maligna a causa del consumo excesivo de cigarrillos.

**Enfermedades malignas pediátricas:** Se han informado algunos casos de enfermedades malignas posteriores a la administración, algunas de ellas fatales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) que recibieron un agente anti-TNF (que iniciaron el tratamiento con menos de 18 años de edad), incluyendo a Infliximab, para el tratamiento de Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), Enfermedad de Crohn (EC) u otras condiciones. Aproximadamente la mitad de los informes corresponden al linfoma. Los casos restantes representan una diversidad de enfermedades malignas, incluyendo aquellas que son infrecuentes en niños y adolescentes. La mayoría de los pacientes recibió inmunosupresores en forma concomitante, como por ejemplo, metotrexato, azatioprina o 6-mercaptopurina. El rol del agente anti-TNF en el desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes todavía no es claro. Con el conocimiento actual, no se puede excluir el riesgo de desarrollo de linfomas u otras enfermedades malignas en pacientes tratados con un agente anti-TNF. Se debe tener precaución al considerar este tratamiento en pacientes con antecedentes de enfermedades malignas o al considerar si se continúa el tratamiento en pacientes que desarrollan una enfermedad maligna.

**Linfoma hepatoesplénico de células T:** En raras ocasiones se han informado casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con antagonistas TNF, incluyendo REMSIMA<sup>®</sup>, en un contexto posterior a la comercialización. Este tipo infrecuente de linfoma tiene un resultado natural, bastante agresivo y, en general, fatal. Todos estos pacientes habían recibido previamente azatioprina o 6-mercaptopurina en forma concomitante, con REMSIMA<sup>®</sup>. No se han identificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes que estén recibiendo REMSIMA<sup>®</sup> como monoterapia. La relación causal entre el linfoma hepatoesplénico de células T y el tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup> aún no es clara.

**Leucemia:** Se han informado casos posteriores a la comercialización de leucemia aguda y crónica con el uso de agentes anti-TNF para el tratamiento de artritis reumatoide y otras indicaciones. Incluso en ausencia del agente anti-TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden tener un riesgo mayor (2 veces mayor) que la población general de desarrollo de leucemia.

**Insuficiencia cardíaca:** REMSIMA<sup>®</sup> debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II de la NYHA) (consultar Contraindicaciones y Efectos secundarios/Reacciones adversas). Se debe controlar de cerca a los pacientes y se debe interrumpir el uso de REMSIMA<sup>®</sup> en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o agravados de insuficiencia cardíaca.

**Eventos hepatobiliares:** Se han observado casos muy infrecuentes de ictericia y hepatitis no infecciosa, algunos de ellos con características de hepatitis autoinmune, en el período posterior a la

comercialización de REMSIMA®. Se han producido casos aislados de insuficiencia hepática, cuyo resultado fue el trasplante hepático o la muerte. No se ha establecido una relación causal entre REMSIMA® y estos eventos. Los pacientes con signos o síntomas de insuficiencia hepática deben evaluarse para detectar lesiones hepáticas. Si hay o parece haber ictericia y/o elevación de la alanina aminotransferasa (ALT)  $\geq 5$  veces sobre el límite normal, se debe interrumpir la administración de REMSIMA® y se debe llevar a cabo una investigación minuciosa de la anomalía.

**Reactivación de la hepatitis B (HBV):** se produjo la reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibían un antagonista de TNF que incluía infliximab, que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos han sido fatales.

Se les debe realizar la prueba de infección por HBV a los pacientes antes de iniciar el tratamiento con REMSIMA®. Se recomienda que los pacientes que obtengan resultados positivos de infección de HBV acudan a una consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Los portadores de HBV que requieran tratamiento con infliximab deben controlarse de cerca para detectar los signos y síntomas de infección activa de HBV a lo largo del tratamiento y durante varios meses después de que termine el tratamiento. No hay disponibilidad de datos adecuados acerca del tratamiento de pacientes que son portadores de HBV con tratamiento antiviral junto con tratamiento con antagonistas de TNF para evitar la reactivación del HBV. En pacientes que desarrollan reactivación del HBV, se debe interrumpir la administración de REMSIMA® y se debe iniciar un tratamiento antiviral efectivo con tratamiento de apoyo adecuado.

**Reacciones hematológicas:** Se han informado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que reciben antagonistas del TNF, incluyendo infliximab. Se les aconseja a todos los pacientes solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas que sugieren discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, moretones, sangrado, palidez). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con REMSIMA® en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

**Otros:** Existe una experiencia limitada en la seguridad del tratamiento con infliximab en pacientes que han sido sometidos a procedimientos quirúrgicos, incluyendo la artroplastia. La extensa vida media de infliximab debe tenerse en cuenta si se planifica un procedimiento quirúrgico. Un paciente que requiere cirugía mientras está bajo tratamiento con REMSIMA® debe controlarse de cerca para detectar infecciones, y se deben llevar a cabo las acciones adecuadas.

La ausencia de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibrótica establecida que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay evidencias de que infliximab empeore o provoque estenosis fibrosa.

Remsima puede tener una influencia menor en la capacidad de conducir y utilizar máquinas; sin embargo, si el paciente desarrolla fatiga no se recomienda que lleve a cabo dichas actividades. Pueden producirse mareos después de la administración de REMSIMA®.

#### **Uso pediátrico:**

**Infecciones:** En estudios clínicos, se han informado infecciones en una mayor proporción de pacientes pediátricos en comparación con los pacientes adultos.

**Vacunas:** Se recomienda que los pacientes pediátricos tengan actualizadas todas las vacunas de conformidad con las pautas de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento con REMSIMA®.

**Enfermedades malignas y trastornos linfoproliferativos:** Se han informado casos de enfermedades malignas, algunas fatales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas de TNF (inicio del tratamiento  $\leq 18$  años de edad), incluyendo infliximab en el entorno posterior a la comercialización. Aproximadamente la mitad de los casos eran linfomas. Los otros casos representaban una variedad de distintas enfermedades malignas e incluían enfermedades malignas infrecuentes generalmente asociadas con la inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de enfermedades malignas en niños y adolescentes tratados con antagonistas de TNF.

Todos los pacientes con colitis ulcerativa que presentan un riesgo elevado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerativa de larga evolución o colangitis esclerosante

primaria), o que han presentado historia previa de displasia o carcinoma de colon deberán someterse a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes de la terapia y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. Con los datos actuales se desconoce si el tratamiento con infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon (ver Reacciones Secundarias y Adversas).

La seguridad y eficacia de Infliximab en pacientes con Artritis Reumatoide Juvenil no se ha establecido.

#### **Uso geriátrico:**

La incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con infliximab de 65 años de edad y fue mayor que en pacientes menores de 65 años de edad. Algunos de ellos tuvieron un desenlace fatal. Se debe prestar particular atención al riesgo de infección al tratar a pacientes de edad avanzada.

### **8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

Se desconoce si REMSIMA<sup>®</sup> puede causar un daño fetal o afectar la capacidad reproductiva. REMSIMA<sup>®</sup> se puede administrar a una mujer embarazada solo si es absolutamente necesario. Las mujeres en riesgo de quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo adecuado durante y hasta 6 meses después del tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup>.

Se desconoce si infliximab se libera en la leche humana o si se absorbe después de que el bebé ingiere la leche. Debido al hecho de que las inmunoglobulinas son eliminadas en la leche humana, y debido a las potenciales reacciones adversas graves en los bebés de madres lactantes tratadas con infliximab, se debe tomar la decisión entre interrumpir la lactancia e interrumpir el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

### **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

Durante los estudios clínicos, se expuso a 302 pacientes con artritis reumatoide y 125 pacientes con espondilitis anquilosante a REMSIMA<sup>®</sup>. El perfil de seguridad de REMSIMA<sup>®</sup> observado en estos estudios clínicos fue consistente con aquel informado para el producto de referencia.

En los ensayos clínicos anteriores con el producto de referencia, la reacción adversa al medicamento (RAM) con más frecuencia fue la infección en las vías respiratorias superiores, observada en el 25.3% de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 16.5% de los pacientes del grupo control.

Las RAM más graves asociadas con el uso de infliximab incluyen la reactivación de HBV, CHF, infecciones graves (que incluyen sepsis, infecciones oportunistas y TB), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad tardía), reacciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico/síndrome tipo lupus, trastorno desmielinizante, eventos de hepatobiliares, linfoma, HSTCL, leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción similar a sarcoidosis, absesos intestinales o perianales (en la enfermedad de Crohn y reacciones graves a las infusiones (ver Precauciones Generales).

La tabla 10 enumera las reacciones adversas basadas en los estudios clínicos, algunas con un resultado fatal, informadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización del producto de referencia.

Dentro de las clases del sistema de órganos, se enumeran reacciones adversas bajo títulos frecuentes utilizando las siguientes categorías: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); no frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); poco frecuente ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy poco frecuente ( $< 1/10,000$ ), desconocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Debido a que se informan eventos posteriores a la comercialización en forma voluntaria de una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia. Por lo tanto, la frecuencia de estas reacciones adversas se categoriza como "desconocidas".

**Tabla 10 Reacciones adversas en estudios clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización \*\***

<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Muy frecuentes	Infección vírica (p. ej., influenza, infección por herpesvirus)
Frecuentes	Infecciones bacterianas (p. ej., septicemia, celulitis, abscesos)
No frecuentes	Tuberculosis, infecciones fúngicas (p. ej., candidiasis)
Poco frecuentes	Meningitis, infecciones oportunistas (tales como infecciones fúngicas invasivas [neumocistosis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococcosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterias atípicas, listeriosis, salmonelosis] e infecciones víricas [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B
Frecuencia no conocida	Infección postvacunal (tras la exposición a infliximab en el útero)*.
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</i>	
Poco frecuentes	Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino.
Desconocidas	Linfoma de células T hepatosplénico (principalmente en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), carcinoma de células de Merkel.
<i>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</i>	
Frecuentes	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía,
No frecuentes	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis
Poco frecuentes	Agranulocitosis (incluyendo lactantes expuestos a infliximab en el útero), púrpura trombótica trombocitopénica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	
Frecuentes	Síntoma alérgico respiratorio
No frecuentes	Reacciones anafilácticas, síndromes pseudolúpicos, enfermedad del suero o reacción similar a la enfermedad del suero
Poco frecuentes	Reacción anafiláctica, vasculitis, reacción similar a sarcoidosis
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes	Depresión, insomnio
No frecuentes	Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo
Poco frecuentes	Apatía
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes:	Vértigo, mareos, hipoestesia, parestesia
No frecuentes	Crisis convulsivas, neuropatía
Poco frecuentes	Mielitis transversa, trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad tipo esclerosis múltiples y neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (como el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal)
<i>Trastornos oculares</i>	
Frecuentes	Conjuntivitis
No frecuentes	Queratitis, edema periorbital, orzuelo.
Poco frecuentes	Endoftalmitis
Desconocidas	Pérdida visual transitoria que tiene lugar durante o dentro de las dos horas de la infusión
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Frecuentes	Taquicardia, palpitaciones
No frecuentes	Fallo cardíaco (nueva aparición o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia
Poco frecuentes	Cianosis, derrame pericárdico
Desconocidas	Isquemia de miocardio/infarto del miocardio.

<i>Trastornos vasculares</i>	
Frecuentes	Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, enrojecimiento facial.
No frecuentes	Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma
Poco frecuentes	Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasmo
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Muy frecuentes	Infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis
Frecuentes	Infección de las vías respiratorias inferiores (p. ej., bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis
No frecuentes	Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural
Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes:	Dolor abdominal, náuseas
Frecuentes:	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, constipación
No frecuentes:	Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Frecuentes	Función hepática anormal, incremento en las transaminasas
No frecuentes	Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis
Poco frecuentes	Hepatitis autoinmune, ictericia
Desconocidas	Fallo hepático
<i>Trastornos cutáneos y subcutáneos</i>	
Frecuentes	Nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis, que incluye psoriasis pustular (principalmente las palmas y las plantas de los pies), urticaria, rash, prurito, hiperhidrosis, sequedad cutánea, dermatitis fúngica, eczema, alopecia.
No frecuentes	Erupción vesicular, onicomycosis, seborrea, rosácea, papiloma cutáneo, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel
Poco frecuentes	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, furunculosis
Frecuencia no conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	
Comunes	Artralgia, mialgia, dolor de espalda
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Frecuentes	Infección de las vías urinarias
No frecuentes	Pielonefritis
<i>Trastornos del sistema reproductivo y del seno</i>	
No comunes	Vaginitis
<i>Trastornos generales y en el sitio de administración</i>	
Muy frecuentes	Reacción relacionada con la infusión, dolor
Frecuentes	Dolor de pecho, fatiga, fiebre, reacción en el sitio de la inyección, escalofríos, edema
No frecuentes	Alteraciones de la cicatrización
Poco frecuentes	Lesión granulomatosa
<i>Exploraciones complementarias</i>	
No frecuentes	Autoanticuerpos positivos
Poco frecuentes	Alteraciones del complemento

\* incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG)

\*\* Estos eventos adversos deben considerarse dado que se han reportado con el medicamento de referencia.

**Informes posteriores a la comercialización** En los informes espontáneos posteriores a la comercialización, las infecciones son los eventos adversos más comunes. Algunos de los casos han resultado en mortalidad. Los casos de tuberculosis, a veces fatales, que incluyen la tuberculosis miliar y la tuberculosis en ubicaciones extrapulmonares (ver Condiciones generales), infecciones por protozoos, y otras infecciones oportunistas, tales como micobacterias atípicas y neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP), histoplasmosis, coccidioidomicosis, aspergilosis, listeriosis y candidiasis se han informado con poca frecuencia (< 1/1,000) o con muy poca frecuencia (< 1/10,000). Además, los trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central (tales como la esclerosis múltiple y la neuritis óptica), los trastornos desmielinizantes periféricos (tales como el síndrome de Guillain-Barré, la polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica y la neuropatía motora multifocal), las neuropatías, parestesias, prurito, anemia hemolítica, púrpura idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, agranulocitosis, daño hepatocelular, reacción de la hepatitis B, ictericia, hepatitis autoinmune, insuficiencia hepática, pancreatitis, reacción anafiláctica y neumonitis intersticial/fibrosis, vasculitis, psoriasis, que incluye aquella de aparición temprana y pustular (principalmente palmar/plantar), derrame pericárdico y linfoma hepatoesplénico de células T, se han informado con poca frecuencia (< 1/1,000) o con muy poca frecuencia (< 1/10,000). Algunos casos, extremadamente poco frecuentes, de pérdida transitoria de la visión e isquemia de miocardio/infarto de miocardio también se han informado como que tienen lugar en las primeras 2 horas durante la infusión con REMSIMA®.

**Reacciones relacionadas con la infusión:** En los ensayos clínicos, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todo evento adverso que se produzca durante la infusión o durante 1 hora tras la infusión. En los estudios clínicos, 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. Aproximadamente 3% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a reacciones a la infusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin tratamiento médico.

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 un total 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.

**Reacciones relacionadas con la infusión después de administrar nuevamente REMSIMA®:** En los estudios clínicos de artritis reumatoide y psoriasis, volver a administrar REMSIMA® después de un período de tiempo sin tratamiento resultó en una incidencia mayor de reacciones relacionadas con la infusión, en comparación con la terapia de mantenimiento regular.

En un estudio clínico en pacientes con psoriasis moderada a grave, diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento de mantenimiento a largo plazo en comparación con el tratamiento de revisión con un régimen de inducción de REMSIMA® (máximo de 4 infusiones en las semanas 0, 2, 6 y 14), 4% (8/219) de los pacientes en el brazo de tratamiento de revisión mostraron reacciones graves relacionadas con la infusión en comparación con <1% (1/222) de los pacientes en tratamiento de mantenimiento. Los pacientes incluidos en este ensayo no recibieron ningún inmunosupresor concomitante. En este estudio, la mayoría de las reacciones graves relacionadas con la infusión tuvieron lugar durante la segunda infusión en la semana 2. Los síntomas incluyeron, entre otros, disnea, urticaria, edema facial y baja presión arterial. En todos los casos, el tratamiento con REMSIMA® se detuvo y/o se indicó otro tratamiento, con la resolución completa de los signos y síntomas presentados.

**Hipersensibilidad tardía:** En un estudio clínico de 41 pacientes que recibieron tratamiento por segunda vez con infliximab después de 2-4 años, 10 pacientes informaron efectos no deseados, que



se manifestaron 3-12 días tras la infusión. En 6 de esos pacientes, los efectos se consideraron graves. Los signos y síntomas incluyeron mialgias y/o artralgiás, con fiebre y/o exantema. Algunos pacientes también experimentaron prurito, edema facial/en las manos/labios, disfagia, urticaria, dolor en la faringe y/o dolor de cabeza. Los datos clínicos no son adecuados para determinar si la aparición de estas reacciones se debe a las diferentes formulaciones que se administraron desde el inicio a estos pacientes en este ensayo. En todos los casos, los signos y síntomas de los pacientes mejoraron sustancialmente o se resolvieron con tratamiento. Existen datos insuficientes sobre la incidencia de estos eventos tras intervalos de 1 a 2 años libres de medicamento pero los datos limitados de los estudios clínicos sugieren un mayor riesgo de hipersensibilidad tardía con un mayor intervalo sin infliximab.

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:** En los estudios clínicos que comparan REMSIMA® con el producto de referencia, la cantidad de pacientes que desarrollaron anticuerpos a infliximab fue similar en ambos grupos de tratamiento en cada momento del estudio. En el estudio con pacientes con espondilitis anquilosante, se detectaron anticuerpos a infliximab en 32 pacientes (25.0%) en el grupo de REMSIMA®, en comparación con 25 pacientes (20.5%) en el grupo de referencia en la semana 30 de tratamiento. En la semana 54, 25 pacientes (19.5%) del grupo de REMSIMA® mostraron anticuerpos a infliximab comparado con 28 pacientes (23.0%) del grupo de referencia. En el estudio con pacientes con artritis reumatoide, se detectaron anticuerpos a infliximab en 123 pacientes (40.7%) en el grupo de REMSIMA®, en comparación con 119 pacientes (39.7%) en el grupo de referencia en la semana 30 de tratamiento. En la semana 54, 123 pacientes (40.7%) de los pacientes del grupo de REMSIMA® mostraron anticuerpos a infliximab comparado con 107 pacientes (35.7%) del grupo de referencia. Los análisis de influencia de los anticuerpos antidrogas en la depuración de infliximab y de la eficacia en los pacientes con espondilitis anquilosante y artritis reumatoide demostraron efectos comparables entre REMSIMA® y el producto de referencia.

La comparación de estos datos de inmunogenicidad con los datos históricos descritos para el producto de referencia está limitada debido a diferencias en los métodos utilizados.

En estudios anteriores sobre el producto de referencia se ha informado que era más probable que los pacientes que desarrollaron anticuerpos a infliximab desarrollasen (aproximadamente 2-3 veces) reacciones relacionadas con la infusión. El uso de agentes inmunosupresores concomitantes pareció reducir la frecuencia de las reacciones relacionadas con la infusión.

En los estudios clínicos anteriores que utilizan dosis únicas y múltiples del producto de referencia, que varían desde 1 a 20 mg/kg, se detectaron anticuerpos frente a infliximab en el 14% de los pacientes con tratamiento inmunosupresor, y en 24% de los pacientes sin tratamiento inmunosupresor. En pacientes con artritis reumatoide que recibieron los regímenes de dosis de tratamiento repetidos recomendados con metotrexato, 8% de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a infliximab. En pacientes con artritis psoriática que recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, se observaron en general anticuerpos en 15% de los pacientes (los anticuerpos se observaron en 4% de pacientes que recibieron metotrexato y en 26% de los pacientes que no recibieron metotrexato en el inicio). Algunos pacientes que desarrollaron altas titulaciones de anticuerpos frente a infliximab demostraron eficacia reducida. En pacientes con psoriasis tratados con infliximab como un régimen de mantenimiento en ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente 28% desarrollaron anticuerpos frente a infliximab. 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.

**Infecciones:** La tuberculosis, las infecciones bacterianas, incluyendo sepsis y neumonía, infecciones fúngicas invasivas, virales y otras infecciones oportunistas se han observado en pacientes que recibieron infliximab. Algunas de estas infecciones han sido fatales; las infecciones oportunistas informadas con mayor frecuencia con un índice de mortalidad de >5% incluyen la neumocistosis, la candidiasis, la listeriosis y la aspergilosis.

En estudios clínicos, 36% de pacientes tratados con infliximab fueron tratados por infecciones en comparación con el 25% de pacientes tratados con placebo.

En estudios clínicos de artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves que incluyen neumonía fue superior en pacientes tratados con infliximab más metotrexato, en comparación con metotrexato solo especialmente a dosis de 6 mg/kg o más. (Ver Precauciones generales). En los informes espontáneos posteriores a la comercialización, las infecciones son el evento adverso más común. Algunos casos han tenido resultados fatales. Casi el 50% de las muertes informadas han estado asociadas con las infecciones. Se han informado casos de tuberculosis, a veces fatales, incluso tuberculosis miliar y tuberculosis con ubicación extrapulmonar.

**Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos:** En estudios clínicos con infliximab en los que se trató a 5,780 pacientes, que representan 5,494 años-paciente, se detectaron 5 casos de linfoma y 26 casos de enfermedades malignas que no eran linfoma; y 1 enfermedad maligna que no era linfoma en 1,600 pacientes tratados con placebo, que representan 941 años-paciente.

En el seguimiento de seguridad a largo plazo de estudios clínicos con infliximab de hasta 5 años, que representan 6,234 años-paciente (3,210 pacientes), se informaron 5 casos de linfoma y 38 casos de enfermedades malignas que no eran linfoma.

Asimismo, se informaron casos de enfermedades malignas, incluido linfoma en el contexto posterior a la comercialización de infliximab.

En un estudio clínico exploratorio que involucró pacientes con EPOC moderado a grave que eran en el momento fumadores o ex fumadores, 157 pacientes adultos fueron tratados con infliximab en dosis similares a aquellas utilizadas en la artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron enfermedades malignas, incluyendo 1 linfoma. La duración media del seguimiento fue 0.8 años (incidencia 5.7% [IC 95%, 2.65% - 10.6%]. Hubo una enfermedad maligna informada entre los 77 pacientes de control (duración media del seguimiento 0.8 años, incidencia 1.3% [IC 95%, 0.03% - 7.0%]). La mayoría de las enfermedades malignas se desarrollaron en los pulmones o en la 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 Generales).

Además, se han notificado en la fase de postcomercialización casos raros de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con infliximab que en su gran mayoría ocurrieron en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, y la mayor parte fueron adolescentes o adultos jóvenes (ver Precauciones Generales).

**Insuficiencia cardíaca:** En un estudio de fase 2, que evaluó REMSIMA<sup>®</sup> en la insuficiencia cardíaca congestiva moderada a grave, se detectó una mayor incidencia de mortalidad debido al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con REMSIMA<sup>®</sup>, especialmente en aquellos que recibieron la dosis de 10 mg/kg. Hubo informes posteriores a la comercialización de empeoramientos de insuficiencia cardíaca y sin factores precipitantes identificables. También hubo informes poco frecuentes de insuficiencia cardíaca de reciente aparición, en pacientes sin enfermedades cardiovasculares preexistentes. Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años.

**Anticuerpos antinucleares (ANA)/anticuerpos contra ADN de doble cadena (anti-ADNdc):** En los ensayos clínicos, aproximadamente 52% (de 1261) de los pacientes tratados con infliximab con ANA negativo en el comienzo desarrollaron ANA positivo durante el estudio, (en comparación con aproximadamente 19% de 129 pacientes tratados con placebo). Se desarrolló anti-ADNdc en aproximadamente 17% de los pacientes tratados con infliximab (en comparación con 0% de los 162 pacientes tratados con placebo). En la última evaluación, el 57% de los pacientes tratados con infliximab (57%) permanecían positivos para los anticuerpos anti-ADN de doble cadena. Los signos clínicos asociados con el síndrome tipo lupus fueron informados con poca frecuencia. La normalización de las titulaciones de anti-ADNdc se observó tras detener el tratamiento con infliximab.

**Eventos hepatobiliares:** En el período posterior a la comercialización, tuvieron lugar casos muy poco frecuentes de ictericia y hepatitis, incluso hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron REMSIMA<sup>®</sup> (ver Precauciones generales). No se estableció una relación causal entre REMSIMA<sup>®</sup> y estos eventos. En estudios clínicos, se observaron aumentos de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en pacientes que recibieron REMSIMA<sup>®</sup> sin progresión a lesión hepática grave. Se observaron aumentos de las aminotransferasas (ALT más comúnmente que AST)

en una mayor proporción de pacientes que recibieron REMSIMA® que en los controles, tanto cuando se utilizó REMSIMA® como monoterapia como cuando se usó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las anomalías de aminotransferasas fueron transitorias; sin embargo, una pequeña cantidad de pacientes experimentó enfermedades más prolongadas. En general, en pacientes que desarrollaron incrementos en ALT y AST, fueron asintomáticos y disminuyeron o se solucionaron con ya sea la continuación o discontinuación de REMSIMA®, o la modificación de los medicamentos concomitantes.

**Experiencia posterior a la comercialización:** Debido al hecho de que se informan los siguientes eventos en forma voluntaria a partir de un tamaño de muestra incierto, no siempre es posible estimar la frecuencia de manera confiable o establecer una relación causal con la exposición a REMSIMA®. Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han notificado casos muy raros de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron infliximab. Los eventos adversos más comúnmente informados en la experiencia posterior a la comercialización en niños fueron las infecciones (algunas fatales), incluyendo las infecciones oportunistas y la tuberculosis, las reacciones a la infusión y de hipersensibilidad. Los eventos adversos graves espontáneos durante la experiencia posterior a la comercialización con REMSIMA® en la población pediátrica han incluido enfermedades malignas, anomalías transitorias de las transaminasas hepáticas, síndrome tipo lupus y autoanticuerpos positivos (ver Precauciones Generales; Linfoma).

**Tabla 11. Proporción de pacientes con aumento de la actividad de ALT en ensayos clínicos**

Indicación	Número de pacientes <sup>3</sup>		Mediana de seguimiento (semanas) <sup>4</sup>		≥3 x LSN		≥5 x LSN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	infliximab
Artritis reumatoide <sup>1</sup>	375	1087	58.1	58.3	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
Enfermedad de Crohn <sup>2</sup>	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 ulcerativa	242	482	30.1	30.8	1.2 %	2.5%	0.4%	0.6%
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 %

<sup>1</sup> Los pacientes placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes infliximab recibieron tanto infliximab como metotrexato.

<sup>2</sup> 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 a 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 placebo de infliximab.

<sup>3</sup> Número de pacientes evaluados para ALT.

<sup>4</sup> La mediana de seguimiento está basada en los pacientes tratados.

## **Población pediátrica**

### **Pacientes con artritis reumatoide juvenil**

Se estudió infliximab en un ensayo clínico con 120 pacientes (intervalo de edad: 4-17 años) con artritis reumatoide 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 reumatoide 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 infliximab, 4 de un total de 60 pacientes presentaron reacciones graves a la infusión y 3 pacientes notificaron una posible reacción anafiláctica (2 de ellas figuraron entre las reacciones graves a la infusión). En el grupo de 6 mg/kg, 2 de un total de 57 pacientes presentaron reacción grave a la infusión, uno de los cuales presentó una posible reacción anafiláctica (ver Precauciones Generales).

**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 Generales).

#### **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 sección 5.1) 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 notificaron en 3 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y en 4 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. Las infecciones notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección grave notificada más frecuentemente fue el absceso. Se notificaron tres casos de neumonía (1 grave) y 2 casos de herpes zoster (ninguno fue grave).

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

Las reacciones adversas graves y espontáneas de la fase de postcomercialización con infliximab en la población pediátrica han incluido neoplasias, incluidos linfomas de células T hepatoesplénicas, alteraciones pasajeras en las enzimas hepáticas, síndromes pseudolúpicos y positividad a anticuerpos (ver Precauciones Generales y Reacciones Secundarias y Adversas).

### **10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**

Se ha demostrado que la formación de anticuerpos contra infliximab se reduce cuando se administra REMSIMA® en forma concomitante con metotrexato y otros inmunomoduladores. No hay mayor información disponible acerca de otros efectos relacionados con medicamentos inmunosupresores en la farmacocinética de infliximab.

No se recomienda el uso concomitante de REMSIMA® con anakinra o abatacept (ver Precauciones generales).

Se recomienda no administrar vacunas vivas en forma concomitante con REMSIMA®.

### **11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO**

No se han informado hasta el momento.

## 12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

El infliximab solamente afecta al TNF $\alpha$  humano y del chimpancé; por lo tanto, los datos sobre la seguridad preclínica son limitados. En estudios de toxicidad reproductiva llevados a cabo en ratones, no hay indicación de daño de la función reproductora, toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad. No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de infliximab. Los estudios en ratones con deficiencia de TNF $\alpha$  han demostrado que no hay un aumento en la formación de tumores.

## 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

REMSIMA<sup>®</sup> es para administración intravenosa. REMSIMA<sup>®</sup> se debe administrar bajo la supervisión de un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis.

El tiempo de infusión recomendado es de 2 horas, pero se puede reducir después de la segunda infusión a 1 hora, si en las dos anteriores no hubo reacciones a la infusión. Todos los pacientes tratados con REMSIMA<sup>®</sup> deben mantenerse en observación durante 1-2 horas después de la infusión. Se debe administrar en un lugar donde haya disponibilidad de equipos de resucitación cardiopulmonar, medicamentos, tales como adrenalina, antihistamínicos y corticoides. La velocidad de infusión se puede reducir con el fin de reducir el riesgo de reacciones a la infusión. Se debe medicar a los pacientes previamente, por ejemplo, con antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol para reducir el riesgo de que presenten reacciones relacionadas con la infusión (ver Precauciones generales). Durante el tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup>, se pueden optimizar otros tratamientos concomitantes, por ejemplo, corticoides o inmunosupresores.

En pacientes adultos cuidadosamente seleccionados que han tolerado al menos 3 infusiones iniciales de 2 horas de REMSIMA<sup>®</sup> (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se debe considerar la administración de infusiones posteriores en un período no menor a 1 hora. Si se produce una reacción a la infusión en asociación con una infusión reducida, se puede considerar una velocidad de infusión más lenta para futuras infusiones en caso de que continúe el tratamiento. No se han estudiado infusiones reducidas a dosis > 6 mg/kg.

**Artritis reumatoide:** La dosis inicial recomendada es de 3 mg/kg por infusión intravenosa dentro de un período de 2 horas seguida por infusiones adicionales de 3 mg/kg 2 y 6 semanas después de la primera infusión y luego cada 8 semanas. Después de 22 semanas de tratamiento, sin una respuesta óptima, la dosis se puede aumentar a 10 mg/kg cada 8 semanas o 3 mg/kg cada 4 semanas. REMSIMA<sup>®</sup> debe utilizarse en combinación con metotrexato.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente tiene una respuesta inadecuada o pierde la respuesta después de este período, se debe considerar aumentar la dosis por etapas de aproximadamente 1.5 mg/kg hasta un máximo de 7.5 mg/kg cada 8 semanas. En forma alternativa, puede considerarse la administración de 3 mg/kg con tanta frecuencia como cada 4 semanas. Si se alcanza la respuesta adecuada, los pacientes deben seguir recibiendo la dosis o frecuencia de dosis seleccionada. La terapia continua debe reconsiderarse cuidadosamente en pacientes que no presenten evidencia de beneficios terapéuticos dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento o luego del ajuste de la dosis.

**Enfermedad de Crohn activa, de moderada a severa en adultos:** Para un control óptimo de los síntomas a largo plazo, se deben administrar por vía intravenosa 5 mg/Kg en un período de 2 horas como régimen de inducción en las semanas 0, 2 y 6 seguido de un régimen de mantenimiento de 5 mg/Kg cada 8 semanas. En los pacientes que presenten respuesta incompleta durante el tratamiento de mantenimiento, se puede considerar el ajustar la dosis hasta 10 mg/Kg.

Alternativamente, una infusión intravenosa inicial de 5 mg/Kg administrada en un período de 2 horas se puede seguir de infusiones repetidas de 5 mg/Kg si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer; no obstante, los datos de seguridad son insuficientes y los datos de eficacia son limitados para intervalos de dosis más allá de 16 semanas.

**Enfermedad de Crohn pediátrica:** Se deben administrar 5 mg/kg en infusión intravenosa, seguida por administraciones adicionales de 5 mg/kg en las semanas 2 y 6 después de la primera infusión, posteriormente cada 8 semanas. Para pacientes que han tenido respuesta incompleta, se puede considerar el ajuste de la dosis hasta 10 mg/kg. REMSIMA® debe ser administrado concomitantemente con inmunomoduladores incluyendo 6-mercaptopurina (6-MP), azatioprina (AZA) y metotrexato (MTX).

**Enfermedad de Crohn activa, fistulizante en adultos:** En pacientes con enfermedad fistulizante, se recomienda una dosis inicial de 5 mg/Kg en infusión intravenosa en un periodo de 2 horas y debe continuarse con una dosis adicional de 5 mg/Kg a las 2 y 6 semanas de la primera infusión. Si un paciente no responde después de 3 dosis, no debe darse un tratamiento adicional con Infiximab.

Las estrategias para continuar el tratamiento son:

1. Infusiones adicionales de 5 mg/Kg cada 8 semanas o
2. Readministración si los signos y síntomas de la enfermedad recurren, seguida por infusiones de 5 mg/Kg cada 8 semanas (Vea Readministración y PRECAUCIONES).

En la enfermedad de Crohn, la experiencia con la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad recurren es limitada y faltan datos comparativos del riesgo/beneficio de las estrategias alternativas para continuar el tratamiento.

**Colitis ulcerativa:** La dosis inicial recomendada es de 5 mg/kg administrados en infusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera, y posteriormente cada 8 semanas. En algunos pacientes se puede considerar el ajuste de la dosis hasta 10 mg/Kg para mantener la respuesta y remisión clínica.

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

**Espondilitis anquilosante:** La dosis inicial recomendada es de 5 mg/kg por infusión intravenosa dentro de un periodo de 2 horas seguida por infusiones adicionales de 5 mg/kg 2 y 6 semanas después de la primera infusión y luego cada 6-8 semanas. Si un paciente no responde después de 6 semanas (es decir, después de 2 dosis), no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

**Artritis psoriásica y psoriasis:** La dosis inicial recomendada es de 5 mg/kg por infusión intravenosa dentro de un periodo de 2 horas seguida por infusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y luego cada 8 semanas. Si un paciente no presenta respuesta después de 14 semanas (es decir, después de 4 dosis), no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

### **Readministración**

**Readministración para artritis reumatoide y enfermedad de Crohn:** Si los signos y síntomas de la enfermedad son recurrentes, se puede readministrar REMSIMA® dentro de las 16 semanas posteriores a la última infusión. La readministración posterior de REMSIMA® con un intervalo de 2 a 4 años libre de medicamentos ha sido asociada con reacciones de hipersensibilidad tardía (ver Precauciones generales y Efectos secundarios/Reacciones adversas). Después de un intervalo de 16 semanas a 2 años libre de medicamentos, el riesgo de hipersensibilidad tardía es desconocido; por lo tanto, no se recomienda la administración después de un intervalo de 16 semanas libre de medicamentos. Esto es aplicable tanto para los pacientes con artritis reumatoide como para los pacientes con enfermedad de Crohn.

**Readministración en colitis ulcerativa:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas (ver Precauciones Generales y Reacciones Secundarias y Adversas).

**Readministración en espondilitis anquilosante:** Hasta el momento no hay disponibilidad de datos que respalden una readministración que no sea cada 6 u 8 semanas (ver Precauciones Generales y Reacciones Secundarias y Adversas).

**Readministración en artritis psoriásica:** No se han establecido datos acerca de la seguridad y eficacia que respalden una readministración que no sea cada 8 semanas (ver Precauciones Generales y Reacciones Secundarias y Adversas).

**Readministración en psoriasis:** La experiencia de un tratamiento intermitente con REMSIMA® en la psoriasis, después de un período de tiempo de 20 semanas sin tratamiento, sugiere una reducción en la eficacia y una mayor incidencia de reacciones a la infusión en comparación con la pauta de dosificación aprobada (ver Precauciones Generales y Reacciones Secundarias y Adversas).

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

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

**Uso geriátrico: Pacientes de edad avanzada (≥65 años):**

No se han realizado estudios específicos de REMSIMA® en pacientes de edad avanzada. No se observaron diferencias importantes relacionadas con la edad en la depuración o el volumen de distribución en estudios clínicos. No se requiere un ajuste de la dosis (ver Farmacocinética y Farmacodinamia).

**Insuficiencia de la función renal y/o hepática:** REMSIMA® no se ha estudiado en esta población de pacientes. No se pueden realizar recomendaciones de dosis.

**Uso pediátrico:**

**Psoriasis, artritis reumatoide juvenil, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante:** No se han establecido la seguridad y eficacia de REMSIMA® en niños y adolescentes de menos de 18 años con las indicaciones de psoriasis, artritis reumatoide juvenil, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Los datos disponibles actualmente se describen en la sección Farmacocinética y Farmacodinamia, pero no se puede hacer una recomendación sobre una posología.

**Preparación e indicaciones de administración:** Calcular la dosis y el número de frascos ampola necesarios de REMSIMA®. Cada frasco ampola de REMSIMA® contiene 100 mg de infliximab. Una vez reconstituido, es necesario calcular el volumen total de la solución.

Reconstituir cada frasco ampola de REMSIMA® con 10 mL de agua estéril para uso inyectable, utilizando una jeringa con aguja calibre 21G (0.8 mm) o menor. Una vez reconstituido, cada ml de solución contiene 10 mg de infliximab. Retirar la cubierta del frasco ampola y limpiar la superficie con un hisopo empapado en alcohol etílico al 70%. Insertar la aguja de la jeringa en el frasco ampola a través del centro marcado y verter el agua estéril para uso inyectable en la pared del frasco ampola. Mezclar la solución moviendo suavemente el frasco ampola con el fin de disolver el polvo liofilizado. NO AGITAR, evitar una agitación prolongada o vigorosa. No es raro observar la formación de espuma después de la reconstitución. Dejar que la solución en el frasco sobre una superficie durante 5 minutos hasta que desaparezca la espuma. La solución debe ser levemente amarilla y opalescente. La solución debe presentar algunas partículas translúcidas finas, dado que infliximab es una proteína. No utilizar si hay partículas opacas, decoloración o partículas extrañas.

Diluir el volumen total de la dosis de solución de REMSIMA® reconstituida en 250 mL de solución de cloruro de sodio al 0.9% (botella de vidrio o bolsa) para infusión. Esto se puede realizar removiendo el volumen de solución de cloruro de sodio al 0.9% equivalente al volumen de la solución de REMSIMA® reconstituida. Agregar lentamente la solución de REMSIMA® reconstituida a la solución de cloruro de sodio. Mezclar suavemente.

La solución se debe administrar en un período de tiempo no inferior a 2 horas (a no más de 2 ml/min). Utilizar el kit para infusiones con filtro para bajo nivel de materia particulada, no pirogénico, estéril, en

línea, para proteínas (tamaño de poros de 1.2 micrómetros o menos). Debido al hecho de que infliximab no contiene ningún conservador, se recomienda que una vez que esté preparada la infusión, se administre en las primeras tres horas posteriores a la reconstitución y dilución. Si la reconstitución y dilución se llevaron a cabo bajo estrictas medidas asépticas, la infusión de REMSIMA<sup>®</sup> se puede utilizar dentro de las siguientes 24 horas si se almacena a la temperatura recomendada de 2-8°C. No almacenar el sobrante para uso futuro. No se han llevado a cabo estudios de compatibilidad bioquímica/física para evaluar la coadministración de REMSIMA<sup>®</sup> con otros agentes. REMSIMA<sup>®</sup> no debe administrarse de manera concomitante en la misma línea intravenosa que otros agentes.

Los productos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente y no deben utilizarse si se observa decoloración o partículas extrañas/opacas.

Desechar la infusión sobrante.

#### **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

Se ha administrado una dosis única de hasta 20 mg/kg sin ningún efecto tóxico directo. En caso de sobredosis, se recomienda controlar al paciente y buscar signos y síntomas de efectos secundarios o reacciones adversas e iniciar inmediatamente el tratamiento sintomático.

#### **15. PRESENTACIÓN:**

REMSIMA<sup>®</sup> (infliximab) está disponible en un frasco ampula con 100 mg de polvo liofilizado e instructivo anexo.

#### **16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO**

Mantener en refrigeración a temperatura de 2 a 8°C.  
No congelar.

#### **17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:**

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Este medicamento solo debe administrarse en clínicas y hospitales bajo supervisión médica permanente.

No administrar si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 18 años.

Reporte de sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [MEX.AERreporting@pfizer.com](mailto:MEX.AERreporting@pfizer.com) ó a la línea Pfizer 01800 401 2002.

#### **18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

##### **Titular del registro**

Celltrion, Inc.

20, Academy-ro 51 beongil, Yeonsu-gu, Icheon, República de Corea

##### **Distribuido por:**

Pfizer, S.A. de C.V.

Km. 63 Carretera México-Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140

Toluca, México, México.

#### **19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA:**

**Reg. N.º 398M2014 SSA IV**

**Clave de IPP: 173300415L0142**

**Fecha de aprobación: Enero 22 de 2018**



**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA**

**Remsima®**  
 Infliximab  
 Solución  
**100 mg/10 mL**  
 Inyectable

**1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA**

REMSIMA®

**2. DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Infliximab

**3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN****Solución****Consideración de uso Inyectable.**

El frasco ampula con polvo liofilizado contiene:

Infliximab	100 mg
Excipiente cbp	

Anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico-murino de origen ADN recombinante expresado en células de hibridoma murino.

REMSIMA® está disponible como un polvo liofilizado estéril para infusión intravenosa. Tras su reconstitución con 10 ml de agua estéril para uso inyectable, cada ml de la solución contiene 10 mg de infliximab que debe diluirse en una solución de cloruro de sodio al 0.9%. NO AGITAR. (Ver Dosificación y vías de administración).

**4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS****Artritis Reumatoide para:**

Disminución de signos y síntomas; así como mejorar la función física en:

- Pacientes con enfermedad activa, cuando la respuesta a fármacos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexato, ha sido inadecuada.
- Pacientes con enfermedad moderada o gravemente activa, no tratados previamente con metotrexato.
- Prevención del daño articular estructural (erosiones y disminución del espacio articular).
- Mejorar función física de pacientes con enfermedad activa a pesar de tratamiento con metotrexato.

**Espondilitis Anquilosante para:**

- Reducción de signos y síntomas.
- Mejoría de la función física.
- En pacientes con enfermedad activa.

**Artritis psoriásica para:**

- Disminución de signos y síntomas en pacientes con artritis psoriásica activa cuando la respuesta a fármacos modificadores de la enfermedad ha sido inadecuada.
- Mejorar la función física.
- Reducir la psoriasis evaluada por PASI (un índice que combina la evaluación del síntoma y el área de superficie corporal).
- En pacientes con artritis psoriásica activa.

**Psoriasis para:**

- Disminución de signos y síntomas en pacientes con psoriasis y mejorar la calidad de vida en pacientes adultos, con placas psoriásicas moderadas y/o graves candidatos a tratamiento sistémico en quienes la fototerapia es inadecuada o inapropiada.

#### **Enfermedad de Crohn pediátrica y en adultos para:**

- Reducción de signos y síntomas.
- Inducción y mantenimiento de la remisión clínica.
- Inducción de la cicatrización de la mucosa en adultos.
- Mejorar la calidad de vida.
- En pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa que han tenido respuesta inadecuada a las terapias convencionales.

La terapia con REMSIMA® permite a los pacientes reducir o eliminar el uso de corticosteroides.

#### **Enfermedad de Crohn Fistulizante para:**

- Reducción en el número de fistulas enterocutáneas y rectovaginales además el mantenimiento del cierre de ellas.
- Reducción de signos y síntomas y mejoría de la calidad de vida.

#### **Colitis Ulcerativa para:**

- Reducir signos y síntomas.
- Inducir y mantener la remisión clínica.
- Inducir cicatrización de la mucosa.
- Mejorar la calidad de vida.
- Suspender o reducir la administración de corticosteroides.
- Reducir las hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerativa.

En pacientes con colitis ulcerativa activa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

## **5. CONTRAINDICACIONES**

REMSIMA® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a infliximab, a proteínas murinas o a cualquiera de sus excipientes.

REMSIMA® está contraindicado en pacientes con infecciones graves, tales como tuberculosis, sepsis, abscesos o infecciones oportunistas.

REMSIMA® está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca de moderada a grave (clase III/IV de la Asociación Cardiológica de Nueva York, [New York Heart Association, NYHA]). (Ver Precauciones y reacciones secundarias/adversas).

## **6. PRECAUCIONES GENERALES**

**Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión:** Infliximab está asociado con reacciones agudas e hipersensibilidad tardía a la infusión. Estos difieren en el momento de la aparición; por lo tanto, cada paciente que recibe REMSIMA® debe estar en observación durante una hora tras la infusión.

Para minimizar la incidencia de las reacciones por hipersensibilidad, incluyendo las reacciones a la infusión y las reacciones similares al espesor del suero REMSIMA® debería administrarse como una terapia de mantenimiento regular después del régimen de inducción en las semanas 0, 2 y 6 (ver Dosificación y vía de administración).

Las reacciones graves durante la infusión pueden presentarse inmediatamente o dentro de las primeras horas y es más probable que tengan lugar durante la primera o segunda administración. En caso de una reacción grave a la infusión, la administración debe interrumpirse de inmediato. Algunos de estos efectos se han descrito como anafilaxis. Debe estar disponible un equipo de emergencias, que incluya elementos como adrenalina, antihistamínicos, corticoides y una vía aérea artificial. Para evitar efectos leves o transitorios, los pacientes pueden ser medicados previamente con antihistaminas, hidrocortisona o paracetamol.

**Desarrollo de anticuerpos:** Algunos pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra infliximab y se han asociado con un incremento en la frecuencia de reacciones durante la infusión. Una baja proporción de las reacciones a la infusión fueron reacciones alérgicas graves. La administración concomitante de inmunosupresores se asocia con una menor incidencia de formación de anticuerpos antiinfliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones durante la infusión. El efecto de la terapia inmunosupresora concomitante fue más evidente en pacientes tratados por episodios que en pacientes a los que se les administró terapia de mantenimiento. Los pacientes que no reciben inmunosupresores durante el tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup> muestran un mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Si hubiese una reacción grave, el tratamiento sintomático debe comenzar y se debe suspender la administración de infusiones de REMSIMA<sup>®</sup>.

**Hipersensibilidad tardía:** Se han observado reacciones de hipersensibilidad tardía en un número significativo de pacientes. El cuadro clínico incluyó mialgias y/o artralgias con fiebre y/o eritema dentro de los 12 días posteriores al tratamiento. Algunos pacientes también mostraron prurito, edema facial/en manos/labios, disfagia, urticaria, dolor de garganta y/o dolor de cabeza. Estos efectos se han informado como reacciones similares a la enfermedad del suero. Los pacientes deben ser instruidos para que informen al médico todo evento que ocurra en períodos posteriores de tiempo. Si los pacientes reciben tratamiento nuevamente después de un período prolongado de tiempo, deben ser supervisados para detectar signos y síntomas de hipersensibilidad tardía. (Ver Efectos secundarios/Reacciones adversas "Hipersensibilidad tardía").

**Reacciones a la infusión posterior a la readministración de REMSIMA<sup>®</sup>:** en un estudio clínico de psoriasis, una reinducción de 3 dosis de REMSIMA<sup>®</sup> posterior a un período de tiempo sin tratamiento dio lugar a una mayor incidencia de reacciones graves a la infusión durante el régimen de reinducción (ver Eventos adversos) que la observada en los estudios de artritis reumatoide y psoriasis en donde se llevó a cabo un programa regular de mantenimiento del tratamiento (sin reinducción). En el caso en que el tratamiento de mantenimiento con REMSIMA<sup>®</sup> fue interrumpido, se debería reiniciar la administración de REMSIMA<sup>®</sup> como dosis única seguida por el tratamiento de mantenimiento. En general, se debe considerar cuidadosamente el riesgo-beneficio de la readministración de REMSIMA<sup>®</sup> después de un período de tiempo sin ningún tratamiento, especialmente como un régimen de reinducción administrado en las semanas 0, 2 y 6.

**Infecciones:** El factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. Los datos experimentales muestran que el TNF $\alpha$  es esencial para el manejo de infecciones intracelulares. La experiencia clínica muestra que las defensas del huésped contra las infecciones están comprometidas en algunos pacientes tratados con infliximab.

Se recomienda precaución al considerar el uso de REMSIMA<sup>®</sup> en pacientes con infección crónica o antecedentes de infección recurrente.

Se han informado infecciones oportunistas, incluyendo la tuberculosis, las infecciones virales, las infecciones micóticas sistémicas y otras infecciones tales como sepsis y neumonía en pacientes tratados con infliximab (consultar Efectos secundarios/Reacciones adversas). Para los pacientes que viven o han viajado a regiones en donde las infecciones micóticas sistémicas tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, el riesgo-beneficio del tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup> debería considerarse cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento.

**Tuberculosis:** Se han informado casos de tuberculosis activa en pacientes que recibían infliximab. Se debe observar que en la mayoría de dichos informes, la tuberculosis era extrapulmonar, y se presentaba como una enfermedad local o diseminada.

Se deben evaluar los pacientes para identificar el riesgo de que padezcan tuberculosis, incluyendo la tuberculosis latente, antes de iniciar la administración de REMSIMA<sup>®</sup>. Esta evaluación debe incluir una historia clínica detallada con énfasis en los antecedentes personales de tuberculosis o posibles contactos previos con la tuberculosis o tratamiento previo o actual con inmunosupresores. Se deben realizar exámenes de detección adecuados, tales como la prueba de la tuberculina en piel y radiografía de tórax en todos los pacientes (según la Norma Oficial Mexicana para la Prevención y Control de la Tuberculosis). Los médicos que prescriben deben estar conscientes acerca de la posibilidad de resultados falsos negativos en la prueba de la tuberculina en el caso de pacientes gravemente enfermos o inmunocomprometidos. Los pacientes con manifestaciones clínicas de infección y/o abscesos deben recibir tratamiento por dichas condiciones antes de recibir infliximab.

**Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con REMSIMA® (ver Contraindicaciones).**

Si se detecta tuberculosis latente, se debe administrar el tratamiento para la tuberculosis antes del tratamiento con REMSIMA®, según la Norma Oficial Mexicana para la Prevención y Control de la Tuberculosis. Se debe supervisar estrictamente a los pacientes para detectar infecciones, incluyendo la tuberculosis miliar, durante y después del tratamiento con REMSIMA®.

La supresión del TNF $\alpha$  puede ocultar los síntomas de la infección, tales como la fiebre. Los pacientes bajo tratamiento con REMSIMA® deben supervisarse de cerca para detectar la infección. Si el paciente desarrolla infección grave o sepsis, se debe interrumpir el tratamiento con REMSIMA®. Debido al hecho de que la eliminación de infliximab puede llevar hasta 6 meses, durante este período de tiempo se recomienda una supervisión cercana de los pacientes.

La experiencia de seguridad en pacientes sometidos a cirugía y tratados con REMSIMA® es limitada. Si un paciente requiere cirugía mientras está en tratamiento con REMSIMA®, debe supervisarse estrictamente con el fin de detectar infecciones, y se deben llevar a cabo las acciones adecuadas.

Se debe informar a todos los pacientes que consulten a un médico si aparecen signos/síntomas que sugieren tuberculosis (p.ej., tos persistente, pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con REMSIMA®.

**Infecciones fúngicas invasivas:** En pacientes tratados con REMSIMA®, se debe sospechar una infección fúngica invasiva tal como aspergilosis, candidiasis, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis si desarrollan una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en una etapa temprana al investigar a estos pacientes.

Las infecciones fúngicas invasivas pueden presentarse como enfermedades diseminadas en lugar de localizadas, y las pruebas de antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con la infección activa. Se debe tener en cuenta un tratamiento antifúngico empírico adecuado al realizar el diagnóstico, teniendo en cuenta tanto el riesgo de infección fúngica grave como los riesgos del tratamiento antifúngico.

Para los pacientes que han vivido o que han viajado a regiones en donde las infecciones fúngicas invasivas tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, los riesgos y beneficios del tratamiento con REMSIMA® deben considerarse cuidadosamente antes del inicio del tratamiento con infliximab.

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

**Administración concomitante de un inhibidor del TNF- $\alpha$  y anakinra:** Se observaron infecciones graves y neutropenia en ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otros agentes antagonistas del TNF- $\alpha$ , etanercept, sin beneficios clínicos adicionales en comparación con etanercept solo. Dada la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia combinada de etanercept y anakinra, una toxicidad similar también podría ser el resultado de la combinación de anakinra y otros agentes antagonistas del TNF- $\alpha$ . Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de infliximab y anakinra.

**Administración concomitante de un inhibidor del TNF- $\alpha$  y abatacept:** En ensayos clínicos, la administración concomitante de agentes anti-TNF y abatacept ha sido asociada con un aumento del riesgo de infecciones, incluyendo las infecciones graves, en comparación con el uso de agentes de bloqueo del TNF solos, sin un aumento del beneficio clínico. Dada la naturaleza de los eventos adversos observados con la combinación de agentes de bloqueo del TNF y el tratamiento de abatacept, no se recomienda la combinación de infliximab y abatacept.

**Cambio entre FARMES biológicos:** Al cambiar de un producto biológico a otro, los pacientes deben seguir siendo supervisados para detectar signos de infección.

**Reacciones hematológicas:** Se han informado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que recibieron antagonistas del TNF, incluyendo a REMSIMA®. Se debe

tener precaución con los pacientes tratados con REMSIMA® que tengan una historia clínica actual o anterior de citopenias significativas.

**Vacunas:** No hay datos disponibles acerca de la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o acerca de la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que reciben tratamiento con anti-TNF. Se recomienda no administrar vacunas vivas en forma concomitante. En un subgrupo de pacientes del estudio ASPIRE, una proporción similar de pacientes en cada grupo de tratamiento desarrolló una respuesta efectiva con un aumento de dos veces de las titulaciones a la vacuna neumocócica polivalente, hecho que indica que REMSIMA® no interfiere con la respuesta humoral independiente de células T.

**Autoinmunidad:** La deficiencia relativa del TNF- $\alpha$  causada por el tratamiento anti-TNF- $\alpha$  puede dar lugar al desarrollo de procesos autoinmunes en un subgrupo de pacientes genéticamente susceptibles. Si un paciente desarrolla síntomas que sugieren un síndrome tipo lupus después del tratamiento con REMSIMA® y es positivo por anticuerpos anti-ADN de cadena doble, el tratamiento debe interrumpirse (consultar Efectos secundarios/Reacciones adversas).

**Eventos neurológicos:** El infliximab y otros agentes que inhiben el TNF- $\alpha$  se han asociado en raras ocasiones con neuritis óptica, convulsiones y una nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad demielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple y la enfermedad demielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré. (Ver Efectos secundarios/Reacciones adversas). Se recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio en pacientes con inicio reciente o síntomas preexistentes de trastornos demielinizantes. Se debe tener en cuenta la interrupción de REMSIMA® ante el desarrollo de estos trastornos.

**Linfoma:** En ensayos clínicos controlados de todos los agentes de bloqueo del TNF- $\alpha$ , se han observado más casos de linfoma entre los pacientes que reciben un bloqueador de TNF en comparación con los pacientes de control. Durante los estudios clínicos de infliximab en sujetos con artritis reumatoide y enfermedad de Crohn, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, y colitis ulcerativa la incidencia de linfoma en sujetos tratados con infliximab fue mayor que la esperada en la población general, pero el linfoma fue poco frecuente. En el contexto posterior a la comercialización, se han informado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonista de TNF. Hay un mayor riesgo subyacente de linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de larga duración y altamente activa, hecho que complica la estimación del riesgo.

Los pacientes con artritis reumatoide, particularmente con una enfermedad gravemente activa y/o con exposición crónica al tratamiento con inmunosupresores pueden presentar un riesgo mayor (varias veces mayor) en comparación con la población general de desarrollo de linfoma, incluso en ausencia de tratamiento con bloqueadores del TNF. El rol potencial del tratamiento con antagonistas TNF en el desarrollo de neoplasias malignas es desconocido. Los pacientes con antecedentes de neoplasias malignas no han sido incluidos en ningún estudio, o el tratamiento continuó en aquellos pacientes que desarrollaron neoplasias malignas mientras recibían infliximab. Por lo tanto, se debe tener precaución adicional al considerar el tratamiento con infliximab en dichos pacientes.

En un estudio exploratorio que evalúa el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave, se informaron más enfermedades malignas en pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes presentaban antecedentes de consumo de cigarrillos en exceso. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de los pacientes con mayor riesgo de sufrir una enfermedad maligna a causa del consumo excesivo de cigarrillos.

**Enfermedades malignas pediátricas:** Se han informado algunos casos de enfermedades malignas posteriores a la administración, algunas de ellas fatales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) que recibieron un agente anti-TNF (que iniciaron el tratamiento con menos de 18 años de edad), incluyendo a Infliximab, para el tratamiento de Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), Enfermedad de Crohn (EC) u otras condiciones. Aproximadamente la mitad de los informes corresponden al linfoma. Los casos restantes representan una diversidad de enfermedades malignas, incluyendo aquellas que son infrecuentes en niños y adolescentes. La mayoría de los pacientes recibió inmunosupresores en forma concomitante, como por ejemplo, metotrexato, azatioprina o 6-mercaptopurina. El rol del agente anti-TNF en el desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes todavía no es claro. Con el conocimiento actual, no se puede excluir el riesgo de desarrollo de

linfomas u otras enfermedades malignas en pacientes tratados con un agente anti-TNF. Se debe tener precaución al considerar este tratamiento en pacientes con antecedentes de enfermedades malignas o al considerar si se continúa el tratamiento en pacientes que desarrollan una enfermedad maligna.

**Linfoma hepatoesplénico de células T:** En raras ocasiones se han informado casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con antagonistas TNF, incluyendo REMSIMA<sup>®</sup>, en un contexto posterior a la comercialización. Este tipo infrecuente de linfoma tiene un resultado natural, bastante agresivo y, en general, fatal. Todos estos pacientes habían recibido previamente azatioprina o 6-mercaptopurina en forma concomitante, con REMSIMA<sup>®</sup>. No se han identificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes que estén recibiendo REMSIMA<sup>®</sup> como monoterapia. La relación causal entre el linfoma hepatoesplénico de células T y el tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup> aún no es clara.

**Leucemia:** Se han informado casos posteriores a la comercialización de leucemia aguda y crónica con el uso de agentes anti-TNF para el tratamiento de artritis reumatoide y otras indicaciones. Incluso en ausencia del agente anti-TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden tener un riesgo mayor (2 veces mayor) que la población general de desarrollo de leucemia.

**Insuficiencia cardíaca:** REMSIMA<sup>®</sup> debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II de la NYHA) (consultar Contraindicaciones y Efectos secundarios/Reacciones adversas). Se debe controlar de cerca a los pacientes y se debe interrumpir el uso de REMSIMA<sup>®</sup> en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o agravados de insuficiencia cardíaca.

**Eventos hepatobiliares:** Se han observado casos muy infrecuentes de ictericia y hepatitis no infecciosa, algunos de ellos con características de hepatitis autoinmune, en el período posterior a la comercialización de REMSIMA<sup>®</sup>. Se han producido casos aislados de insuficiencia hepática, cuyo resultado fue el trasplante hepático o la muerte. No se ha establecido una relación causal entre REMSIMA<sup>®</sup> y estos eventos. Los pacientes con signos o síntomas de insuficiencia hepática deben evaluarse para detectar lesiones hepáticas. Si hay o parece haber ictericia y/o elevación de la alanina aminotransferasa (ALT)  $\geq 5$  veces sobre el límite normal, se debe interrumpir la administración de REMSIMA<sup>®</sup> y se debe llevar a cabo una investigación minuciosa de la anormalidad.

**Reactivación de la hepatitis B (HBV):** se produjo la reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibían un antagonista de TNF que incluía infliximab, que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos han sido fatales.

Se les debe realizar la prueba de infección por HBV a los pacientes antes de iniciar el tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup>. Se recomienda que los pacientes que obtengan resultados positivos de infección de HBV acudan a una consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Los portadores de HBV que requieran tratamiento con infliximab deben controlarse de cerca para detectar los signos y síntomas de infección activa de HBV a lo largo del tratamiento y durante varios meses después de que termine el tratamiento. No hay disponibilidad de datos adecuados acerca del tratamiento de pacientes que son portadores de HBV con tratamiento antiviral junto con tratamiento con antagonistas de TNF para evitar la reactivación del HBV. En pacientes que desarrollan reactivación del HBV, se debe interrumpir la administración de REMSIMA<sup>®</sup> y se debe iniciar un tratamiento antiviral efectivo con tratamiento de apoyo adecuado.

**Reacciones hematológicas:** Se han informado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que reciben antagonistas del TNF, incluyendo infliximab. Se les aconseja a todos los pacientes solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas que sugieren discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, moretones, sangrado, palidez). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup> en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

**Otros:** Existe una experiencia limitada en la seguridad del tratamiento con infliximab en pacientes que han sido sometidos a procedimientos quirúrgicos, incluyendo la artroplastia. La extensa vida media de infliximab debe tenerse en cuenta si se planifica un procedimiento quirúrgico. Un paciente que requiere cirugía mientras está bajo tratamiento con REMSIMA<sup>®</sup> debe controlarse de cerca para detectar infecciones, y se deben llevar a cabo las acciones adecuadas.

La ausencia de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibrótica establecida que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay evidencias de que infliximab empeore o provoque estenosis fibrosa.

Remsima puede tener una influencia menor en la capacidad de conducir y utilizar máquinas; sin embargo, si el paciente desarrolla fatiga no se recomienda que lleve a cabo dichas actividades. Pueden producirse mareos después de la administración de REMSIMA®.

#### **Uso pediátrico:**

**Infecciones:** En estudios clínicos, se han informado infecciones en una mayor proporción de pacientes pediátricos en comparación con los pacientes adultos.

**Vacunas:** Se recomienda que los pacientes pediátricos tengan actualizadas todas las vacunas de conformidad con las pautas de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento con REMSIMA®.

**Enfermedades malignas y trastornos linfoproliferativos:** Se han informado casos de enfermedades malignas, algunas fatales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas de TNF (inicio del tratamiento ≤18 años de edad), incluyendo infliximab en el entorno posterior a la comercialización. Aproximadamente la mitad de los casos eran linfomas. Los otros casos representaban una variedad de distintas enfermedades malignas e incluían enfermedades malignas infrecuentes generalmente asociadas con la inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de enfermedades malignas en niños y adolescentes tratados con antagonistas de TNF.

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

La seguridad y eficacia de Infliximab en pacientes con Artritis Reumatoide Juvenil no se ha establecido.

#### **Uso geriátrico:**

La incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con infliximab de 65 años de edad y fue mayor que en pacientes menores de 65 años de edad. Algunos de ellos tuvieron un desenlace fatal. Se debe prestar particular atención al riesgo de infección al tratar a pacientes de edad avanzada.

## **7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

Se desconoce si REMSIMA® puede causar un daño fetal o afectar la capacidad reproductiva. REMSIMA® se puede administrar a una mujer embarazada solo si es absolutamente necesario. Las mujeres en riesgo de quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo adecuado durante y hasta 6 meses después del tratamiento con REMSIMA®.

Se desconoce si infliximab se libera en la leche humana o si se absorbe después de que el bebé ingiere la leche. Debido al hecho de que las inmunoglobulinas son eliminadas en la leche humana, y debido a las potenciales reacciones adversas graves en los bebés de madres lactantes tratadas con infliximab, se debe tomar la decisión entre interrumpir la lactancia e interrumpir el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

## **8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

Durante los estudios clínicos, se expuso a 302 pacientes con artritis reumatoide y 125 pacientes con espondilitis anquilosante a REMSIMA®. El perfil de seguridad de REMSIMA® observado en estos estudios clínicos fue consistente con aquel informado para el producto de referencia.

En los ensayos clínicos anteriores con el producto de referencia, la reacción adversa al medicamento (RAM) con más frecuencia fue la infección en las vías respiratorias superiores, observada en el 25.3% de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 16.5% de los pacientes del grupo control.

Las RAM más graves asociadas con el uso de infliximab incluyen la reactivación de HBV, CHF, infecciones graves (que incluyen sepsis, infecciones oportunistas y TB), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad tardía), reacciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico/síndrome tipo lupus, trastorno desmielinizante, eventos de hepatobiliares, linfoma, HSTCL, leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción similar a sarcoidosis, abscesos intestinales o perianales (en la enfermedad de Crohn y reacciones graves a las infusiones (ver Precauciones Generales).

La tabla 10 enumera las reacciones adversas basadas en los estudios clínicos, algunas con un resultado fatal, informadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización del producto de referencia.

Dentro de las clases del sistema de órganos, se enumeran reacciones adversas bajo títulos frecuentes utilizando las siguientes categorías: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); no frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); poco frecuente ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy poco frecuente ( $< 1/10,000$ ), desconocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Debido a que se informan eventos posteriores a la comercialización en forma voluntaria de una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia. Por lo tanto, la frecuencia de estas reacciones adversas se categoriza como “desconocidas”.

**Tabla 1 Reacciones adversas en estudios clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización \*\***

<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Muy frecuentes	Infección vírica (p. ej., influenza, infección por herpesvirus)
Frecuentes	Infecciones bacterianas (p. ej., septicemia, celulitis, abscesos)
No frecuentes	Tuberculosis, infecciones fúngicas (p. ej., candidiasis)
Poco frecuentes	Meningitis, infecciones oportunistas (tales como infecciones fúngicas invasivas [neumocistosis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococcosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterias atípicas, listeriosis, salmonelosis] e infecciones víricas [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B
Frecuencia no conocida	Infección postvacunal (tras la exposición a infliximab en el útero)*.
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</i>	
Poco frecuentes	Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino.
Desconocidas	Linfoma de células T hepatosplénico (principalmente en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), carcinoma de células de Merkel.
<i>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</i>	
Frecuentes	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía,
No frecuentes	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis
Poco frecuentes	Agranulocitosis (incluyendo lactantes expuestos a infliximab en el útero), púrpura trombótica trombocitopénica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	
Frecuentes	Síntoma alérgico respiratorio
No frecuentes	Reacciones anafilácticas, síndromes pseudolúpicos, enfermedad del suero o reacción similar a la enfermedad del suero
Poco frecuentes	Reacción anafiláctica, vasculitis, reacción similar a sarcoidosis
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes	Depresión, insomnio
No frecuentes	Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo
Poco frecuentes	Apatía



<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Vértigo, mareos, hipoestesia, parestesia
No frecuentes	Crisis convulsivas, neuropatía
Poco frecuentes	Mielitis transversa, trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad tipo esclerosis múltiples y neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (como el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal)
<i>Trastornos oculares</i>	
Frecuentes	Conjuntivitis
No frecuentes	Queratitis, edema periorbital, orzuelo.
Poco frecuentes	Endoftalmitis
Desconocidas	Pérdida visual transitoria que tiene lugar durante o dentro de las dos horas de la infusión
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Frecuentes	Taquicardia, palpitaciones
No frecuentes	Fallo cardíaco (nueva aparición o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia
Poco frecuentes	Cianosis, derrame pericárdico
Desconocidas	Isquemia de miocardio/infarto del miocardio.
<i>Trastornos vasculares</i>	
Frecuentes	Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, enrojecimiento facial.
No frecuentes	Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma
Poco frecuentes	Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasmo
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Muy frecuentes	Infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis
Frecuentes	Infección de las vías respiratorias inferiores (p. ej., bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis
No frecuentes	Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural
Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes:	Dolor abdominal, náuseas
Frecuentes:	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, constipación
No frecuentes	Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Frecuentes	Función hepática anormal, incremento en las transaminasas
No frecuentes	Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis
Poco frecuentes	Hepatitis autoinmune, ictericia
Desconocidas	Fallo hepático

<i>Trastornos cutáneos y subcutáneos</i>	
Frecuentes	Nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis, que incluye psoriasis pustular (principalmente las palmas y las plantas de los pies), urticaria, rash, prurito, hiperhidrosis, sequedad cutánea, dermatitis fúngica, eczema, alopecia.
No frecuentes	Erupción vesicular, onicomycosis, seborrea, rosácea, papiloma cutáneo, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel
Poco frecuentes	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, furunculosis
Frecuencia no conocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	
Frecuentes	Artralgia, mialgia, dolor de espalda
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Frecuentes	Infección de las vías urinarias
No frecuentes	Pielonefritis
<i>Trastornos del sistema reproductivo y del seno</i>	
No frecuentes	Vaginitis
<i>Trastornos generales y en el sitio de administración</i>	
Muy frecuentes	Reacción relacionada con la infusión, dolor
Frecuentes	Dolor de pecho, fatiga, fiebre, reacción en el sitio de la inyección, escalofríos, edema
No frecuentes	Alteraciones de la cicatrización
Poco frecuentes	Lesión granulomatosa
<i>Exploraciones complementarias</i>	
No frecuentes	Autoanticuerpos positivos
Poco frecuentes	Alteraciones del complemento

\* incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG)

\*\* Estos eventos adversos deben considerarse dado que se han reportado con el medicamento de referencia.

**Informes posteriores a la comercialización** En los informes espontáneos posteriores a la comercialización, las infecciones son los eventos adversos más comunes. Algunos de los casos han resultado en mortalidad. Los casos de tuberculosis, a veces fatales, que incluyen la tuberculosis miliar y la tuberculosis en ubicaciones extrapulmonares (ver Condiciones generales), infecciones por protozoos, y otras infecciones oportunistas, tales como micobacterias atípicas y neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP), histoplasmosis, coccidioidomicosis, aspergilosis, listeriosis y candidiasis se han informado con poca frecuencia (< 1/1,000) o con muy poca frecuencia (< 1/10,000). Además, los trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central (tales como la esclerosis múltiple y la neuritis óptica), los trastornos desmielinizantes periféricos (tales como el síndrome de Guillain-Barré, la polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica y la neuropatía motora multifocal), las neuropatías, parestesias, prurito, anemia hemolítica, púrpura idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, agranulocitosis, daño hepatocelular, reacción de la hepatitis B, ictericia, hepatitis autoinmune, insuficiencia hepática, pancreatitis, reacción anafiláctica y neumonitis intersticial/fibrosis, vasculitis, psoriasis, que incluye aquella de aparición temprana y pustular (principalmente palmar/plantar), derrame pericárdico y linfoma hepatoesplénico de células T, se han informado con poca frecuencia (< 1/1,000) o con muy poca frecuencia (< 1/10,000). Algunos casos, extremadamente poco frecuentes, de pérdida transitoria de la visión e isquemia de miocardio/infarto de miocardio también se han informado como que tienen lugar en las primeras 2 horas durante la infusión con REMSIMA®.

**Reacciones relacionadas con la infusión:** En los ensayos clínicos, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todo evento adverso que se produzca durante la infusión o durante 1 hora tras la infusión. En los estudios clínicos, 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. Aproximadamente 3% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a reacciones a la infusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin tratamiento médico.

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 un total 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.

**Reacciones relacionadas con la infusión después de administrar nuevamente REMSIMA®:** En los estudios clínicos de artritis reumatoide y psoriasis, volver a administrar REMSIMA® después de un período de tiempo sin tratamiento resultó en una incidencia mayor de reacciones relacionadas con la infusión, en comparación con la terapia de mantenimiento regular.

En un estudio clínico en pacientes con psoriasis moderada a grave, diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento de mantenimiento a largo plazo en comparación con el tratamiento de revisión con un régimen de inducción de REMSIMA® (máximo de 4 infusiones en las semanas 0, 2, 6 y 14), 4% (8/219) de los pacientes en el brazo de tratamiento de revisión mostraron reacciones graves relacionadas con la infusión en comparación con <1% (1/222) de los pacientes en tratamiento de mantenimiento. Los pacientes incluidos en este ensayo no recibieron ningún inmunosupresor concomitante. En este estudio, la mayoría de las reacciones graves relacionadas con la infusión tuvieron lugar durante la segunda infusión en la semana 2. Los síntomas incluyeron, entre otros, disnea, urticaria, edema facial y baja presión arterial. En todos los casos, el tratamiento con REMSIMA® se detuvo y/o se indicó otro tratamiento, con la resolución completa de los signos y síntomas presentados.

**Hipersensibilidad tardía:** En un estudio clínico de 41 pacientes que recibieron tratamiento por segunda vez con infliximab después de 2-4 años, 10 pacientes informaron efectos no deseados, que se manifestaron 3-12 días tras la infusión. En 6 de esos pacientes, los efectos se consideraron graves. Los signos y síntomas incluyeron mialgias y/o artralgiás, con fiebre y/o exantema. Algunos pacientes también experimentaron prurito, edema facial/en las manos/labios, disfagia, urticaria, dolor en la faringe y/o dolor de cabeza. Los datos clínicos no son adecuados para determinar si la aparición de estas reacciones se debe a las diferentes formulaciones que se administraron desde el inicio a estos pacientes en este ensayo. En todos los casos, los signos y síntomas de los pacientes mejoraron sustancialmente o se resolvieron con tratamiento. Existen datos insuficientes sobre la incidencia de estos eventos tras intervalos de 1 a 2 años libres de medicamento pero los datos limitados de los estudios clínicos sugieren un mayor riesgo de hipersensibilidad tardía con un mayor intervalo sin infliximab.

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:** En los estudios clínicos que comparan REMSIMA® con el producto de referencia, la cantidad de pacientes que desarrollaron anticuerpos a infliximab fue similar en ambos grupos de tratamiento en cada momento del estudio. En el estudio con pacientes con espondilitis anquilosante, se detectaron anticuerpos a infliximab en 32 pacientes (25.0%) en el grupo de REMSIMA®, en comparación con 25 pacientes (20.5%) en el grupo de referencia en la semana 30 de tratamiento. En la semana 54, 25 pacientes (19.5%) del grupo de REMSIMA® mostraron anticuerpos a infliximab comparado con 28 pacientes (23.0%) del grupo de referencia. En el estudio con pacientes con artritis reumatoide, se detectaron anticuerpos a infliximab en 123 pacientes (40.7%) en el grupo de REMSIMA®, en comparación con 119 pacientes (39.7%) en el grupo de referencia en la semana 30 de tratamiento. En la semana 54, 123 pacientes (40.7%) de los pacientes del grupo de REMSIMA® mostraron anticuerpos a infliximab comparado con 107 pacientes (35.7%) del grupo de referencia. Los análisis de influencia de los anticuerpos antidrogas en la depuración de infliximab y de la eficacia en los pacientes con espondilitis anquilosante y artritis reumatoide demostraron efectos comparables entre REMSIMA® y el producto de referencia.

La comparación de estos datos de inmunogenicidad con los datos históricos descritos para el producto de referencia está limitada debido a diferencias en los métodos utilizados.

En estudios anteriores sobre el producto de referencia se ha informado que era más probable que los pacientes que desarrollaron anticuerpos a infliximab desarrollasen (aproximadamente 2-3 veces) reacciones relacionadas con la infusión. El uso de agentes inmunosupresores concomitantes pareció reducir la frecuencia de las reacciones relacionadas con la infusión.

En los estudios clínicos anteriores que utilizan dosis únicas y múltiples del producto de referencia, que varían desde 1 a 20 mg/kg, se detectaron anticuerpos frente a infliximab en el 14% de los pacientes con tratamiento inmunosupresor, y en 24% de los pacientes sin tratamiento inmunosupresor. En pacientes con artritis reumatoide que recibieron los regímenes de dosis de tratamiento repetidos recomendados con metotrexato, 8% de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a infliximab. En pacientes con artritis psoriática que recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, se observaron en general anticuerpos en 15% de los pacientes (los anticuerpos se observaron en 4% de pacientes que recibieron metotrexato y en 26% de los pacientes que no recibieron metotrexato en el inicio). Algunos pacientes que desarrollaron altas titulaciones de anticuerpos frente a infliximab demostraron eficacia reducida. En pacientes con psoriasis tratados con infliximab como un régimen de mantenimiento en ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente 28% desarrollaron anticuerpos frente a infliximab. 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.

**Infecciones:** La tuberculosis, las infecciones bacterianas, incluyendo sepsis y neumonía, infecciones fúngicas invasivas, virales y otras infecciones oportunistas se han observado en pacientes que recibieron infliximab. Algunas de estas infecciones han sido fatales; las infecciones oportunistas informadas con mayor frecuencia con un índice de mortalidad de >5% incluyen la neumocistosis, la candidiasis, la listeriosis y la aspergilosis.

En estudios clínicos, 36% de pacientes tratados con infliximab fueron tratados por infecciones en comparación con el 25% de pacientes tratados con placebo.

En estudios clínicos de artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves que incluyen neumonía fue superior en pacientes tratados con infliximab más metotrexato, en comparación con metotrexato solo especialmente a dosis de 6 mg/kg o más. (Ver Precauciones generales). En los informes espontáneos posteriores a la comercialización, las infecciones son el evento adverso más común. Algunos casos han tenido resultados fatales. Casi el 50% de las muertes informadas han estado asociadas con las infecciones. Se han informado casos de tuberculosis, a veces fatales, incluso tuberculosis miliar y tuberculosis con ubicación extrapulmonar.

**Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos:** En estudios clínicos con infliximab en los que se trató a 5,780 pacientes, que representan 5,494 años-paciente, se detectaron 5 casos de linfoma y 26 casos de enfermedades malignas que no eran linfoma; y 1 enfermedad maligna que no era linfoma en 1,600 pacientes tratados con placebo, que representan 941 años-paciente.

En el seguimiento de seguridad a largo plazo de estudios clínicos con infliximab de hasta 5 años, que representan 6,234 años-paciente (3,210 pacientes), se informaron 5 casos de linfoma y 38 casos de enfermedades malignas que no eran linfoma.

Asimismo, se informaron casos de enfermedades malignas, incluido linfoma en el contexto posterior a la comercialización de infliximab.

En un estudio clínico exploratorio que involucró pacientes con EPOC moderado a grave que eran en el momento fumadores o ex fumadores, 157 pacientes adultos fueron tratados con infliximab en dosis similares a aquellas utilizadas en la artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron enfermedades malignas, incluyendo 1 linfoma. La duración media del seguimiento fue 0.8 años (incidencia 5.7% [IC 95%, 2.65% - 10.6%]). Hubo una enfermedad maligna informada entre los 77 pacientes de control (duración media del seguimiento 0.8 años, incidencia 1.3% [IC 95%, 0.03% - 7.0%]). La mayoría de las enfermedades malignas se desarrollaron en los pulmones o en la 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 Generales).

Además, se han notificado en la fase de postcomercialización casos raros de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con infliximab que en su gran mayoría ocurrieron en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, y la mayor parte fueron adolescentes o adultos jóvenes (ver Precauciones Generales).

**Insuficiencia cardíaca:** En un estudio de fase 2, que evaluó REMSIMA® en la insuficiencia cardíaca congestiva moderada a grave, se detectó una mayor incidencia de mortalidad debido al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con REMSIMA®, especialmente en aquellos que recibieron la dosis de 10 mg/kg. Hubo informes posteriores a la comercialización de empeoramientos de insuficiencia cardíaca y sin factores precipitantes identificables. También hubo informes poco frecuentes de insuficiencia cardíaca de reciente aparición, en pacientes sin enfermedades cardiovasculares preexistentes. Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años.

**Anticuerpos antinucleares (ANA)/anticuerpos contra ADN de doble cadena (anti-ADNdc):** En los ensayos clínicos, aproximadamente 52% (de 1261) de los pacientes tratados con infliximab con ANA negativo en el comienzo desarrollaron ANA positivo durante el estudio, (en comparación con aproximadamente 19% de 129 pacientes tratados con placebo). Se desarrolló anti-ADNdc en aproximadamente 17% de los pacientes tratados con infliximab (en comparación con 0% de los 162 pacientes tratados con placebo). En la última evaluación, el 57% de los pacientes tratados con infliximab (57%) permanecían positivos para los anticuerpos anti-ADN de doble cadena. Los signos clínicos asociados con el síndrome tipo lupus fueron informados con poca frecuencia. La normalización de las titulaciones de anti-ADNdc se observó tras detener el tratamiento con infliximab.

**Eventos hepatobiliares:** En el período posterior a la comercialización, tuvieron lugar casos muy poco frecuentes de ictericia y hepatitis, incluso hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron REMSIMA® (ver Precauciones generales). No se estableció una relación causal entre REMSIMA® y estos eventos. En estudios clínicos, se observaron aumentos de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en pacientes que recibieron REMSIMA® sin progresión a lesión hepática grave. Se observaron aumentos de las aminotransferasas (ALT más comúnmente que AST) en una mayor proporción de pacientes que recibieron REMSIMA® que en los controles, tanto cuando se utilizó REMSIMA® como monoterapia como cuando se usó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las anomalías de aminotransferasas fueron transitorias; sin embargo, una pequeña cantidad de pacientes experimentó enfermedades más prolongadas. En general, en pacientes que desarrollaron incrementos en ALT y AST, fueron asintomáticos y disminuyeron o se solucionaron con ya sea la continuación o discontinuación de REMSIMA®, o la modificación de los medicamentos concomitantes.

**Experiencia posterior a la comercialización:** Debido al hecho de que se informan los siguientes eventos en forma voluntaria a partir de un tamaño de muestra incierto, no siempre es posible estimar la frecuencia de manera confiable o establecer una relación causal con la exposición a REMSIMA®. Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han notificado casos muy raros de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron infliximab. Los eventos adversos más comúnmente informados en la experiencia posterior a la comercialización en niños fueron las infecciones (algunas fatales), incluyendo las infecciones oportunistas y la tuberculosis, las reacciones a la infusión y de hipersensibilidad. Los eventos adversos graves espontáneos durante la experiencia posterior a la comercialización con REMSIMA® en la población pediátrica han incluido enfermedades malignas, anomalías transitorias de las transaminasas hepáticas, síndrome tipo lupus y autoanticuerpos positivos (ver Precauciones Generales; Linfoma).

**Tabla 2. Proporción de pacientes con aumento de la actividad de ALT en ensayos clínicos**

Indicación	Número de pacientes <sup>3</sup>		Mediana de seguimiento (semanas) <sup>4</sup>		≥3 x LSN		≥5 x LSN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	infliximab
Artritis reumatoide <sup>1</sup>	375	1087	58.1	58.3	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
Enfermedad de Crohn <sup>2</sup>	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 ulcerativa	242	482	30.1	30.8	1.2 %	2.5%	0.4%	0.6%
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 %

<sup>1</sup> Los pacientes placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes infliximab recibieron tanto infliximab como metotrexato.

<sup>2</sup> 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 a 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 placebo de infliximab.

<sup>3</sup> Número de pacientes evaluados para ALT.

<sup>4</sup> La mediana de seguimiento está basada en los pacientes tratados.

## **Población pediátrica**

### **Pacientes con artritis reumatoide juvenil**

Se estudió infliximab en un ensayo clínico con 120 pacientes (intervalo de edad: 4-17 años) con artritis reumatoide 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 reumatoide 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 infliximab, 4 de un total de 60 pacientes presentaron reacciones graves a la infusión y 3 pacientes notificaron una posible reacción anafiláctica (2 de ellas figuraron entre las reacciones graves a la infusión). En el grupo de 6 mg/kg, 2 de un total de 57 pacientes presentaron reacción grave a la infusión, uno de los cuales presentó una posible reacción anafiláctica (ver Precauciones Generales).

**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 Generales).

### **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 sección 5.1) 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 notificaron en 3 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y en 4 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. Las infecciones notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección grave notificada más frecuentemente fue el absceso. Se notificaron tres casos de neumonía (1 grave) y 2 casos de herpes zoster (ninguno fue grave).

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

Las reacciones adversas graves y espontáneas de la fase de postcomercialización con infliximab en la población pediátrica han incluido neoplasias, incluidos linfomas de células T hepatoesplénicas, alteraciones pasajeras en las enzimas hepáticas, síndromes pseudolúpicos y positividad a anticuerpos (ver Precauciones Generales y Reacciones Secundarias y Adversas).

## **9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**

Se ha demostrado que la formación de anticuerpos contra infliximab se reduce cuando se administra REMSIMA® en forma concomitante con metotrexato y otros inmunomoduladores. No hay mayor información disponible acerca de otros efectos relacionados con medicamentos inmunosupresores en la farmacocinética de infliximab.

No se recomienda el uso concomitante de REMSIMA® con anakinra o abatacept (ver Precauciones generales).

Se recomienda no administrar vacunas vivas en forma concomitante con REMSIMA®.

## **10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**

El infliximab solamente afecta al TNF $\alpha$  humano y del chimpancé; por lo tanto, los datos sobre la seguridad preclínica son limitados. En estudios de toxicidad reproductiva llevados a cabo en ratones, no hay indicación de daño de la función reproductora, toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad. No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de infliximab. Los estudios en ratones con deficiencia de TNF $\alpha$  han demostrado que no hay un aumento en la formación de tumores.

## **11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

REMSIMA® es para administración intravenosa. REMSIMA® se debe administrar bajo la supervisión de un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis.

El tiempo de infusión recomendado es de 2 horas, pero se puede reducir después de la segunda infusión a 1 hora, si en las dos anteriores no hubo reacciones a la infusión. Todos los pacientes tratados con REMSIMA® deben mantenerse en observación durante 1-2 horas después de la infusión. Se debe administrar en un lugar donde haya disponibilidad de equipos de resucitación cardiopulmonar, medicamentos, tales como adrenalina, antihistamínicos y corticoides. La velocidad de infusión se puede reducir con el fin de reducir el riesgo de reacciones a la infusión. Se debe medicar a los pacientes previamente, por ejemplo, con antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol para reducir el riesgo de que presenten reacciones relacionadas con la infusión (ver Precauciones generales). Durante el tratamiento con REMSIMA®, se pueden optimizar otros tratamientos concomitantes, por ejemplo, corticoides o inmunosupresores.

En pacientes adultos cuidadosamente seleccionados que han tolerado al menos 3 infusiones iniciales de 2 horas de REMSIMA® (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se debe considerar la administración de infusiones posteriores en un período no menor a 1 hora. Si se produce una reacción a la infusión en asociación con una infusión reducida, se puede considerar una velocidad de infusión más lenta para futuras infusiones en caso de que continúe el tratamiento. No se han estudiado infusiones reducidas a dosis > 6 mg/kg.

**Artritis reumatoide:** La dosis inicial recomendada es de 3 mg/kg por infusión intravenosa dentro de un período de 2 horas seguida por infusiones adicionales de 3 mg/kg 2 y 6 semanas después de la primera infusión y luego cada 8 semanas. Después de 22 semanas de tratamiento, sin una respuesta óptima, la dosis se puede aumentar a 10 mg/kg cada 8 semanas o 3 mg/kg cada 4 semanas. REMSIMA® debe utilizarse en combinación con metotrexato.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente tiene una respuesta inadecuada o pierde la respuesta después de este período, se debe considerar aumentar la dosis por etapas de aproximadamente 1.5 mg/kg hasta un máximo de 7.5 mg/kg cada 8 semanas. En forma alternativa, puede considerarse la administración de 3 mg/kg con tanta frecuencia como cada 4 semanas. Si se alcanza la respuesta adecuada, los pacientes deben seguir recibiendo la dosis o frecuencia de dosis seleccionada. La terapia continua debe reconsiderarse cuidadosamente en pacientes que no presenten evidencia de beneficios terapéuticos dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento o luego del ajuste de la dosis.

**Enfermedad de Crohn activa, de moderada a severa en adultos:** Para un control óptimo de los síntomas a largo plazo, se deben administrar por vía intravenosa 5 mg/Kg en un período de 2 horas como régimen de inducción en las semanas 0, 2 y 6 seguido de un régimen de mantenimiento de 5 mg/Kg cada 8 semanas. En los pacientes que presenten respuesta incompleta durante el tratamiento de mantenimiento, se puede considerar el ajustar la dosis hasta 10 mg/Kg.

Alternativamente, una infusión intravenosa inicial de 5 mg/Kg administrada en un período de 2 horas se puede seguir de infusiones repetidas de 5 mg/Kg si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer; no obstante, los datos de seguridad son insuficientes y los datos de eficacia son limitados para intervalos de dosis más allá de 16 semanas.

**Enfermedad de Crohn pediátrica:** Se deben administrar 5 mg/kg en infusión intravenosa, seguida por administraciones adicionales de 5 mg/kg en las semanas 2 y 6 después de la primera infusión, posteriormente cada 8 semanas. Para pacientes que han tenido respuesta incompleta, se puede considerar el ajuste de la dosis hasta 10 mg/kg. REMSIMA® debe ser administrado concomitantemente con inmunomoduladores incluyendo 6-mercaptopurina (6-MP), azatioprina (AZA) y metotrexato (MTX).

**Enfermedad de Crohn activa, fistulizante en adultos:** En pacientes con enfermedad fistulizante, se recomienda una dosis inicial de 5 mg/Kg en infusión intravenosa en un período de 2 horas y debe continuarse con una dosis adicional de 5 mg/Kg a las 2 y 6 semanas de la primera infusión. Si un paciente no responde después de 3 dosis, no debe darse un tratamiento adicional con Infliximab.

Las estrategias para continuar el tratamiento son:

3. Infusiones adicionales de 5 mg/Kg cada 8 semanas o
4. Readministración si los signos y síntomas de la enfermedad recurren, seguida por infusiones de 5 mg/Kg cada 8 semanas (Vea Readministración y PRECAUCIONES).

En la enfermedad de Crohn, la experiencia con la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad recurren es limitada y faltan datos comparativos del riesgo/beneficio de las estrategias alternativas para continuar el tratamiento.

**Colitis ulcerativa:** La dosis inicial recomendada es de 5 mg/kg administrados en infusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera, y posteriormente cada 8 semanas. En algunos pacientes se puede considerar el ajuste de la dosis hasta 10 mg/Kg para mantener la respuesta y remisión clínica.

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

**Espondilitis anquilosante:** La dosis inicial recomendada es de 5 mg/kg por infusión intravenosa dentro de un período de 2 horas seguida por infusiones adicionales de 5 mg/kg 2 y 6 semanas después de la primera infusión y luego cada 6-8 semanas. Si un paciente no responde después de 6



semanas (es decir, después de 2 dosis), no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

**Artritis psoriásica y psoriasis:** La dosis inicial recomendada es de 5 mg/kg por infusión intravenosa dentro de un período de 2 horas seguida por infusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y luego cada 8 semanas. Si un paciente no presenta respuesta después de 14 semanas (es decir, después de 4 dosis), no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

### **Readministración**

**Readministración para artritis reumatoide y enfermedad de Crohn:** Si los signos y síntomas de la enfermedad son recurrentes, se puede readministrar REMSIMA® dentro de las 16 semanas posteriores a la última infusión. La readministración posterior de REMSIMA® con un intervalo de 2 a 4 años libre de medicamentos ha sido asociada con reacciones de hipersensibilidad tardía (ver Precauciones generales y Efectos secundarios/Reacciones adversas). Después de un intervalo de 16 semanas a 2 años libre de medicamentos, el riesgo de hipersensibilidad tardía es desconocido; por lo tanto, no se recomienda la administración después de un intervalo de 16 semanas libre de medicamentos. Esto es aplicable tanto para los pacientes con artritis reumatoide como para los pacientes con enfermedad de Crohn.

**Readministración en colitis ulcerativa:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas (ver Precauciones Generales y Reacciones Secundarias y Adversas).

**Readministración en espondilitis anquilosante:** Hasta el momento no hay disponibilidad de datos que respalden una readministración que no sea cada 6 u 8 semanas (ver Precauciones Generales y Reacciones Secundarias y Adversas).

**Readministración en artritis psoriásica:** No se han establecido datos acerca de la seguridad y eficacia que respalden una readministración que no sea cada 8 semanas (ver Precauciones Generales y Reacciones Secundarias y Adversas).

**Readministración en psoriasis:** La experiencia de un tratamiento intermitente con REMSIMA® en la psoriasis, después de un período de tiempo de 20 semanas sin tratamiento, sugiere una reducción en la eficacia y una mayor incidencia de reacciones a la infusión en comparación con la pauta de dosificación aprobada (ver Precauciones Generales y Reacciones Secundarias y Adversas).

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

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

### **Uso geriátrico: Pacientes de edad avanzada (≥65 años):**

No se han realizado estudios específicos de REMSIMA® en pacientes de edad avanzada. No se observaron diferencias importantes relacionadas con la edad en la depuración o el volumen de distribución en estudios clínicos. No se requiere un ajuste de la dosis (ver Farmacocinética y Farmacodinamia).

**Insuficiencia de la función renal y/o hepática:** REMSIMA® no se ha estudiado en esta población de pacientes. No se pueden realizar recomendaciones de dosis.

### **Uso pediátrico:**

**Psoriasis, artritis reumatoide juvenil, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante:** No se han establecido la seguridad y eficacia de REMSIMA® en niños y adolescentes de menos de 18 años con las indicaciones de psoriasis, artritis reumatoide juvenil, artritis idiopática

juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Los datos disponibles actualmente se describen en la sección Farmacocinética y Farmacodinamia, pero no se puede hacer una recomendación sobre una posología.

**Preparación e indicaciones de administración:** Calcular la dosis y el número de frascos ampola necesarios de REMSIMA®. Cada frasco ampola de REMSIMA® contiene 100 mg de infliximab. Una vez reconstituido, es necesario calcular el volumen total de la solución.

Reconstituir cada frasco ampola de REMSIMA® con 10 mL de agua estéril para uso inyectable, utilizando una jeringa con aguja calibre 21G (0.8 mm) o menor. Una vez reconstituido, cada ml de solución contiene 10 mg de infliximab. Retirar la cubierta del frasco ampola y limpiar la superficie con un hisopo empapado en alcohol etílico al 70%. Insertar la aguja de la jeringa en el frasco ampola a través del centro marcado y verter el agua estéril para uso inyectable en la pared del frasco ampola. Mezclar la solución moviendo suavemente el frasco ampola con el fin de disolver el polvo liofilizado. NO AGITAR, evitar una agitación prolongada o vigorosa. No es raro observar la formación de espuma después de la reconstitución. Dejar que la solución en el frasco sobre una superficie durante 5 minutos hasta que desaparezca la espuma. La solución debe ser levemente amarilla y opalescente. La solución debe presentar algunas partículas translúcidas finas, dado que infliximab es una proteína. No utilizar si hay partículas opacas, decoloración o partículas extrañas.

Diluir el volumen total de la dosis de solución de REMSIMA® reconstituida en 250 mL de solución de cloruro de sodio al 0.9% (botella de vidrio o bolsa) para infusión. Esto se puede realizar removiendo el volumen de solución de cloruro de sodio al 0.9% equivalente al volumen de la solución de REMSIMA® reconstituida. Agregar lentamente la solución de REMSIMA® reconstituida a la solución de cloruro de sodio. Mezclar suavemente.

La solución se debe administrar en un período de tiempo no inferior a 2 horas (a no más de 2 ml/min). Utilizar el kit para infusiones con filtro para bajo nivel de materia particulada, no pirogénico, estéril, en línea, para proteínas (tamaño de poros de 1.2 micrómetros o menos). Debido al hecho de que infliximab no contiene ningún conservador, se recomienda que una vez que esté preparada la infusión, se administre en las primeras tres horas posteriores a la reconstitución y dilución. Si la reconstitución y dilución se llevaron a cabo bajo estrictas medidas asépticas, la infusión de REMSIMA® se puede utilizar dentro de las siguientes 24 horas si se almacena a la temperatura recomendada de 2-8°C. No almacenar el sobrante para uso futuro. No se han llevado a cabo estudios de compatibilidad bioquímica/física para evaluar la coadministración de REMSIMA® con otros agentes. REMSIMA® no debe administrarse de manera concomitante en la misma línea intravenosa que otros agentes.

Los productos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente y no deben utilizarse si se observa decoloración o partículas extrañas/opacas.

Desechar la infusión sobrante.

## 12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Se ha administrado una dosis única de hasta 20 mg/kg sin ningún efecto tóxico directo. En caso de sobredosis, se recomienda controlar al paciente y buscar signos y síntomas de efectos secundarios o reacciones adversas e iniciar inmediatamente el tratamiento sintomático.

## 13. PRESENTACIÓN:

REMSIMA® (infliximab) está disponible en un frasco ampola con 100 mg de polvo liofilizado e instructivo anexo.

## 14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Este medicamento solo debe administrarse en clínicas y hospitales bajo supervisión médica permanente.

No administrar si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 18 años.

Reporte de sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y

MEX.AEReporting@pfizer.com ó a la línea Pfizer 01800 401 2002.

**15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

**Titular del registro**

Celltrion, Inc.

20, Academy-ro 51 beongil, Yeonsu-gu, Icheon, República de Corea

**Distribuido por:**

Pfizer, S.A. de C.V.

Km. 63 Carretera México-Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140

Toluca, México, México.

**16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARIA:**

**Reg. N.º 398M2014 SSA IV**

**Clave de IPP: 173300415L0142**

**Fecha de aprobación: Enero 22 de 2018**