ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para utilizar REMICADE de forma segura y eficaz. Consulte la información completa de prescripción de REMICADE.

REMICADE® (infliximab) para inyección, para uso intravenoso
Aprobación inicial de los EE. UU.: 1998

ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES y NEOPLASIAS MALIGNAS

Consulte la información completa de prescripción para ver las advertencias enmarcadas completas.

- **Riesgo incrementado de infecciones graves que llevan a la internación o causan la muerte, incluidas tuberculosis (TB), sepsis bacteriana, infecciones fúngicas invasivas (tal como histoplasmosis) e infecciones debidas a otros patógenos oportunistas. (5.1)**
- **Suspenda la administración de REMICADE si un paciente presenta una infección grave.**
- **Realice la prueba para detectar tuberculosis latente; de ser positiva, comience el tratamiento para tuberculosis antes de comenzar a recibir REMICADE. Controle si los pacientes tienen TB activa durante el tratamiento, aunque el análisis inicial de TB latente hubiera dado negativo. (5.1)**
- **Se han informado linfomas y otras neoplasias malignas, algunas mortales, en niños y adolescentes tratados con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), incluso REMICADE. (5.2)**
- **En la poscomercialización se han informado casos mortales de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) en pacientes tratados con inhibidores del TNF, incluso REMICADE. Casi todos habían recibido azatioprina o 6-mercaptopurina concomitantemente con un inhibidor del TNF en el momento del diagnóstico o antes de este. Todos los casos de REMICADE se informaron en pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, la mayoría de los cuales eran hombres adolescentes o adultos jóvenes. (5.2)**

INDICACIONES Y MODO DE USO

REMICADE es un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) indicado para:

- *Enfermedad de Crohn:*
  - reducir signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes adultos con enfermedad activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional; (1.1)
  - reducir el número de fístulas enterocutáneas y rectovaginales con drenaje y mantener el cierre de fístulas en pacientes adultos con enfermedad fistulizante. (1.1)
- *Enfermedad de Crohn pediátrica:* reducir signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años y más con enfermedad activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. (1.2)
- *Colitis ulcerosa:* reducir signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica y curación de la mucosa y eliminar la administración de corticoesteroides en pacientes adultos con enfermedad activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. (1.3)
- *Colitis ulcerosa pediátrica:* reducir signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años y más con enfermedad activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. (1.4)
- *Artritis reumatoide en combinación con metotrexato:* reducir signos y síntomas, inhibir la progresión de daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con enfermedad activa de moderada a grave. (1.5)
- *Espondilitis anquilosante:* reducir signos y síntomas en pacientes adultos con enfermedad activa. (1.6)
- *Artritis psoriásica:* reducir signos y síntomas de artritis activa, inhibir la progresión de daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos. (1.7)
- *Psoriasis en placas:* tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas intensa crónica (es decir, extensiva y/o discapacitante) que son candidatos para recibir terapia sistémica y cuando otras terapias sistémicas son menos adecuadas desde el punto de vista médico. (1.8)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Antes del tratamiento, asegúrese de que el personal y los medicamentos apropiados estén disponibles para tratar las reacciones (por ejemplo, hipersensibilidad) que se presenten durante la infusión y poco después de la infusión. (2.11)
- REMICADE se administra por infusión intravenosa durante al menos 2 horas con un filtro en línea. (2.11)
- *Enfermedad de Crohn:* 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, luego cada 8 semanas. Algunos pacientes adultos que inicialmente responden al tratamiento pueden beneficiarse del aumento de la dosis a 10 mg/kg cada 8 semanas si más adelante pierden su respuesta. (2.1)
- *Enfermedad de Crohn pediátrica (≥6 años):* 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, luego cada 8 semanas. (2.2)
- *Colitis ulcerosa:* 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, luego cada 8 semanas. (2.3)
- *Colitis ulcerosa pediátrica (≥6 años):* 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, luego cada 8 semanas. (2.4)

- *Artritis reumatoide:* junto con metotrexato, 3 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, luego cada 8 semanas. Algunos pacientes pueden beneficiarse de un aumento de la dosis hasta 10 mg/kg cada 8 semanas o tratarse con una frecuencia de cada 4 semanas. (2.5)
- *Espondilitis anquilosante:* 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, luego cada 6 semanas. (2.6)
- *Artritis psoriásica* y *psoriasis en placas:* 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, luego cada 8 semanas. (2.7, 2.8)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Para inyección: 100 mg de infliximab como polvo liofilizado en un vial de una sola dosis para reconstitución y dilución. (2.11, 3)

CONTRAINDICACIONES

- Dosis de REMICADE de >5 mg/kg en insuficiencia cardíaca moderada a grave. (4)
- Reacción de hipersensibilidad previa grave a infliximab o cualquier componente no activo de REMICADE o a cualquier proteína murina. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- *Infecciones graves:* no administre REMICADE durante una infección activa. Si se presenta una infección, haga un seguimiento exhaustivo y suspenda la administración de REMICADE si la infección se agrava. (5.1)
- *Infecciones fúngicas invasivas:* para pacientes que presentan una enfermedad sistémica durante la administración de REMICADE, considere la terapia antifúngica provisional para quienes residen o viajan a regiones donde las micosis son endémicas. (5.1)
- *Neoplasias malignas:* la incidencia de neoplasias malignas, lo que incluye cáncer invasivo de cuello uterino y linfoma, fue mayor en los pacientes tratados con REMICADE que en los de los controles. Debido al riesgo de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), evalúe cuidadosamente el riesgo/beneficio especialmente si el paciente tiene enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, si es hombre y si recibe tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina. (5.2)
- *Reactivación del virus de la hepatitis B:* prueba para detectar infección por el VHB antes de comenzar a administrar REMICADE. Controle a los portadores del VHB durante la terapia y por varios meses después de esta. Si se produce la reactivación, suspenda la administración de REMICADE y comience con terapia antivírica. (5.3)
- *Hepatotoxicidad:* reacciones hepáticas graves, algunas mortales o que necesitan trasplante de hígado. Suspenda la administración de REMICADE en casos de ictericia y/o aumento marcado de las enzimas hepáticas. (5.4)
- *Insuficiencia cardíaca:* se puede producir una nueva manifestación o empeoramiento de los síntomas. (4, 5.5)
- *Citopenias:* recomiende a los pacientes que obtengan atención médica si presentan signos y síntomas, y considere detener la administración de REMICADE. (5.6)
- *Hipersensibilidad:* se pueden producir reacciones graves a la infusión que incluyen anafilaxia o reacciones similares a enfermedad sérica. (5.7)
- *Reacciones cardiovasculares y cerebrovasculares:* se han informado accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio (algunos mortales) y arritmias durante la infusión de REMICADE y en las 24 horas posteriores a su inicio. Controle a los pacientes durante la infusión de REMICADE y, si se produce una reacción grave, suspenda la infusión. (5.8)
- *Enfermedad desmielinizante:* puede aparecer una exacerbación o una nueva manifestación. (5.9)
- *Síndrome similar al lupus:* suspenda la administración de REMICADE si se presenta el síndrome. (5.12)
- *Vacunas y uso de vacunas atenuadas/agentes infecciosos terapéuticos:* antes de comenzar con REMICADE, asegúrese de que los pacientes pediátricos y adultos estén al día con todas las vacunas. No se deben administrar vacunas atenuadas o agentes infecciosos terapéuticos junto con REMICADE. Se recomienda al menos un período de espera de seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas atenuadas a los lactantes expuestos *en el útero* a infliximab (5.13).

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas más comunes (>10 %): infecciones (por ejemplo, de tracto respiratorio superior, sinusitis y faringitis), reacciones relacionadas con la infusión, dolor de cabeza y dolor abdominal. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Janssen Biotech, Inc. llamando al 1-800-526-7736 o a la FDA, al 1-800-FDA-1088 o visite el sitio web *www.fda.gov/medwatch.*

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Otros productos biológicos: mayor riesgo de infecciones graves (7.1)

Consulte la sección 17 con la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 02/2025

REMICADE® (infliximab)

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES Y NEOPLASIAS MALIGNAS
1 INDICACIONES Y MODO DE USO
1.1 Enfermedad de Crohn
1.2 Enfermedad de Crohn pediátrica
1.3 Colitis ulcerosa
1.4 Colitis ulcerosa pediátrica
1.5 Artritis reumatoide
1.6 Espondilitis anquilosante
1.7 Artritis psoriásica
1.8 Psoriasis en placas
2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
2.1 Dosis para adultos con enfermedad de Crohn
2.2 Dosis para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn
2.3 Dosis para adultos con colitis ulcerosa
2.4 Dosis para pacientes pediátricos con colitis ulcerosa
2.5 Dosis para artritis reumatoide
2.6 Dosis para espondilitis anquilosante
2.7 Dosis para artritis psoriásica
2.8 Dosis para psoriasis en placas
2.9 Evaluación de la tuberculosis latente y activa
2.10 Instrucciones de administración con respecto a las reacciones a la infusión
2.11 Instrucciones de reconstitución, dilución y administración
3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
4 CONTRAINDICACIONES
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Infecciones graves
5.2 Neoplasias malignas
5.3 Reactivación del virus de la hepatitis B
5.4 Hepatotoxicidad
5.5 Insuficiencia cardíaca
5.6 Reacciones hematológicas
5.7 Hipersensibilidad
5.8 Reacciones cardiovasculares y cerebrovasculares durante la infusión y después de esta
5.9 Reacciones neurológicas
5.10 Administración concurrente con otros productos biológicos
5.11 Cambio entre fármacos biológicos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)
5.12 Autoinmunidad
5.13 Vacunas y uso de vacunas atenuadas/agentes infecciosos terapéuticos
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en ensayos clínicos
6.2 Inmunogenicidad
6.3 Experiencia en poscomercialización
7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
7.1 Otros productos biológicos
7.2 Metotrexato y otros medicamentos concomitantes
7.3 Inmunodepresores
7.4 Sustratos del citocromo P450
7.5 Vacunas atenuadas/agentes infecciosos terapéuticos
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1 Embarazo
8.2 Lactancia
8.4 Uso pediátrico
8.5 Uso geriátrico
10 SOBREDOSIS
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de acción
12.2 Farmacodinámica
12.3 Farmacocinética
13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1 Enfermedad de Crohn en adultos
14.2 Enfermedad de Crohn pediátrica
14.3 Colitis ulcerosa en adultos
14.4 Colitis ulcerosa pediátrica
14.5 Artritis reumatoide
14.6 Espondilitis anquilosante
14.7 Artritis psoriásica
14.8 Psoriasis en placas
15 REFERENCIAS
16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones que se omitieron de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: INFECCIONES GRAVES y NEOPLASIAS MALIGNAS

INFECCIONES GRAVES

Los pacientes tratados con REMICADE tienen mayor riesgo de presentar infecciones graves que pueden conducir a la hospitalización o la muerte *[consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.1)]*. La mayoría de los pacientes que presentaron estas infecciones estaban tomando inmunodepresores concomitantes tales como corticoesteroides o metotrexato.

Se debe interrumpir la administración de REMICADE si un paciente presenta una infección o sepsis grave.

Las infecciones informadas incluyen:

- **Tuberculosis activa, que incluye la reactivación de una tuberculosis latente. Los pacientes con tuberculosis frecuentemente han presentado enfermedad diseminada o extrapulmonar. Los pacientes deben hacerse la prueba de tuberculosis latente antes del uso de REMICADE y durante el tratamiento. El tratamiento para la infección latente debe iniciarse antes del uso de REMICADE.**
- **Infecciones fúngicas invasivas, que incluyen histoplasmosis, coccidioidomicosis, candidiasis, aspergillosis, blastomicosis y neumocistosis. Los pacientes con histoplasmosis u otras infecciones fúngicas invasivas pueden presentar enfermedad diseminada, en lugar de localizada. Los resultados de las pruebas de antígenos y anticuerpos contra histoplasmosis pueden ser negativos en algunos pacientes con infección activa. Se debe considerar una terapia antifúngica provisional en pacientes con riesgo de sufrir infecciones fúngicas invasivas que presentan enfermedad sistémica grave.**
- **Infecciones bacterianas, virales y de otro tipo debido a patógenos oportunistas, que incluyen Legionela y Listeria.**

Se deben considerar detenidamente los riesgos y beneficios del tratamiento con REMICADE antes de iniciar la terapia en los pacientes con infección crónica o recurrente.

Se debe controlar estrictamente a los pacientes para observar la presencia de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con REMICADE, que incluya el posible desarrollo de tuberculosis en pacientes con resultado negativo para la infección de tuberculosis latente antes de iniciar la terapia.

NEOPLASIA MALIGNA

Se han informado linfomas y otras neoplasias malignas, algunas mortales, en niños y adolescentes tratados con inhibidores del TNF, incluido REMICADE *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*.

En la poscomercialización se han informado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), un tipo raro de linfoma de células T, en pacientes tratados con inhibidores del TNF, incluido REMICADE. Estos casos han tenido un curso de enfermedad muy agresivo y han sido mortales. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina concomitantemente con un inhibidor del TNF en el momento del diagnóstico o antes de este. La mayoría de los casos de REMICADE informados se han producido en pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría eran hombres adolescentes o adultos jóvenes.

REMICADE® (infliximab)

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

1.1 Enfermedad de Crohn

REMICADE está indicado para:

- reducir signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes adultos con enfermedad de Chron (EC) activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional;
- reducir el número de fístulas enterocutáneas y rectovaginales con drenaje y mantener el cierre de fístulas en pacientes adultos con EC fistulizante.

1.2 Enfermedad de Crohn pediátrica

REMICADE está indicado para reducir signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años de edad o más con EC activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

1.3 Colitis ulcerosa

REMICADE está indicado para reducir signos y síntomas, inducir y mantener la remisión clínica y la curación de la mucosa y eliminar el uso de corticoesteroides en pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

1.4 Colitis ulcerosa pediátrica

REMICADE está indicado para reducir signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años de edad o más con CU activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

1.5 Artritis reumatoide

REMICADE, combinado con metotrexato, está indicado para reducir signos y síntomas, inhibir el avance del daño estructural y mejorar las funciones físicas en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave.

1.6 Espondilitis anquilosante

REMICADE está indicado para reducir signos y síntomas en pacientes adultos con espondilitis anquilosante (EA) activa.

1.7 Artritis psoriásica

REMICADE está indicado para reducir signos y síntomas de artritis reumatoide activa, inhibir el avance del daño estructural y mejorar las funciones físicas en pacientes adultos con artritis psoriásica (APs).

1.8 Psoriasis en placas

REMICADE está indicado para tratar a pacientes adultos con psoriasis en placas (PP) intensa crónica (es decir, extensiva o discapacitante) que son candidatos para recibir terapia sistémica y cuando otras terapias sistémicas son menos adecuadas desde el punto de vista médico. REMICADE debe administrarse únicamente a pacientes que recibirán controles minuciosos y que realizarán visitas de seguimiento regulares a un médico *[consulte el Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5)]*.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis para adultos con enfermedad de Crohn

La dosis recomendada de REMICADE es 5 mg/kg administrada como un régimen de inducción intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, seguido por un régimen de mantenimiento de 5 mg/kg cada 8 semanas a partir de ese momento para el tratamiento de adultos con EC o EC fistulizante activa de moderada a grave. Para pacientes adultos que responden y luego pierden su respuesta, se debe considerar un tratamiento con 10 mg/kg cada 8 semanas. Los pacientes que no responden en la semana 14 es poco probable que respondan con dosis continuada y se debe considerar suspender la administración de REMICADE en esos pacientes.

2.2 Dosis para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

La dosis recomendada de REMICADE para pacientes pediátricos de 6 años de edad o más con EC activa de moderada a grave es 5 mg/kg administrada como régimen de inducción intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, seguido por un régimen de mantenimiento de 5 mg/kg cada 8 semanas.

2.3 Dosis para adultos con colitis ulcerosa

La dosis recomendada de REMICADE es 5 mg/kg administrada como un régimen de inducción intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, seguido por un régimen de mantenimiento de 5 mg/kg cada 8 semanas a partir de ese momento para el tratamiento de pacientes adultos con CU activa de moderada a grave.

2.4 Dosis para pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

La dosis recomendada de REMICADE para pacientes pediátricos de 6 años o más con CU activa de moderada a grave es 5 mg/kg administrada como régimen de inducción intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, seguido por un régimen de mantenimiento de 5 mg/kg cada 8 semanas.

2.5 Dosis para artritis reumatoide

La dosis recomendada de REMICADE es 3 mg/kg administrada como un régimen de inducción intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, seguido por un régimen de mantenimiento de 3 mg/kg cada 8 semanas a partir de ese momento para el tratamiento de pacientes adultos con AR activa de moderada a grave. REMICADE se debe administrar en combinación con metotrexato. Para pacientes que tengan una respuesta incompleta, se debe considerar ajustar la dosis hasta 10 mg/kg cada 8 semanas o tratar con una frecuencia de cada 4 semanas teniendo en cuenta que el riesgo de infecciones graves aumenta con dosis más altas por infusión o administración de dosis más frecuente *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

2.6 Dosis para espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de REMICADE es 5 mg/kg administrada como un régimen de inducción intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, seguido por un régimen de mantenimiento de 5 mg/kg cada 6 semanas a partir de ese momento para el tratamiento de EA activa de moderada a grave.

2.7 Dosis para artritis psoriásica

La dosis recomendada de REMICADE es 5 mg/kg administrada como un régimen de inducción intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, seguido por un régimen de mantenimiento de 5 mg/kg cada 8 semanas a partir de ese momento para el tratamiento de APs. REMICADE se puede usar con o sin metotrexato.

2.8 Dosis para psoriasis en placas

La dosis recomendada de REMICADE en pacientes adultos es 5 mg/kg administrada como un régimen de inducción intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, seguido por un régimen de mantenimiento de 5 mg/kg cada 8 semanas a partir de ese momento para el tratamiento de PP grave crónica (es decir, extensiva o incapacitante).

2.9 Evaluación de la tuberculosis latente y activa

Antes de comenzar con REMICADE y periódicamente durante la terapia, se debe evaluar a los pacientes para detectar tuberculosis activa y realizar un análisis de infección latente *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.

2.10 Instrucciones de administración con respecto a las reacciones a la infusión

Antes del tratamiento, asegúrese de que el personal y los medicamentos apropiados estén disponibles para tratar las reacciones (por ejemplo, hipersensibilidad u otras reacciones) que se presenten durante la infusión y poco después de la infusión. Antes de la infusión con REMICADE, los pacientes pueden ser premedicados con antagonistas del receptor de la histamina-1, antagonistas del receptor de la histamina-2, acetaminofeno o corticoesteroides *[consulte Advertencias y precauciones (5.7)]*.

Para reacciones leves a moderadas durante la infusión, considere ralentizar o detener la infusión. Luego de la resolución de estas reacciones, puede reiniciar la infusión a una velocidad de infusión más baja o con antagonistas del receptor de la histamina-1, antagonistas del receptor de la histamina-2, acetaminofeno o corticoesteroides. Suspenda la infusión si las reacciones leves a moderadas vuelven a ocurrir.

Suspenda la infusión si se producen reacciones graves de hipersensibilidad durante la infusión.

2.11 Instrucciones de reconstitución, dilución y administración

REMICADE está indicado para usar bajo orientación y supervisión de un proveedor de atención médica. El polvo liofilizado suministrado debe reconstituirse y diluirse antes de la administración. Un médico capacitado debe preparar y administrar la solución de la infusión usando una técnica aséptica según el siguiente procedimiento:

1. Calcule la dosis, el volumen total de la solución de REMICADE reconstituida requerida y el número de viales de REMICADE necesarios. Se puede necesitar más de un vial para una dosis completa.
2. Reconstituya cada vial de 100 mg de REMICADE con 10 ml de agua estéril para inyección, USP, para obtener una concentración de 10 mg/ml, usando una jeringa con una aguja calibre 21 o más pequeña de la siguiente manera:
   - Retire la cubierta abatible del vial y limpie la parte superior con un hisopo con alcohol.
   - Inserte la aguja de la jeringa en el vial a través del centro del tapón de goma y dirija el flujo de agua estéril para inyección, USP, hacia la pared de vidrio del vial. Mezcle suavemente la solución rotando el vial para disolver el polvo liofilizado (que tiene una apariencia similar al polvo para tortas). Evite la agitación prolongada o vigorosa. NO LO AGITE. Es usual la formación de espuma de la solución en reconstitución.
   - Deje que la solución reconstituida repose durante 5 minutos. Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y decoloración. La solución reconstituida debe ser incolora a amarillo claro y opalescente, y puede desarrollar unas pocas partículas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. No la use si el polvo liofilizado no se ha disuelto completamente o si observa partículas opacas, decoloración u otro signo de partículas extrañas. No almacene la solución de REMICADE reconstituida no utilizada.
3. Diluya el volumen total de la solución de REMICADE reconstituida con 250 ml* de inyección estéril de cloruro de sodio al 0.9 %, USP, (no lo diluya con ningún otro diluyente) de la siguiente manera:
   - Retire un volumen de la inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP, del frasco o bolsa de 250 ml igual al volumen <u>total</u> de REMICADE reconstituido requerido para una dosis. Agregue lentamente el volumen total de la solución de REMICADE reconstituida del vial al frasco o bolsa de infusión de 250 ml.
   - Deseche cualquier resto no utilizado de la solución de REMICADE reconstituida que quede en los viales.

- Invierta con cuidado la bolsa para mezclar la solución. La concentración de la infusión resultante debe oscilar entre 0.4 mg/ml (concentración mínima recomendada) y 4 mg/ml (concentración máxima recomendada) de infliximab.
  *Para volúmenes superiores a 250 ml, use una bolsa de infusión más grande (por ejemplo, 500 ml) o varias bolsas de infusión de 250 ml para asegurarse de que la concentración de la solución de infusión no exceda los 4 mg/ml.

4. La infusión de REMICADE debe comenzar dentro de las 3 horas posteriores a la reconstitución y dilución. La infusión debe administrarse por vía intravenosa durante al menos 2 horas con un equipo de infusión con un filtro en línea, estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 1.2 µm o menos).
5. Dado que los viales no contienen conservantes antibacterianos, deseche cualquier parte no utilizada de la solución de infusión (no almacene para su reutilización).

No se han realizado estudios de compatibilidad bioquímica para evaluar la administración conjunta de REMICADE con otros agentes. REMICADE no se debe administrar de forma concomitante en la misma línea intravenosa con otros agentes.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Para inyección: 100 mg de infliximab como un polvo blanco liofilizado en un vial de dosis única para su reconstitución y dilución.

4 CONTRAINDICACIONES

El uso de REMICADE en una dosis de >5 mg/kg está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave *[consulte Advertencias y precauciones (5.5) y Reacciones adversas (6.1)].*

REMICADE está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad grave previa a infliximab, a cualquiera de los componentes inactivos de REMICADE o a cualquier proteína murina (las reacciones de hipersensibilidad grave han incluido anafilaxia, hipotensión y enfermedad del suero) *[consulte Advertencias y precauciones (5.7) y Reacciones adversas (6.1)].*

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Infecciones graves

Los pacientes tratados con REMICADE tienen un mayor riesgo de presentar infecciones graves que comprometan varios sistemas de órganos y lugares que pueden necesitar hospitalización o causar la muerte.

Se han informado infecciones oportunistas debido a organismos bacterianos, microbacterianos, fúngicos invasivos, virales o parasitarios, que incluyen aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, criptococosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis, salmonelosis y tuberculosis, con inhibidores del TNF. Los pacientes han presentado frecuentemente una enfermedad diseminada en lugar de localizada.

No se debe iniciar el tratamiento con REMICADE en pacientes con una infección activa, incluidas infecciones localizadas de importancia clínica. Los pacientes mayores de 65 años de edad, los pacientes con afecciones comórbidas y/o los pacientes que reciben inmunodepresores concomitantes como corticoesteroides o metotrexato pueden tener mayor riesgo de infección. Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar la terapia en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente;
- que han estado expuestos a la tuberculosis;
- con antecedentes de infecciones oportunistas;
- que hayan residido o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis; o
- con enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a una infección.

Tuberculosis

Se han observado casos de reactivación de tuberculosis o infecciones nuevas de tuberculosis en pacientes que reciben REMICADE, incluso en pacientes que han recibido previamente tratamiento para tuberculosis latente o activa. También han ocurrido casos de tuberculosis activa en los pacientes tratados con REMICADE durante el tratamiento para tuberculosis latente.

Se debe evaluar a los pacientes para conocer los factores de riesgo de tuberculosis y para comprobar si existe infección latente antes de iniciar el tratamiento con REMICADE y periódicamente durante la terapia. Se ha demostrado que el tratamiento de infección latente de tuberculosis antes de la terapia con inhibidores del TNF reduce el riesgo de reactivación de tuberculosis durante la terapia. Una induración de 5 mm o más grande con la prueba cutánea de la tuberculina se debe considerar un resultado positivo cuando se evalúe si se necesita tratamiento para tuberculosis latente antes de iniciar la administración de REMICADE, incluso para pacientes previamente vacunados con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

También se debe considerar terapia antituberculosis antes de iniciar con REMICADE en pacientes con antecedentes pasados de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un adecuado curso de tratamiento y para pacientes con una prueba negativa de tuberculosis latente pero que tienen factores de riesgo para la infección de tuberculosis. Se recomienda la consulta con un médico de experiencia en el tratamiento de tuberculosis que colabore con la decisión de si iniciar la terapia antituberculosis es adecuada para un paciente individual.

REMICADE® (infliximab)

Se debe considerar ampliamente la tuberculosis en pacientes que presentan una nueva infección durante el tratamiento con REMICADE, especialmente en pacientes que han viajado antes o recientemente a países con una alta prevalencia de tuberculosis, o quienes han tenido contacto estrecho con una persona con tuberculosis activa.

Monitoreo

Se debe controlar estrictamente a los pacientes para detectar la presencia de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con REMICADE, incluida la aparición de tuberculosis en pacientes con resultado negativo para la infección de tuberculosis latente antes de iniciar la terapia. El resultado de las pruebas de infección de tuberculosis latente también puede ser un falso negativo mientras estén en terapia con REMICADE.

Se debe interrumpir la administración de REMICADE si un paciente presenta una infección o sepsis grave. Un paciente que presenta una nueva infección durante el tratamiento con REMICADE debe ser controlado minuciosamente, someterse a pruebas diagnósticas oportunas y completas que sean adecuadas para un paciente inmunodeprimido y comenzar con una terapia antimicrobiana apropiada.

Infecciones fúngicas invasivas

Para pacientes que residen o viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe suponer una infección fúngica invasiva si manifiestan una enfermedad sistémica grave. Se debe considerar una terapia antifúngica provisional adecuada mientras se están realizando pruebas diagnósticas. Los resultados de las pruebas de antígenos y anticuerpos contra histoplasmosis pueden ser negativos en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, se puede tomar la decisión de administrar una terapia antifúngica provisional adecuada en estos pacientes en consulta con un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas y teniendo en cuenta tanto el riesgo para infección fúngica grave como los riesgos de la terapia antifúngica.

5.2 Neoplasias malignas

Se han informado neoplasias malignas, algunas mortales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con inhibidores del TNF (inicio de la terapia ≤18 años de edad), incluido REMICADE. Aproximadamente la mitad de estos casos fueron linfomas, incluidos el linfoma de Hodgkin y de no Hodgkin. Los otros casos representaron una variedad de neoplasias malignas, que incluyen neoplasias malignas raras que suelen asociarse con la inmunodepresión y neoplasias malignas que no suelen observarse en niños y adolescentes. Las neoplasias malignas se produjeron después de una mediana de 30 meses (rango de 1 a 84 meses) después de la primera dosis de terapia anti-TNF. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunodepresores concomitantes. Estos casos se informaron después de la comercialización y se derivaron de una variedad de fuentes que incluían registros e informes espontáneos de poscomercialización.

Linfomas

En las porciones controladas de los ensayos clínicos de todos los inhibidores del TNF, se han observado más casos de linfoma entre pacientes que reciben un inhibidor del TNF si se los compara con los pacientes de control. En las porciones controladas y abiertas de los ensayos clínicos con REMICADE, 5 pacientes presentaron linfomas entre 5707 pacientes tratados con REMICADE (mediana de duración de seguimiento de hasta 1.0 años) frente a 0 linfomas en 1600 pacientes de control (mediana de duración de seguimiento de 0.4 años). En pacientes con AR, se observaron 2 linfomas para un índice de 0.08 casos por 100 pacientes-año de seguimiento, lo que es aproximadamente tres veces mayor a lo esperado en la población en general. En la población de los ensayos clínicos combinados para AR, EC, APs, EA, CU y PP, se observaron 5 linfomas para un índice de 0.10 casos por 100 pacientes-año de seguimiento, lo que es aproximadamente cuatro veces mayor a lo esperado en la población general. Los pacientes con EC, AR o PP, especialmente los pacientes con enfermedad muy activa y/o exposición crónica a terapias inmunodepresoras, pueden tener un mayor riesgo (hasta varias veces mayor) que la población general de presentar linfoma, incluso en ausencia de inhibidores del TNF. Se han informado casos posteriores a la comercialización de leucemia aguda y crónica con el uso de inhibidor del TNF en AR y otras enfermedades. Incluso ante ausencia de terapia anti-TNF, los pacientes con AR pueden tener un mayor riesgo (aproximadamente 2 veces mayor) que la población general de padecer leucemia.

Linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL)

En la poscomercialización se han informado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), un tipo raro de linfoma de células T, en pacientes tratados con inhibidores del TNF, incluido REMICADE. Estos casos han tenido un curso de enfermedad muy agresivo y han sido mortales. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunodepresores azatioprina o 6-mercaptopurina concomitantemente con un inhibidor del TNF en el momento del diagnóstico o antes de este. La mayoría de los casos informados con REMICADE se produjeron en pacientes con EC o CU y la mayoría eran hombres adolescentes o adultos jóvenes. Aún no se conoce si la incidencia del HSTCL está relacionada con inhibidores del TNF o con inhibidores del TNF en combinación con estos otros inmunodepresores. Cuando se tratan pacientes, la consideración de la posibilidad de usar REMICADE solo o en combinación con otros inmunodepresores tales como azatioprina o 6-mercaptopurina debe tener en cuenta de que hay un mayor riesgo de sufrir HSTCL con la terapia combinada en comparación con un mayor riesgo de inmunogenicidad y reacciones de hipersensibilidad observado con la

monoterapia de REMICADE a partir de los datos de ensayos clínicos *[consulte Advertencias y precauciones (5.7) y Reacciones adversas (6.1)]*.

Cáncer de piel

Se ha informado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con terapia anti-TNF, que incluye a REMICADE *[consulte Reacciones adversas (6.3)]*. Se recomienda realizar exámenes periódicos de piel a todos los pacientes, particularmente aquellos con factores de riesgo para el cáncer de piel.

Cáncer de cuello uterino

Un estudio de cohorte retrospectivo basado en la población que utiliza datos de registros de salud nacionales suecos descubrió un aumento de 2 a 3 veces en la incidencia de cáncer invasivo de cuello uterino en mujeres con AR tratadas con REMICADE, en comparación con pacientes sin enfermedades biológicas o con la población general, en particular las mayores de 60 años. No se puede excluir una relación causal entre REMICADE y el cáncer de cuello uterino. Se deben respetar los exámenes periódicos en mujeres tratadas con REMICADE *[consulte Reacciones adversas (6.3)]*.

Otras neoplasias malignas

En las porciones controladas de ensayos clínicos de algunos inhibidores del TNF que incluyen a REMICADE, se han observado más neoplasias malignas (sin incluir linfoma y cáncer de piel no melanocítico [CPNM]) en pacientes que reciben inhibidores del TNF comparados con pacientes de control. Durante las porciones controladas de ensayos con REMICADE en pacientes con AR, EC, APs, EA, CU y PP activa de moderada a grave, se diagnosticaron 14 pacientes con neoplasias malignas (sin incluir linfoma y CPNM) entre 4019 pacientes tratados con REMICADE frente a 1 paciente entre 1597 pacientes de control (a un índice de 0.52/100 pacientes-año entre pacientes tratados con REMICADE frente a un índice de 0.11/100 pacientes-año entre pacientes de control), con mediana de duración de seguimiento de 0.5 años para pacientes tratados con REMICADE y 0.4 años para pacientes de control. De ellos, la mayoría de las neoplasias malignas fueron mamarias, colorrectales y melanocíticas. El índice de neoplasias malignas entre los pacientes tratados con REMICADE fue similar a lo esperado en la población general mientras que el índice en los pacientes de control fue menor a lo esperado.

En un ensayo clínico que explora el uso de REMICADE en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, se informaron más neoplasias malignas, la mayoría de origen pulmonar o de cabeza y cuello en pacientes tratados con REMICADE comparados con pacientes de control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo intenso *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*. Los médicos que prescriben deben ejercer precaución cuando se considera el uso de REMICADE en pacientes con EPOC de moderada a grave.

Se debe controlar a los pacientes con PP para detectar cánceres de piel no melanocíticos (CPNM), particularmente aquellos pacientes que han recibido tratamiento de fototerapia prolongado. En la porción de mantenimiento de ensayos clínicos para REMICADE, los CPNM fueron más comunes en pacientes con fototerapia previa *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

No se conoce la función potencial de los inhibidores del TNF en el desarrollo de neoplasias malignas *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*. No se pueden comparar los índices en ensayos clínicos para REMICADE con los índices en los ensayos clínicos de otros inhibidores del TNF y es posible que estos índices no puedan predecir índices observados en una población de pacientes más amplia. Se debe ejercer precaución al considerar tratamiento con REMICADE en pacientes con antecedentes de neoplasias malignas o en continuar tratamiento en pacientes que desarrollan neoplasias malignas mientras reciben REMICADE.

5.3 Reactivación del virus de la hepatitis B

El uso de inhibidores del TNF, que incluyen REMICADE, se ha asociado con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunas instancias, la reactivación del VHB que se produce junto con la terapia anti-TNF ha sido mortal. La mayoría de los estos informes se ha producido en pacientes que reciben concomitantemente otros medicamentos que deprimen el sistema inmunitario, que también pueden contribuir con la reactivación del VHB. Se debe comprobar que los pacientes no tengan infección por el VHB antes de iniciar con terapia anti-TNF, que incluye a REMICADE. Para pacientes que obtuvieron un resultado positivo en la prueba de antígeno de superficie de hepatitis B, se recomienda una consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de hepatitis B. No se dispone de datos adecuados sobre la seguridad y eficacia del tratamiento de pacientes que son portadores del VHB con terapia antivírica junto con terapia anti-TNF para evitar la reactivación del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y requieren tratamiento con inhibidores del TNF deben ser controlados estrictamente para detectar signos clínicos y de laboratorio de una infección por VHB activa durante la terapia y varios meses después de finalizarla. En pacientes que presentan reactivación del VHB, se deben detener los inhibidores del TNF y se debe iniciar terapia antivírica con tratamiento de apoyo adecuado. No se conoce la seguridad de reanudar la terapia anti-TNF después de que se controle la reactivación del VHB. Por lo tanto, los médicos que prescriben deben tener precaución al considerar reanudar la terapia anti-TNF en esta situación y controlar a los pacientes minuciosamente.

5.4 Hepatotoxicidad

Se han informado reacciones hepáticas graves, que incluyen insuficiencia hepática aguda, ictericia, hepatitis y colestasis, según los datos de poscomercialización en pacientes que reciben REMICADE. Se ha diagnosticado hepatitis autoinmunitaria en algunos de estos casos. Las reacciones hepáticas graves se produjeron entre 2 semanas a más de 1 año después de iniciar con REMICADE; no se observaron aumentos en niveles de aminotransferasa hepática antes de detectar la lesión hepática en muchos de estos casos. Algunos de estos casos fueron mortales o necesitaron trasplante de hígado. Se debe evaluar a los pacientes con síntomas o signos de disfunción hepática como evidencia de lesión hepática. Si se manifiesta ictericia y/o aumentos marcados de enzimas hepáticas (por ejemplo, ≥5 veces el límite superior de lo normal), se debe interrumpir REMICADE y llevar a cabo una investigación exhaustiva de la anormalidad. En ensayos clínicos se han observado aumentos moderados de ALT y AST en pacientes que reciben REMICADE sin progresión a una lesión hepática grave *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

5.5 Insuficiencia cardíaca

El uso de REMICADE en una dosis de >5 mg/kg está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave. Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo evaluó el uso de REMICADE (5 mg/kg o 10 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6) en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (New York Heart Association [NYHA], Clase funcional III/IV). En comparación con los pacientes que recibieron placebo, hubo una mayor tasa de mortalidad y un mayor riesgo de hospitalización en la semana 28 debido a insuficiencia cardíaca en pacientes que recibieron la dosis de 10 mg/kg de REMICADE, y mayores tasas de eventos adversos cardiovasculares en pacientes que recibieron dosis de 5 mg/kg y 10 mg/kg de REMICADE.

Se han recibido informes de poscomercialización de nuevas apariciones o empeoramiento de insuficiencia cardíaca, con y sin factores desencadenantes identificables (por ejemplo, enfermedad cardiovascular preexistente), en pacientes tratados con REMICADE. Algunos de estos pacientes eran menores de 50 años.

Si se toma la decisión de administrar REMICADE (≤5 mg/kg) a pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave o de administrar REMICADE (en cualquier dosis aprobada) a pacientes con insuficiencia cardíaca leve, se los debe controlar estrictamente durante la terapia y se debe interrumpir REMICADE si aparecen síntomas nuevos o de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca *[consulte Contraindicaciones (4) y Reacciones adversas (6.1)]*.

5.6 Reacciones hematológicas

Se han informado casos de leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia, algunos con resultado mortal, en pacientes que recibían REMICADE. La relación causal con la terapia de REMICADE permanece sin aclararse. Aunque no se ha(n) identificado grupo(s) de alto riesgo, se debe tener precaución en pacientes tratados con REMICADE que tienen anormalidades hematológicas en curso o antecedentes de anormalidades hematológicas importantes. Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si presentan signos y síntomas de discrasia sanguínea o infección (por ejemplo, fiebre persistente) mientras reciben REMICADE. Se debe considerar la interrupción de la terapia de REMICADE en pacientes que manifiestan anormalidades hematológicas importantes.

5.7 Hipersensibilidad

REMICADE ha sido asociado con reacciones de hipersensibilidad que varían en el momento de su aparición y han requerido hospitalización en algunos casos. La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad (que incluyen anafilaxia, urticaria, disnea y/o hipotensión) se han producido durante la infusión de REMICADE o en las 2 horas posteriores.

No obstante, se ha observado en algunos casos reacciones similares a enfermedad sérica después de iniciar la terapia de REMICADE (es decir, casi después de la segunda dosis), y cuando se reinstituyó la terapia de REMICADE seguida de un período extendido sin tratamiento con REMICADE. Los síntomas asociados con estas reacciones incluyen fiebre, sarpullido, dolor de cabeza, dolor de garganta, mialgias, poliartralgias, edema de manos y cara y/o disfagia. Estas reacciones se asociaron con un aumento marcado en los anticuerpos contra infliximab, pérdida de concentraciones séricas de infliximab y posible pérdida de eficacia del medicamento.

REMICADE se debe interrumpir cuando se producen reacciones graves de hipersensibilidad. Los medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, acetaminofeno, antihistamínicos, corticoesteroides o epinefrina) deben estar disponibles para el uso inmediato ante una reacción *[consulte Posología y forma de administración (2.10) y Reacciones adversas (6.1)]*.

En ensayos clínicos de AR, EC y PP, la readministración de REMICADE después de un período sin tratamiento produjo una mayor incidencia de reacciones a la infusión relativas al tratamiento de mantenimiento regular *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*. En general, el beneficio-riesgo de la readministración de REMICADE después de un período sin tratamiento, especialmente como régimen de reinducción administrado en las semanas 0, 2 y 6, debe considerarse cuidadosamente. En caso de interrumpir la terapia de mantenimiento de REMICADE para PP, se debe reiniciar REMICADE como única dosis seguida por terapia de mantenimiento.

5.8 Reacciones cardiovasculares y cerebrovasculares durante la infusión y después de esta

Se han informado accidentes cerebrovasculares graves, isquemia/infarto de miocardio (algunos mortales), hipotensión, hipertensión y arritmias durante la infusión de REMICADE y en las 24 horas posteriores al inicio de esta. Se han

informado casos de pérdida transitoria de la vista durante la infusión de REMICADE o en las 2 horas posteriores a esta. Controle a los pacientes durante la infusión y, si se produce una reacción grave, suspenda la infusión. El manejo adicional de las reacciones debe basarse en los signos y síntomas *[consulte Reacciones adversas (6)].*

5.9 Reacciones neurológicas

REMICADE y otros agentes que inhiben el TNF se han asociado con manifestación del sistema nervioso central (SNC) de vasculitis sistémica, convulsiones y nueva manifestación o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso, que incluyen esclerosis múltiple y neuritis óptica, y trastornos desmielinizantes periféricos, que incluyen el síndrome de Guillain-Barré. Los médicos que prescriben deben ser cautelosos al considerar el uso de REMICADE en pacientes con estos trastornos neurológicos y considerar la interrupción de REMICADE si se manifiestan.

5.10 Administración concurrente con otros productos biológicos

Se observaron neutropenia e infecciones graves en estudios clínicos con el uso concurrente de anakinra y otro inhibidor del TNF, etanercept, sin beneficio clínico agregado en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con el uso concurrente de la terapia de etanercept y anakinra, también pueden producirse toxicidades similares con el uso concurrente de anakinra y otros inhibidores del TNF. Por ello, no se recomienda el uso concurrente de REMICADE y anakinra.

En estudios clínicos, la administración concurrente de inhibidores del TNF y abatacept se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones, que incluyen infecciones graves, en comparación con los inhibidores del TNF solos, sin mayor beneficio clínico. Por esta razón, no se recomienda el uso concurrente de REMICADE y abatacept *[consulte Interacciones farmacológicas (7.1)].*

No hay información suficiente con respecto al uso concurrente de REMICADE con otros productos biológicos utilizados para tratar las mismas afecciones que REMICADE. No se recomienda el uso concurrente de REMICADE con estos productos biológicos debido a la posibilidad de un mayor riesgo de infección *[consulte Interacciones farmacológicas (7.1)].*

5.11 Cambio entre fármacos biológicos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)

Se debe tener cuidado cuando se cambia de un fármaco biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar más el riesgo de infección.

5.12 Autoinmunidad

El tratamiento con REMICADE puede provocar la formación de autoanticuerpos y el desarrollo de un síndrome similar al lupus. Si un paciente desarrolla síntomas que sugieran un síndrome similar al lupus luego del tratamiento con REMICADE, se debe interrumpir el tratamiento *[consulte Reacciones adversas (6.1)].*

5.13 Vacunas y uso de vacunas atenuadas/agentes infecciosos terapéuticos

Vacunas

Antes de iniciar la administración de REMICADE en pacientes pediátricos y adultos, actualice las vacunas de acuerdo con las pautas de vacunación vigentes.

Vacunas atenuadas y agentes infecciosos terapéuticos

Se dispone de datos limitados sobre la respuesta a vacunas atenuadas o sobre la transmisión secundaria de infección por medio de vacunas atenuadas en pacientes que reciben inhibidores del TNF. El uso de vacunas atenuadas puede producir infecciones clínicas, incluso infecciones diseminadas. No se recomienda la administración concurrente de vacunas atenuadas con REMICADE.

Se ha informado un resultado mortal debido a una infección diseminada de BCG en un lactante que recibió una vacuna de BCG después de la exposición *en el útero* a infliximab. Se sabe que el infliximab atraviesa la placenta y se ha detectado hasta 6 meses después del nacimiento. Se recomienda al menos un período de espera de seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas atenuadas a lactantes expuestos *en el útero* a infliximab.

Otros usos de agentes infecciosos terapéuticos, como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, instilación de BCG en la vejiga para el tratamiento de cáncer), pueden producir infecciones clínicas, incluso infecciones diseminadas. Se recomienda que los agentes infecciosos terapéuticos no se administren simultáneamente con REMICADE.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Reacciones adversas en adultos

Los datos descritos en este documento reflejan la exposición a REMICADE en 4779 pacientes adultos (1304 pacientes con AR, 1106 pacientes con EC, 202 con EA, 293 con APs, 484 con CU, 1373 con PP y 17 pacientes con otras afecciones), incluidos 2625 pacientes expuestos más de 30 semanas y 374 expuestos más de 1 año. *[Para obtener más información sobre las reacciones adversas en pacientes pediátricos, consulte Reacciones adversas (6.1)].* Una de las razones más comunes para interrumpir el tratamiento fue la reacción relacionada con la infusión (por ejemplo, disnea, rubor, dolor de cabeza y sarpullido).

Reacciones relacionadas con la infusión

Reacciones adversas durante la infusión o poco después de esta

Una reacción a la infusión se definió en los ensayos clínicos como un evento adverso que se produce durante una infusión o dentro de 1 hora después de una infusión. En todos los estudios clínicos, aproximadamente el 20 % de los pacientes tratados con REMICADE experimentó una reacción a la infusión, en comparación con el 10 % de los pacientes tratados con placebo. De los pacientes tratados con REMICADE que tuvieron una reacción a la infusión durante el período de inducción, el 27 % experimentó una reacción a la infusión durante el período de mantenimiento. De los pacientes que no tuvieron reacción a la infusión durante el período de inducción, el 9 % experimentó una reacción a la infusión durante el período de mantenimiento.

Entre todas las infusiones de REMICADE, el 3 % estuvo acompañado de síntomas no específicos, como fiebre o escalofríos; el 1 % estuvo acompañado de reacciones cardiopulmonares (principalmente dolor en el pecho, hipotensión, hipertensión o disnea); y <1 % estuvo acompañado de prurito, urticaria o los síntomas combinados de prurito o urticaria, y reacciones cardiopulmonares. Se produjeron reacciones graves a la infusión en <1 % de los pacientes, que incluyeron anafilaxia, convulsiones, sarpullido eritematoso e hipotensión. Aproximadamente el 3 % de los pacientes interrumpió el REMICADE a causa de reacciones a la infusión, y todos los pacientes se recuperaron con tratamiento y/o interrupción de la infusión. Las infusiones de REMICADE más allá de la infusión inicial no estuvieron asociadas con una mayor incidencia de las reacciones. Los índices de reacción a la infusión permanecieron estables durante 1 año en el Estudio I de PP. En el Estudio II de psoriasis, los índices fueron variables con el tiempo y algo más altos después de la infusión final que después de la infusión inicial. En los 3 estudios de PP, el porcentaje de infusiones totales que resultaron en reacciones a la infusión (es decir, un evento adverso que se produce dentro de 1 hora) fue del 7 % en el grupo de 3 mg/kg, del 4 % en el grupo de 5 mg/kg y del 1 % en el grupo de placebo.

Los pacientes que dieron positivo en anticuerpos contra el infliximab tuvieron mayor posibilidad (aproximadamente de dos a tres veces mayor) de tener reacción a la infusión que aquellos que dieron negativo. El uso de inmunodepresores concomitantes pareció reducir la frecuencia de anticuerpos contra el infliximab y de reacciones a la infusión *[consulte Reacciones adversas (6.2) e Interacciones farmacológicas (7.3)].*

Reacciones a la infusión posteriores a la readministración

En un ensayo clínico de pacientes con PP de moderada a grave diseñado para evaluar la eficacia de la terapia de mantenimiento a largo plazo frente al retratamiento con un régimen de inducción de REMICADE luego de un empeoramiento de la enfermedad, el 4 % (8/219) de los pacientes en la sección de terapia de inducción del retratamiento experimentó reacciones a la infusión graves frente a <1 % (1/222) en la sección de terapia de mantenimiento. Los pacientes inscritos en este ensayo no recibieron terapia de inmunodepresores concomitantes. En este estudio, la mayoría de las reacciones graves a la infusión se produjo durante la segunda infusión en la semana 2. Los síntomas incluyeron, pero no se limitaron a, disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, el tratamiento con REMICADE se interrumpió y/o se instituyó otro tratamiento con completa resolución de signos y síntomas.

Reacciones demoradas/Reacciones posteriores a la readministración

En estudios de PP, aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados con REMICADE experimentó una posible reacción de hipersensibilidad demorada, generalmente informada como enfermedad sérica o una combinación de artralgia o mialgia con fiebre o sarpullido. Estas reacciones generalmente se produjeron en las 2 semanas después de repetir la infusión.

Infecciones

En estudios clínicos de REMICADE, se informaron infecciones tratadas en el 36 % de los pacientes tratados con REMICADE (promedio de 51 semanas de seguimiento) y en el 25 % de los pacientes tratados con placebo (promedio de 37 semanas de seguimiento). Las infecciones que se informaron con más frecuencia fueron infecciones del tracto respiratorio (que incluían sinusitis, faringitis y bronquitis) e infecciones del tracto urinario. Entre los pacientes tratados con REMICADE, las infecciones graves incluyeron neumonía, celulitis, úlcera epidérmica, sepsis e infección bacteriana. En los ensayos clínicos, se notificaron 7 infecciones oportunistas; 2 casos de coccidioidomicosis (1 caso fue mortal) e histoplasmosis (1 caso fue mortal) y 1 caso de neumocistosis, nocardiosis y citomegalovirus. Se informó tuberculosis (TB) en 14 pacientes, de los cuales 4 murieron debido a tuberculosis miliar. También se han informado otros casos de TB, incluida la tuberculosis diseminada, después de la comercialización. La mayoría de los casos de TB se produjeron durante los primeros 2 meses después de iniciar la terapia con REMICADE y esto puede reflejar un recrudecimiento de la enfermedad latente

[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]. En los estudios controlados con placebo de 1 año AR I y AR II, el 5.3 % de los pacientes que recibieron REMICADE cada 8 semanas con MTX presentaron infecciones graves, en comparación con el 3.4 % de los pacientes de placebo que recibieron MTX. De 924 pacientes que recibieron REMICADE, el 1.7 % sufrió neumonía y el 0.4 % presentó TB, cuando se los compara con el 0.3 % y el 0.0 % en la sección de placebo respectivamente. En un estudio más corto (22 semanas) controlado con placebo, de 1082 pacientes con AR asignados aleatoriamente para recibir placebo, o infusiones de 3 mg/kg o 10 mg/kg de REMICADE en las semanas 0, 2 y 6, seguido de administración de MTX cada 8 semanas, las infecciones graves fueron más frecuentes en el grupo de REMICADE de 10 mg/kg (5.3 %) que en los grupos de 3 mg/kg o de placebo (1.7 % en ambos). Durante el Estudio II de la enfermedad de Crohn de 54 semanas, el 15 % de los pacientes con EC fistulizante desarrolló un nuevo absceso relacionado con la fístula.

En estudios clínicos de REMICADE en pacientes con CU, se informaron infecciones tratadas con antimicrobianos en el 27 % de los pacientes tratados con REMICADE (promedio de 41 semanas de seguimiento) y en el 18 % de los pacientes tratados con placebo (promedio de 32 semanas de seguimiento). Los tipos de infecciones, que incluyeron infecciones graves, que se informaron en pacientes con CU fueron similares a aquellos informados en otros estudios clínicos.

La aparición de infecciones graves puede estar precedida por síntomas constitucionales como fiebre, escalofríos, pérdida de peso y fatiga. La mayoría de las infecciones graves, no obstante, puede también estar precedida por signos y síntomas localizados en el sitio de la infección.

Autoanticuerpos/síndrome similar al lupus

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con REMICADE en los ensayos clínicos que dieron negativo para anticuerpos antinucleares (ANA) en los valores iniciales presentó ANA positivo durante el ensayo en comparación con aproximadamente un quinto de los pacientes tratados con placebo. Los anticuerpos anti-dsDNA fueron recientemente detectados en aproximadamente un quinto de los pacientes tratados con REMICADE comparados con el 0 % de los pacientes tratados con placebo. Los informes de lupus y síndromes similares al lupus continúan siendo poco comunes.

Neoplasias malignas

En ensayos controlados, más pacientes tratados con REMICADE manifestaron neoplasias malignas que los pacientes tratados con placebo *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)].*

En un ensayo clínico controlado aleatorizado que explora el uso de REMICADE en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave que eran fumadores actuales o exfumadores, 157 pacientes fueron tratados con REMICADE en dosis similares a las utilizadas en AR y EC. De esos pacientes tratados con REMICADE, 9 presentaron neoplasia maligna, incluido 1 linfoma, para un índice de 7.67 casos por 100 pacientes/año de seguimiento (mediana de duración de seguimiento de 0.8 años; IC del 95 % 3.51 – 14.56). Se informó sobre 1 caso de neoplasia maligna entre 77 pacientes de control para un índice de 1.63 casos por 100 pacientes-año de seguimiento (mediana de duración de seguimiento de 0.8 años, IC del 95 % 0.04 – 9.10). La mayoría de las neoplasias malignas se presentó en el pulmón o cabeza y cuello *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)].*

Reacciones adversas en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA, Clase III/IV

En un estudio aleatorizado y doble ciego que evalúa REMICADE en insuficiencia cardíaca moderada o grave (NYHA, clase III/IV; fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤35 %), 150 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir el tratamiento con 3 infusiones de 10 mg/kg o 5 mg/kg de REMICADE o placebo, en las semanas 0, 2 y 6. Se observaron incidencias más altas de mortalidad y hospitalización debido a e mpeoramiento de insuficiencia cardíaca en pacientes que reciben la dosis de 10 mg/kg de REMICADE. Al año 1, 8 pacientes en el grupo de REMICADE de 10 mg/kg habían muerto comparado con 4 muertes cada uno en los grupos de REMICADE de 5 mg/kg y placebo. Había tendencias hacia disnea, hipotensión, angina y mareos incrementados en los dos grupos de tratamiento de REMICADE de 10 mg/kg y 5 mg/kg, frente al de placebo. REMICADE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (NYHA, clase I/II) *[consulte Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.5)].*

Hepatotoxicidad

Se han informado lesiones hepáticas graves que incluyen insuficiencia hepática aguda y hepatitis autoinmunitaria en pacientes que recibían REMICADE *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)].* Se ha producido reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes que recibían inhibidores del TNF, como REMICADE, que son portadores crónicos de este virus *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)].*

En ensayos clínicos de AR, EC, CU, EA, PP y APs, se observó aumentos de aminotransferasas (ALT más común que AST) en una mayor proporción de pacientes que recibieron REMICADE que en los controles (Tabla 1), tanto cuando se administró REMICADE como monoterapia como cuando se usó en combinación con otros agentes inmunodepresores. En general, los pacientes que presentaron aumentos de ALT y AST fueron asintomáticos y las anormalidades disminuyeron o se resolvieron con continuación o interrupción de REMICADE, o modificación de medicamentos concomitantes.

Tabla 1: Proporción de pacientes adultos con ALT elevada en ensayos clínicos

	Proporción de pacientes con ALT elevada					
	>1 a <3 × ULN		≥3 × ULN		≥5 × ULN	
	Placebo	REMICADE	Placebo	REMICADE	Placebo	REMICADE
Artritis reumatoide[a]	24 %	34 %	3 %	4 %	<1 %	<1 %
Enfermedad de Crohn[b]	34 %	39 %	4 %	5 %	0 %	2 %
Colitis ulcerosa[c]	12 %	17 %	1 %	2 %	<1 %	<1 %
Espondilitis anquilosante[d]	15 %	51 %	0 %	10 %	0 %	4 %
Artritis psoriásica[e]	16 %	50 %	0 %	7 %	0 %	2 %
Psoriasis en placas[f]	24 %	49 %	<1 %	8 %	0 %	3 %

[a] Los pacientes con placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes con REMICADE recibieron tanto REMICADE como metotrexato. La mediana de seguimiento fue de 58 semanas.

[b] Los pacientes con placebo en los 2 ensayos de fase 3 de EC recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de REMICADE al comenzar el estudio y estaban recibiendo placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al grupo de mantenimiento con placebo y luego pasaron a recibir REMICADE están incluidos en el grupo de REMICADE en el análisis de ALT. La mediana de seguimiento fue de 54 semanas.

[c] La mediana de seguimiento fue de 30 semanas. Específicamente, la mediana de duración del seguimiento fue de 30 semanas para placebo y de 31 semanas para REMICADE.

[d] La mediana de seguimiento fue de 24 semanas para el grupo de placebo y de 102 semanas para el grupo de REMICADE.

[e] La mediana de seguimiento fue de 39 semanas para el grupo de REMICADE y de 18 semanas para el grupo de placebo.

[f] Se obtuvieron valores de ALT en 2 estudios de PP de fase 3 con mediana de seguimiento de 50 semanas para REMICADE y de 16 semanas para placebo.

Reacciones adversas en estudios de psoriasis

Durante la porción controlada con placebo en los 3 ensayos clínicos hasta la semana 16, la proporción de pacientes que experimentó al menos 1 reacción adversa grave (RAG; definida como la que causa la muerte, es potencialmente mortal, requiere hospitalización o causa discapacidad/incapacidad persistente o considerable) fue del 0.5 % en el grupo de REMICADE de 3 mg/kg, 1.9 % en el grupo de placebo y 1.6 % en el grupo de REMICADE de 5 mg/kg.

Entre los pacientes en los 2 estudios de fase 3, el 12.4 % de los pacientes que recibió 5 mg/kg de REMICADE cada 8 semanas durante 1 año de tratamiento de mantenimiento experimentó al menos 1 reacción adversa grave. En el Estudio II, el 4.1 % y el 4.7 % de los pacientes que recibieron 3 mg/kg y 5 mg/kg, respectivamente, de REMICADE cada 8 semanas durante 1 año de tratamiento de mantenimiento experimentaron al menos 1 reacción adversa grave.

Se produjo una muerte debido a sepsis bacteriana 25 días después de la segunda infusión de 5 mg/kg de REMICADE. Las infecciones graves incluyeron sepsis y abscesos. En el Estudio I, el 2.7 % de los pacientes que recibieron 5 mg/kg de REMICADE cada 8 semanas durante 1 año de tratamiento de mantenimiento experimentaron al menos 1 infección grave. En el Estudio II, el 1.0 % y el 1.3 % de los pacientes que recibieron 3 mg/kg y 5 mg/kg, respectivamente, de REMICADE durante 1 año de tratamiento experimentaron al menos 1 infección grave. La infección grave más común (requirió hospitalización) fue absceso (piel, garganta y área perirrectal) informada por 5 (0.7 %) pacientes en el grupo de REMICADE de 5 mg/kg. Se informaron dos casos activos de tuberculosis: 6 semanas y 34 semanas después de comenzar con REMICADE.

En la porción controlada con placebo de los estudios de PP, a 7 de 1123 pacientes que recibieron REMICADE en cualquier dosis se les diagnosticó al menos un cáncer de piel no melanocítico (CPNM), en comparación con 0 de 334 pacientes que recibieron placebo.

En los estudios de PP, 1 % (15/1373) de los pacientes experimentó enfermedad sérica o una combinación de artralgia o mialgia con fiebre o sarpullido, usualmente al principio del curso de tratamiento. De estos pacientes, 6 requirieron hospitalización debido a la fiebre, mialgia grave, artralgia, articulación hinchada e inmovilidad.

Otras reacciones adversas en adultos

Están disponibles los datos de seguridad de 4779 pacientes adultos tratados con REMICADE, lo que incluye 1304 con AR, 1106 con EC, 484 con CU, 202 con EA, 293

REMICADE® (infliximab)

con APs, 1373 con PP y 17 con otras afecciones. [Para obtener más información sobre las reacciones adversas en pacientes pediátricos, *consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Las reacciones adversas informadas en ≥5 % de todos los pacientes con AR que recibieron 4 o más infusiones se muestran en la Tabla 2. Los tipos y las frecuencias de reacciones adversas observadas fueron similares en pacientes con AR, EA, APs, PP y EC tratados con REMICADE, excepto por el dolor abdominal que se presentó en el 26 % de los pacientes con EC tratados con REMICADE. En estudios de la EC, no hubo cantidad y duración de seguimiento suficientes de pacientes que nunca recibieron REMICADE para proporcionar comparaciones significativas.

Tabla 2: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥5 % de los pacientes que recibieron ≥4 infusiones de REMICADE para AR

	Placebo	**REMICADE**
	(n=350)	**(n=1129)**
Semanas promedio de seguimiento	59 semanas	66 semanas
Infección en el tracto respiratorio superior	25 %	32 %
Náuseas	20 %	21 %
Dolor de cabeza	14 %	18 %
Sinusitis	8 %	14 %
Diarrea	12 %	12 %
Dolor abdominal	8 %	12 %
Faringitis	8 %	12 %
Tos	8 %	12 %
Bronquitis	9 %	10 %
Sarpullido	5 %	10 %
Dispepsia	7 %	10 %
Fatiga	7 %	9 %
Infección de las vías urinarias	6 %	8 %
Dolor	7 %	8 %
Artralgia	7 %	8 %
Prurito	2 %	7 %
Fiebre	4 %	7 %
Hipertensión	5 %	7 %
Moniliasis	3 %	5 %

Las reacciones adversas graves más comunes observadas en los ensayos clínicos fueron infecciones *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*. Otras reacciones adversas graves, médicamente relevantes ≥0.2 % o reacciones adversas clínicamente importantes por sistema corporal fueron las siguientes:

- *Cuerpo como un todo:* reacción alérgica, edema
- *Sangre:* pancitopenia
- *Sistema cardiovascular:* hipotensión
- *Sistema gastrointestinal:* estreñimiento, obstrucción intestinal
- *Sistema nervioso central y periférico:* mareos
- *Ritmo y frecuencia cardíaca:* bradicardia
- *Sistema hepático y biliar:* hepatitis
- *Sistema metabólico y de la nutrición:* deshidratación
- *Plaquetas, hemorragia y coagulación:* trombocitopenia
- *Neoplasias:* linfoma
- *Glóbulos rojos:* anemia, anemia hemolítica
- *Mecanismo de resistencia:* celulitis, sepsis, enfermedad sérica, sarcoidosis
- *Sistema respiratorio:* infección del trato respiratorio inferior (incluye neumonía), pleuresía, edema pulmonar
- *Piel y anejos:* aumento de la sudoración
- *Sistema vascular (extracardíaco):* tromboflebitis
- *Glóbulos blancos y sistema reticuloendotelial:* leucopenia, linfadenopatía

Reacciones adversas en pacientes pediátricos

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Existieron algunas diferencias en las reacciones adversas observadas en los pacientes pediátricos que recibieron REMICADE en comparación con las observadas en adultos con EC. Estas diferencias se explican en los siguientes párrafos.

Las siguientes reacciones adversas fueron más comunes en 103 pacientes pediátricos aleatorizados con enfermedad de Crohn a los que se administró 5 mg/kg de REMICADE durante 54 semanas que en 385 pacientes adultos con enfermedad de Crohn que recibieron un régimen terapéutico similar: anemia (11 %), leucopenia (9 %), rubor (9 %), infección viral (8 %), neutropenia (7 %), fractura ósea (7 %), infección bacteriana (6 %) y reacción alérgica en el tracto respiratorio (6 %).

Se informaron infecciones en el 56 % de los pacientes pediátricos aleatorizados en el Estudio de la enfermedad de Crohn pediátrica y en el 50 % de los pacientes adultos en el Estudio I de la enfermedad de Crohn. En el Estudio de la enfermedad de Crohn pediátrica se informaron infecciones con más frecuencia en pacientes que recibieron infusiones cada 8 semanas (74 %) en oposición a los que recibieron infusiones cada 12 semanas (38 %), mientras que se informaron infecciones graves 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 más comúnmente informadas fueron infección en el tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección grave más comúnmente informada fue absceso. Se informó neumonía en 3 pacientes (2 del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y 1 del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas). Se informó herpes zóster en 2 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas.

En el Estudio de la enfermedad de Crohn pediátrica, el 18 % de los pacientes aleatorizados experimentó 1 o más reacciones a la infusión, con diferencia notable entre los grupos de tratamiento. De los 112 pacientes en el Estudio de la enfermedad de Crohn pediátrica, no existieron reacciones a la infusión graves y 2 pacientes tuvieron reacciones anafilactoides no graves.

Se observaron aumentos de la ALT de hasta 3 veces el límite superior de lo normal (ULN) en el 18 % de los pacientes pediátricos en los ensayos clínicos de EC; el 4 % tuvo aumentos de la ALT ≥3 × ULN, y el 1 % tuvo aumentos ≥5 × ULN. (La mediana de seguimiento fue de 53 semanas).

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

En general, la reacciones adversas informadas en el ensayo de CU en pacientes pediátricos y en los estudios de CU en pacientes adultos (Estudio I de CU y Estudio II de CU) fueron generalmente uniformes. En un ensayo de CU pediátrica, las reacciones adversas más comunes fueron infección en el tracto respiratorio superior, faringitis, dolor abdominal, fiebre y dolor de cabeza.

Se informaron infecciones en 31 (52 %) de 60 pacientes tratados en la ensayo de CU pediátrica y 22 (37 %) requirieron tratamiento antimicrobiano oral o parenteral. La proporción de pacientes con infecciones en el ensayo de CU pediátrica fue similar a la del estudio de EC pediátrica (Estudio de la enfermedad de Crohn pediátrica), pero superior a la proporción en los estudios de CU en adultos (Estudio I de CU y Estudio II de CU). La incidencia general de infecciones en el ensayo de CU pediátrica fue de 13/22 (59 %) en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas. Las infecciones del sistema respiratorio que se informaron con más frecuencia fueron infección en el tracto respiratorio superior (7/60 [12 %]) y faringitis (5/60 [8 %]). Se informaron infecciones graves en el 12 % (7/60) de todos los pacientes tratados.

Se observaron aumentos de la ALT de hasta 3 veces el límite superior de lo normal (ULN) en el 17 % (10/60) de los pacientes pediátricos en el ensayo de CU pediátrica; el 7 % (4/60) tuvo aumentos de la ALT ≥3 × ULN, y el 2 % (1/60) tuvo aumentos ≥5 × ULN (la mediana de seguimiento fue de 49 semanas).

En general, 8 de 60 (13 %) pacientes tratados experimentaron una o más reacciones a la infusión, que incluyen 4 de 22 (18 %) pacientes del grupo de mantenimiento de tratamiento cada 8 semanas. No se informaron reacciones graves a la infusión.

En el ensayo de CU pediátrica, había 45 pacientes en el grupo etario de 12 a 17 años y 15 en el grupo etario de 6 a 11 años. La cantidad de pacientes en cada subgrupo es demasiado pequeña como para sacar conclusiones definitivas acerca del efecto de la edad sobre eventos de seguridad. Hubo mayores proporciones de pacientes con eventos adversos graves (40 % frente al 18 %) y suspensión debido a eventos adversos (40 % frente al 16 %) en el grupo etario más joven que en el de mayor edad. Aunque la proporción de pacientes con infecciones también fue superior en el grupo etario más joven (60 % frente al 49 %), en el caso de las infecciones graves, las proporciones fueron similares en los dos grupos etarios (13 % en el grupo de 6 a 11 años frente al 11 % en el grupo de 12 a 17 años). Las proporciones generales de reacciones adversas, incluidas las reacciones a la infusión, fueron similares entre ambos grupos etarios (13 %).

6.2 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada en positividad de anticuerpos (lo que incluye anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar afectada por diversos factores, como por ejemplo, la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, la sincronización de la recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros productos de infliximab puede ser engañosa.

El tratamiento con REMICADE se puede asociar con la presencia de anticuerpos contra infliximab. Se usó originalmente un método de inmunoanálisis enzimático (EIA) para medir los anticuerpos contra infliximab en estudios clínicos de REMICADE. El método EIA está sujeto a la interferencia por infliximab sérico, que posiblemente resulte en una subestimación del índice de la formación de anticuerpos del paciente. Posteriormente, se desarrolló y validó otro método de

inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia (ECLIA) tolerante a fármacos para detectar anticuerpos contra infliximab. Este método es 60 veces más sensible que el EIA original. Con el método ECLIA, todas las muestras clínicas se pueden clasificar como positivas o negativas para anticuerpos contra infliximab sin la necesidad de una categoría no concluyente.

La incidencia de anticuerpos contra infliximab se basó en el método EIA original en todos los estudios clínicos de REMICADE, excepto en el estudio de fase 3 en pacientes pediátricos con CU donde la incidencia de anticuerpos contra infliximab se detectó utilizando los métodos EIA y ECLIA.

Inmunogenicidad en pacientes adultos

La incidencia de anticuerpos contra infliximab en pacientes con AR y EC que recibieron un régimen de inducción de 3 dosis, seguido por dosis de manteniendo, fue de aproximadamente el 10 % según se evaluó durante 1 a 2 años de tratamiento con REMICADE. Se observó una incidencia más alta de anticuerpos contra infliximab en los pacientes con EC que recibieron REMICADE después de intervalos sin medicamentos >16 semanas. En un estudio de APs en el que 191 pacientes recibieron 5 mg/kg con o sin MTX, el 15 % de los pacientes produjo anticuerpos contra infliximab. La mayoría de los pacientes con resultado positivo para anticuerpos tuvo titulaciones bajas. La presencia de anticuerpos fue menor entre los pacientes con AR y EC que recibían terapias inmunodepresoras como 6-MP/AZA o MTX. Los pacientes con resultado positivo para anticuerpos tuvieron mayor probabilidad de tener índices más altos de depuración, una eficacia reducida y una reacción a la infusión *[consulte Reacciones adversas (6.1)]* que los pacientes con resultado negativo para anticuerpos. En el Estudio II de PP, que incluyó las dosis de 5 mg/kg y 3 mg/kg, se observaron anticuerpos en el 36 % de los pacientes tratados con 5 mg/kg cada 8 semanas durante 1 año y en el 51 % de los pacientes tratados con 3 mg/kg cada 8 semanas durante 1 año.

En el Estudio III de PP, que también incluyó las dosis de 5 mg/kg y 3 mg/kg, se observaron anticuerpos en el 20 % de los pacientes tratados con inducción de 5 mg/kg (semanas 0, 2 y 6) y en el 27 % de los pacientes tratados con inducción de 3 mg/kg. A pesar del aumento en la formación de anticuerpos, los índices de reacción a la infusión en los Estudios I y II en pacientes tratados con inducción de 5 mg/kg seguido por mantenimiento cada 8 semanas durante 1 año y en el Estudio III en pacientes tratados con inducción de 5 mg/kg (14.1 % – 23 %) e índices de reacción grave a la infusión (<1 %) fueron similares a aquellos observados en otras poblaciones del estudio. No se conoce la relevancia clínica de la aparente inmunogenicidad aumentada sobre la eficacia y las reacciones a la infusión en pacientes con PP, en comparación con los pacientes con otras enfermedades tratados con REMICADE durante un período extenso.

Inmunogenicidad en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

En el Estudio de la enfermedad de Crohn pediátrica, en el que todos los pacientes recibieron dosis estables de 6-MP/AZA o MTX, sin incluir las muestras no concluyentes, 3 de 24 pacientes tenían anticuerpos contra el infliximab. Aunque se analizaron las muestras de 105 pacientes para detectar anticuerpos contra infliximab, 81 pacientes fueron clasificados con no concluyentes porque el resultado no pudo considerarse negativo debido a la interferencia del ensayo por la presencia de infliximab en la muestra.

Inmunogenicidad en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

En el ensayo pediátrico de CU, se evaluó a 58 pacientes para detectar anticuerpos contra infliximab utilizando el EIA y el ECLIA tolerante a medicamentos. Con el EIA, 4 de 58 (7 %) pacientes tenían anticuerpos contra infliximab. Con el ECLIA, 30 de 58 (52 %) pacientes tenían anticuerpos contra infliximab. La mayor incidencia de anticuerpos contra infliximab por el método ECLIA se debió a la sensibilidad 60 veces mayor en comparación con el método EIA. Mientras que los pacientes con resultado positivo en el EIA generalmente tenían concentraciones mínimas de infliximab indetectables, los pacientes con resultado positivo en el ECLIA podían tener concentraciones mínimas detectables de infliximab porque el análisis ECLIA es más sensible y tolerante a los medicamentos.

6.3 Experiencia en poscomercialización

Se informaron reacciones adversas, algunas con resultados mortales, durante el uso de REMICADE después de su aprobación en pacientes pediátricos y adultos. Debido a que estas reacciones fueron informadas de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Reacciones adversas posteriores a la comercialización en adultos y pacientes pediátricos

- Neutropenia *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)]*, agranulocitosis (incluidos los lactantes expuestos *en el útero* a infliximab), púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica.
- Enfermedad pulmonar intersticial (incluye fibrosis pulmonar/neumonitis intersticial y enfermedad rápidamente progresiva).
- Derrame pericárdico, vasculitis sistémica y cutánea.
- Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatosis ampollosa por IgA lineal (DAAL), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), empeoramiento de la psoriasis (todos los subtipos, como pustular, principalmente palmoplantar), reacciones liquenoides.

REMICADE® (infliximab)

- Trastornos desmielinizantes periféricos (como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal), mielitis transversa y neuropatías (también se han observado reacciones neurológicas adicionales) *[consulte Advertencias y precauciones (5.9)]*.
- Insuficiencia hepática aguda, ictericia, hepatitis y colestasis *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*.
- Infecciones graves *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]* e infección en vacunados, incluida la tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG) después de la vacunación en un lactante expuesto *en el útero* a infliximab *[consulte Advertencias y precauciones (5.13)]*.
- Neoplasias malignas, que incluyen leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel y cáncer de cuello uterino *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)]*.
- Se han asociado reacciones anafilácticas, como choque anafiláctico, edema laríngeo/faríngeo y broncoespasmo intenso, y convulsiones con la administración de REMICADE.
- Se ha informado pérdida transitoria de la vista durante la infusión de REMICADE o en las 2 horas posteriores a esta. También se han informado accidentes cerebrovasculares, isquemia/infarto de miocardio (algunos mortales) y arritmia que ocurren dentro de las 24 horas *[consulte Advertencias y precauciones (5.8)]*.
- Nueva manifestación de trastornos inmunitarios (p. ej., psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria).

Reacciones adversas graves posteriores a la comercialización en pacientes pediátricos

Se informaron las siguientes reacciones adversas graves en la experiencia posterior a la comercialización en pacientes pediátricos: infecciones (algunas mortales), como infecciones oportunistas y tuberculosis, reacciones a la infusión, reacciones de hipersensibilidad, neoplasias malignas, como linfomas hepatoesplénicos de células T *[consulte el Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.2)]*, anormalidades transitorias de la enzima hepática, síndromes similares al lupus y la formación de autoanticuerpos.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Otros productos biológicos

No se recomienda la combinación de REMICADE con otros productos biológicos usados para tratar las mismas afecciones que REMICADE *[consulte Advertencias y precauciones (5.10)]*.

Se observó un mayor riesgo de infecciones graves en estudios clínicos de otros inhibidores del TNF usados en conjunto con anakinra o abatacept, sin mayor beneficio clínico. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con estas combinaciones con la terapia anti-TNF, también pueden presentarse toxicidades similares de la combinación de anakinra o abatacept y otros inhibidores del TNF. Por esta razón, no se recomienda la combinación de REMICADE y anakinra o abatacept *[consulte Advertencias y precauciones (5.10)]*.

El uso concomitante de tocilizumab con FARME biológicos como antagonistas del TNF, incluido REMICADE, debe evitarse debido a la posibilidad de aumento de la inmunodepresión y mayor riesgo de infección.

7.2 Metotrexato y otros medicamentos concomitantes

No se realizaron estudios específicos de interacción farmacológica, lo que incluye interacciones con metotrexato (MTX). La mayoría de los pacientes en estudios clínicos de AR o EC recibieron uno o más medicamentos concomitantes. En AR, los medicamentos concomitantes distintos de MTX eran agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ácido fólico, corticoesteroides o narcóticos. Los medicamentos concomitantes para EC fueron antibióticos, antivirales, corticoesteroides, 6-MP/AZA y aminosalicilatos. En los ensayos clínicos de APs, los medicamentos concomitantes incluyeron MTX en aproximadamente la mitad de los pacientes y también AINE, ácido fólico y corticoesteroides. El uso de MTX concomitante puede disminuir la incidencia de la producción de anticuerpos antiinfliximab e incrementar las concentraciones de infliximab.

7.3 Inmunodepresores

Los pacientes con EC que recibieron inmunodepresores tendieron a experimentar menos reacciones a la infusión en comparación con los pacientes sin inmunodepresores *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*. Las concentraciones séricas de infliximab parecen no verse afectadas por el uso inicial de medicamentos para tratar la EC, lo que incluye corticoesteroides, antibióticos (metronidazol o ciprofloxacina) y aminosalicilatos.

7.4 Sustratos del citocromo P450

La formación de enzimas CYP450 puede eliminarse incrementando los niveles de citocinas (p. ej., TNFα, IL-1, IL-6, IL-10, IFN) durante la inflamación crónica. Por lo tanto, se espera que para una molécula que antagoniza la actividad de la citocina, como el infliximab, la formación de enzimas CYP450 pueda normalizarse. Al iniciar o detener el REMICADE en pacientes tratados con sustratos de CYP450 con índice terapéutico estrecho, se recomienda controlar el efecto (p. ej., warfarina) o concentración del fármaco (p. ej., ciclosporina o teofilina) y la dosis individual del fármaco puede ajustarse según sea necesario.

7

.5 Vacunas atenuadas/agentes infecciosos terapéuticos

Se recomienda que las vacunas atenuadas no se administren simultáneamente con REMICADE. También se recomienda no administrar vacunas atenuadas a lactantes después de la exposición *intrauterina* al infliximab y durante al menos 6 meses después del nacimiento *[consulte Advertencias y precauciones (5.13)]*.

Se recomienda que los agentes infecciosos terapéuticos no se administren simultáneamente con REMICADE *[consulte Advertencias y precauciones (5.13)]*.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Los estudios de observación disponibles en mujeres embarazadas expuestas a REMICADE no mostraron un mayor riesgo de malformaciones importantes en los nacidos vivos en comparación con las expuestas a productos no biológicos. Sin embargo, los hallazgos sobre otros resultados de nacimiento y maternos no fueron coherentes entre los estudios con diferentes diseños y realización *(consulte Datos)*.

Los anticuerpos monoclonales como el infliximab se transfieren a través de la placenta durante el tercer trimestre del embarazo y pueden afectar la respuesta inmunitaria en un lactante expuesto *en el útero (consulte Consideraciones clínicas)*. Debido a que infliximab no produce una reacción cruzada con TNFα en especies distintas a los humanos y chimpancés, no se llevaron a cabo estudios de reproducción animal con REMICADE. En un estudio de desarrollo realizado con ratones con un anticuerpo análogo, no se observó evidencia de toxicidad materna o daño fetal *(consulte Datos)*.

Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de anomalías congénitas, aborto espontáneo u otros resultados adversos.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. En la población general de los EE. UU., los riesgos de fondo estimados de anomalías congénitas importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos son del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno o embrionario/fetal asociado con enfermedades

Los datos publicados sugieren que existe un mayor riesgo de resultados adversos en el embarazo en mujeres con enfermedad intestinal inflamatoria o artritis reumatoide asociada con una mayor actividad de la enfermedad. Los resultados adversos en el embarazo incluyen parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), bajo peso al nacer (menos de 2.5 kg) y tamaño pequeño para la edad gestacional al nacer.

Reacciones adversas neonatales/del feto

Al igual que con otros anticuerpos de la IgG, infliximab atraviesa la placenta. Se ha detectado infliximab en el suero de lactantes hasta 6 meses después del nacimiento. En consecuencia, estos lactantes pueden tener un mayor riesgo de infección, lo que incluye la infección diseminada que puede llegar a ser mortal. Se recomienda un período de espera de al menos seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas atenuadas (por ejemplo, la vacuna BCG u otras vacunas atenuadas, como la vacuna contra el rotavirus) a estos lactantes *[consulte Advertencias y precauciones (5.13)]*. También se han informado casos de agranulocitosis en lactantes expuestos *en el útero [consulte Reacciones adversas (6.3)]*.

Datos

Datos en seres humanos

Se realizaron dos estudios de cohorte prospectivos para evaluar los resultados del nacimiento, así como el estado de salud de los lactantes hasta la edad de un año, en mujeres expuestas a REMICADE, en comparación con marcadores no biológicos que incluyen metotrexato, azatioprina, 6-mercaptopurina y corticoesteroides sistémicos utilizados para el tratamiento de enfermedades similares. El primer estudio se realizó en un registro de embarazo con enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) en los Estados Unidos y evaluó los resultados del embarazo en 294 mujeres con enfermedad intestinal inflamatoria expuestas a REMICADE durante el embarazo, en comparación con 515 mujeres en un tratamiento no biológico. La exposición a REMICADE no se asoció con mayores tasas de malformaciones congénitas importantes, aborto espontáneo/muerte fetal, lactantes de bajo peso al nacer, tamaño pequeño para la edad gestacional o infección en el primer año de vida. El segundo estudio entre pacientes con IBD y sin IBD en Suecia, Finlandia y Dinamarca comparó a 97, 7 y 166 mujeres expuestas a REMICADE con 2,693, 2,499 y 1,268 mujeres en terapia sistémica no biológica, respectivamente. En este estudio, al comparar los datos recopilados en los tres países, la exposición a REMICADE no se asoció con mayores tasas de anomalías congénitas o muerte infantil. REMICADE en combinación con inmunodepresores (principalmente corticoesteroides sistémicos y azatioprina) se asoció con mayores tasas de parto prematuro, tamaño pequeño para la edad gestacional, bajo peso al nacer y hospitalización infantil por infección en comparación con el tratamiento sistémico no biológico. Aunque el estudio no mostró ninguna asociación con la monoterapia de REMICADE, los análisis podrían haber tenido poca potencia para detectar una asociación.

Hubo limitaciones metodológicas adicionales en estos estudios que pueden explicar los hallazgos en ambos estudios: no se controló el uso concomitante de otros medicamentos o tratamientos y no se evaluó la gravedad de la enfermedad; en el estudio de los EE. UU., los resultados informados por los pacientes se recopilaron sin validación clínica. Estas limitaciones metodológicas dificultan la interpretación de los resultados del estudio.

REMICADE® (infliximab)

Datos en animales

Debido a que los productos de infliximab no producen una reacción cruzada con el TNFα en especies distintas a los humanos y chimpancés, no se realizaron estudios de reproducción animal con infliximab. Se realizó un estudio de desarrollo embriofetal en ratones gestantes utilizando cV1q anti-TNFα de ratón, un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNFα de ratón. Este anticuerpo administrado en ratones, durante el período de organogénesis en los días de gestación (DG) 6 y 12, a dosis IV de hasta 40 mg/kg, no produjo evidencia de toxicidad materna, mortalidad fetal ni anormalidades estructurales. Las dosis de 10 a 15 mg/kg en modelos animales farmacodinámicos con el anticuerpo análogo anti-TNF produjeron eficacia farmacológica máxima. Los análisis de muestras fetales en el DG 14 indicaron transferencia placentaria del anticuerpo y exposición del feto durante la organogénesis. En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal en ratones, no se observó toxicidad materna ni efectos adversos en el desarrollo en la descendencia cuando se administraron a las madres dosis IV de 10 o 40 mg/kg del anticuerpo análogo en los DG 6, 12 y 18 y en los días de lactancia 3, 9 y 15.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

La literatura publicada muestra que infliximab está presente en niveles bajos en la leche materna. Se espera que la exposición sistémica en un lactante sea baja porque el infliximab se degrada en gran medida en el tracto gastrointestinal. Un estudio multicéntrico en los EE. UU. de 168 mujeres tratadas con infliximab por enfermedad intestinal inflamatoria (muestras de leche materna obtenidas, n=29) mostró que los lactantes expuestos a infliximab a través de la leche materna no tuvieron un aumento en las tasas de infecciones y se desarrollaron con normalidad. No hay datos sobre los efectos de infliximab en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de REMICADE de la madre y cualquier posible efecto adverso en el lactante provocado por REMICADE o una afección materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de REMICADE se estableció en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad con tratamiento de la EC y CU por inducción y de mantenimiento *[consulte Posología y forma de administración (2.2, 2.4) y Reacciones adversas (6.1)]*. Sin embargo, no se ha establecido la seguridad y eficacia de REMICADE en pacientes pediátricos <6 años de edad con EC o CU. No se ha establecido la seguridad y eficacia de REMICADE en el tratamiento de pacientes pediátricos con PP y artritis reumatoide juvenil (ARJ).

Enfermedad de Crohn pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de REMICADE para reducir signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años de edad o más con EC activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. El uso de REMICADE para esta indicación está respaldado por la evidencia de un estudio aleatorizado y abierto de EC pediátrica en 112 pacientes pediátricos de 6 años de edad y más *[consulte Estudios clínicos (14.2)]*.

REMICADE se estudió solamente en combinación con terapia inmunodepresora convencional en pacientes pediátricos con EC. La seguridad y eficacia a más largo plazo (mayor a 1 año) de REMICADE en pacientes pediátricos con EC no se estableció en ensayos clínicos.

Se han informado casos de HSTCL posteriores a la comercialización en pacientes pediátricos tratados con inhibidores del TNF, como REMICADE. Debido al riesgo de HSTCL, debe realizarse una rigurosa evaluación riesgo/beneficio cuando se usa REMICADE junto con otros inmunodepresores en pacientes pediátricos con EC *[consulte el Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.2)]*.

Colitis ulcerosa pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de REMICADE para reducir signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años o más con CU activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. El uso de REMICADE para esta indicación está respaldado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de REMICADE en adultos con datos de seguridad y farmacocinética adicionales de un estudio abierto de CU pediátrica en 60 pacientes pediátricos de 6 años o más *[consulte Posología y forma de administración (2.4), Reacciones adversas (6.1) y Estudios clínicos (14.4)]*. No se estableció la eficacia de REMICADE para inducir y mantener la curación de la mucosa en la CU pediátrica. Aunque 41 pacientes tuvieron un subpuntaje de endoscopía Mayo de 0 o 1 en la endoscopía de la semana 8, la fase de inducción fue abierta y no tenía un grupo de control. A solo 9 pacientes les realizaron una endoscopía opcional en la semana 54. Aproximadamente la mitad de los pacientes estaba bajo tratamiento con inmunomoduladores concomitantes (AZA, 6-MP, MTX) al iniciar el estudio.

Debido al riesgo de HSTCL, debe realizarse una rigurosa evaluación riesgo/beneficio cuando se usa REMICADE junto con otros inmunodepresores en pacientes pediátricos con CU *[consulte el Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.2)]*.

La seguridad y eficacia a más largo plazo (mayor a 1 año) de REMICADE en pacientes pediátricos con CU no se estableció en ensayos clínicos.

Artritis reumatoide juvenil (ARJ)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de REMICADE en el tratamiento de pacientes pediátricos con artritis reumatoide juvenil (ARJ).

La seguridad y eficacia de REMICADE en pacientes con ARJ se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado y multicéntrico durante 14 semanas, seguido de un tratamiento totalmente activo de extensión doble ciego, durante un máximo de 44 semanas. Se inscribieron a pacientes con ARJ activa de entre 4 y 17 años que fueron tratados con MTX durante al menos 3 meses. Se permitió el uso concurrente de ácido fólico, corticoesteroides orales (≤0.2 mg/kg/día de prednisona o equivalente), AINE y/o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

Las dosis de REMICADE 3 mg/kg o placebo se administraron por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6. Los pacientes asignados aleatoriamente a placebo empezaron a recibir 6 mg/kg de REMICADE en las semanas 14, 16 y 20, y luego cada 8 semanas hasta la semana 44. Los pacientes que completaron el estudio continuaron recibiendo tratamiento abierto con REMICADE por hasta 2 años en un estudio de extensión complementario.

El estudio no logró establecer la eficacia de REMICADE en el tratamiento de ARJ. Las observaciones clave del estudio incluyen una alta tasa de respuesta al placebo y una tasa mayor de inmunogenicidad que la observada en adultos. Además, se observó una tasa mayor de depuración de infliximab que la observada en adultos.

El análisis farmacocinético de población mostró que en pacientes pediátricos con ARJ y un peso corporal de hasta 35 kg que recibieron 6 mg/kg de REMICADE y en pacientes pediátricos con ARJ y un peso corporal superior a 35 kg hasta un peso corporal adulto que recibieron 3 mg/kg de REMICADE, el área de estado estable bajo la curva de concentración (AUC_{ee}) fue similar al observado en adultos que recibieron 3 mg/kg de REMICADE.

Se trató a un total de 60 pacientes con ARJ con dosis de 3 mg/kg y 57 pacientes con dosis de 6 mg/kg. La proporción de pacientes con reacciones a la infusión que recibieron 3 mg/kg de REMICADE fue del 35 % (21/60) durante 52 semanas en comparación con el 18 % (10/57) en pacientes que recibieron 6 mg/kg durante 38 semanas. Las reacciones a la infusión más comunes fueron vómitos, fiebre, dolor de cabeza e hipotensión. En el grupo de 3 mg/kg de REMICADE, 4 pacientes tuvieron una reacción grave a la infusión y 3 pacientes informaron sobre una posible reacción anafiláctica (2 de las cuales se encontraban en las reacciones graves a la infusión). En el grupo de 6 mg/kg de REMICADE, 2 pacientes tuvieron una reacción grave a la infusión, 1 de los cuales probablemente haya tenido una reacción anafiláctica. Dos de los 6 pacientes que experimentaron reacciones graves a la infusión recibieron REMICADE mediante infusión rápida (duración de menos de 2 horas). Se formaron anticuerpos contra el infliximab en el 38 % (20/53) de los pacientes que recibieron 3 mg/kg de REMICADE en comparación con el 12 % (6/49) de los pacientes que recibieron 6 mg/kg.

Un total del 68 % (41/60) de los pacientes que recibieron 3 mg/kg de REMICADE junto con MTX experimentó una infección durante las 52 semanas, en comparación con el 65 % (37/57) de los pacientes que recibieron 6 mg/kg de REMICADE en combinación con MTX durante 38 semanas. Las infecciones más comúnmente informadas fueron infección en el tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección grave más comúnmente informada fue neumonía. Otras infecciones notables incluyeron principalmente varicela en 1 paciente y herpes zóster en 1 paciente.

8.5 Uso geriátrico

Del número total de pacientes tratados con REMICADE en estudios clínicos de AR y PP, 256 (9.6 %) tenían 65 años o más, mientras que 17 (0.6 %) tenían 75 años o más. En estos ensayos, no se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre pacientes geriátricos (pacientes ≥65 años) y pacientes adultos más jóvenes (pacientes de 18 a 65 años). Sin embargo, la incidencia de reacciones adversas graves en pacientes geriátricos fue mayor tanto en REMICADE como en los grupos de control en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

Del número total de pacientes tratados con REMICADE en estudios clínicos de EC, CU, EA y APs, 76 (3.2 %) tenían 65 años o más, mientras que 9 (0.4 %) tenían 75 años o más. En los estudios de EC, CU, EA y APs, hubo un número insuficiente de pacientes geriátricos que permita determinar si responden de manera diferente a los adultos más jóvenes.

La incidencia de infecciones graves en pacientes geriátricos tratados con REMICADE fue mayor que en pacientes adultos más jóvenes tratados con REMICADE; por lo tanto, se recomienda un control minucioso de los pacientes geriátricos para detectar la aparición de infecciones graves *[consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.1)].*

10 SOBREDOSIS

Se administraron dosis simples de hasta 20 mg/kg sin efecto tóxico directo alguno. En caso de sobredosis, recomendamos controlar si el paciente presenta signos o síntomas de reacciones o efectos adversos *[consulte Advertencias y precauciones (5)]* e iniciar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

11 DESCRIPCIÓN

Infliximab, un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF), es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1κ (compuesto de regiones humanas constantes y variables murinas). Tiene un peso molecular de aproximadamente 149.1 kilodaltones. Infliximab es producido por una línea celular de mieloma murino recombinante, SP2/0.

REMICADE® (infliximab)

REMICADE® (infliximab) para inyección se suministra como un polvo liofilizado estéril, sin conservantes, blanco, para infusión intravenosa después de su reconstitución y dilución. Luego de una reconstitución con 10 ml de agua esterilizada para inyección, USP, la concentración final es de 10 mg/ml y el pH resultante es de aproximadamente 7.2. Cada vial de dosis única contiene 100 mg de infliximab, fosfato de sodio dibásico, dihidrato (6.1 mg), fosfato de sodio monobásico, monohidrato (2.2 mg), polisorbato 80 (0.5 mg) y sacarosa (500 mg).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Infliximab neutraliza la actividad biológica del TNFα uniéndose con alta afinidad a las formas transmembrana y soluble del TNFα e inhibe la unión del TNFα con sus receptores. Infliximab no neutraliza el TNFβ (linfotoxina-α), una citocina relacionada que utiliza los mismos receptores que el TNFα. Las actividades biológicas atribuidas al TNFα incluyen: inducción de citocinas proinflamatorias como interleucinas (IL) 1 y 6, mejora de migración de leucocito incrementando la permeabilidad de la capa endotelial y expresión de moléculas de adhesión de las células endoteliales, activación de la actividad funcional de neurotrofilia y eosinofilia, inducción de reactivos de fase aguda y otras proteínas hepáticas, así como también enzimas de degradación tisular producidas por los condrocitos y/o sinoviocitos. Las células que expresan TNFα transmembrana unido por infliximab pueden ser lisis *in vitro* o *in vivo*. Infliximab inhibe la actividad funcional del TNFα en una amplia variedad de bioensayos *in vitro* utilizando fibroblastos humanos, células endoteliales, neutrófilos, linfocitos T y B, y células epiteliales. Se desconoce la relación de estos marcadores de respuesta biológica con el mecanismo o los mecanismos por los que REMICADE ejerce sus efectos clínicos. Los anticuerpos anti-TNFα reducen la actividad de la enfermedad en el modelo de colitis del tití cabeza blanca y disminuye la sinovitis y las erosiones en las articulaciones en un modelo murino de la artritis inducida por colágeno. Infliximab evita la enfermedad en ratones transgénicos que presentan poliartritis como resultado de la expresión constituyente del TNFα humano y cuando se administra después del inicio de la enfermedad, permite que las articulaciones erosionadas se curen.

12.2 Farmacodinámica

Se han encontrado concentraciones elevadas del TNFα en tejidos y fluidos comprometidos de pacientes con AR, EC, CU, EA, APs y PP. En la AR, el tratamiento con REMICADE redujo la infiltración de células inflamatorias en las áreas inflamadas de la articulación y la expresión de moléculas que median la adhesión celular [E-selectina, molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1)], la atracción química [IL-8 y proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1)] y la degradación de tejido [metaloproteinasa de matriz (MMP) 1 y 3]. En la EC, el tratamiento con REMICADE redujo la infiltración de células inflamatorias y la producción del TNFα en las áreas inflamadas del intestino y redujo la proporción de células mononucleares de la lamina propia capaz de expresar TNFα e interferona. Luego del tratamiento con REMICADE, los pacientes con AR o EC manifestaron niveles menores de IL-6 sérica y proteína C reactiva (CRP), en comparación con los valores iniciales. Los linfocitos sanguíneos periféricos de los pacientes tratados con REMICADE no manifestaron disminución significativa en número o en respuestas proliferativas a la estimulación mitogénica *in vitro* cuando se los compara con células de pacientes sin tratar. En la APs, el tratamiento con REMICADE provocó una reducción en el número de células T y vasos sanguíneos en el sinovio y lesiones de piel psoriásica así como también una reducción de los macrófagos en el sinovio. En la PP, el tratamiento con REMICADE puede reducir el grosor epidérmico y la infiltración de células inflamatorias. Se desconoce la relación entre estas actividades farmacodinámicas y el mecanismo o los mecanismos por los que REMICADE ejerce sus efectos clínicos.

12.3 Farmacocinética

En adultos, infusiones únicas intravenosas (IV) de 3 mg/kg a 20 mg/kg (el doble de la dosis recomendada máxima para cualquier indicación) mostraron una relación lineal entre la dosis administrada y la concentración sérica máxima. El volumen de distribución en estado estable fue independiente de la dosis e indicó que infliximab se distribuyó principalmente dentro del compartimiento vascular. Los resultados farmacocinéticos para dosis únicas de 3 mg/kg a 10 mg/kg en AR, 5 mg/kg en EC y de 3 mg/kg a 5 mg/kg en PP indican que la mediana de semivida terminal del infliximab es de 7.7 a 9.5 días.

Después de una dosis inicial de REMICADE, las infusiones repetidas en las semanas 2 y 6 resultaron en perfiles de concentración/tiempo predecibles luego de cada tratamiento. No hubo acumulación sistémica de infliximab durante el tratamiento repetido continuado con 3 mg/kg o 10 mg/kg en intervalos de 4 u 8 semanas. La formación de anticuerpos en respuesta al infliximab incrementó la depuración del infliximab. Una vez transcurridas 8 semanas de una dosis de mantenimiento de 3 a 10 mg/kg de REMICADE, las medianas de concentraciones séricas de infliximab variaron desde aproximadamente 0.5 a 6 mcg/ml; sin embargo, las concentraciones de infliximab no fueron detectables (<0.1 mcg/ml) en pacientes que generaron anticuerpos contra el infliximab. No se observaron mayores discrepancias en depuración o volumen de distribución en subgrupos de pacientes definidos por edad, peso o género. No se conoce si existen diferencias en la depuración o el volumen de distribución en pacientes con deterioro notable de la función renal o hepática.

Las características farmacocinéticas de infliximab (lo que incluye concentraciones pico y mínima, y semivida terminal) fueron similares en los pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) y pacientes adultos con EC o CU luego de la administración de 5 mg/kg de REMICADE.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Se realizó un estudio de 6 meses en ratones CD-1 para evaluar el potencial tumorigénico del cV1q anti-TNFα de ratón, un anticuerpo análogo. No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratones que recibieron dosis intravenosas de 10 mg/kg o 40 mg/kg de cV1q semanalmente. Se desconoce la relevancia de este estudio para el riesgo humano. No se observaron índices de deterioro de la fertilidad o rendimiento reproductivo en ratones machos o hembras que recibieron cV1q, un anticuerpo análogo de ratón, mediante dosis intravenosas de hasta 40 mg/kg administradas semanalmente.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Enfermedad de Crohn en adultos

Enfermedad de Crohn activa en adultos

La seguridad y eficacia de dosis únicas y múltiples de REMICADE se evaluaron en 2 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 653 pacientes adultos con EC activa de moderada a grave [Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (IAEC) ≥220 y ≤400] con una respuesta inadecuada a las terapias convencionales anteriores. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos, corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores, y el 92 % de los pacientes continuaron recibiendo al menos uno de estos medicamentos.

En un ensayo de dosis única en 108 pacientes adultos, el 16 % (4/25) de los pacientes que recibían placebo alcanzó una respuesta clínica (disminución en IAEC ≥70 puntos) en la semana 4 en oposición al 81 % (22/27) de pacientes que recibían 5 mg/kg de REMICADE (p <0.001, prueba exacta de Fischer, bilateral). Además, el 4 % (1/25) de los pacientes que recibían placebo y el 48 % (13/27) de los pacientes que recibían 5 mg/kg de REMICADE alcanzaron la remisión clínica (IAEC <150) en la semana 4.

En un ensayo de dosis múltiple (ACCENT I [Estudio I de la enfermedad de Crohn]), 545 pacientes adultos recibieron 5 mg/kg en la semana 0 y luego fueron asignados aleatoriamente a uno de tres grupos de tratamiento; el grupo de mantenimiento con placebo recibió placebo en las semanas 2 y 6, y luego cada 8 semanas; el grupo de mantenimiento de 5 mg/kg recibió 5 mg/kg en las semanas 2 y 6, y luego cada 8 semanas; y el grupo de mantenimiento de 10 mg/kg recibió 5 mg/kg en las semanas 2 y 6, y luego 10 mg/kg cada 8 semanas. Los pacientes que alcanzaron una respuesta a la semana 2 fueron aleatorizados y analizados por separado de aquellos que no lograron alcanzar una respuesta a la semana 2. Se permitió la disminución de corticoesteroides después de la semana 6.

En la semana 2, el 57 % (311/545) de los pacientes estaba en respuesta clínica. En la semana 30, una proporción mucho mayor de estos pacientes en los grupos de mantenimiento de 5 mg/kg y 10 mg/kg alcanzaron la remisión clínica en comparación con los pacientes en el grupo de mantenimiento con placebo (Tabla 3).

Además, una proporción mucho mayor de pacientes en los grupos de mantenimiento de 5 mg/kg y 10 mg/kg de REMICADE estaban en remisión clínica y pudieron suspender el uso de corticoesteroides en comparación con los pacientes en el grupo de mantenimiento con placebo en la semana 54 (Tabla 3).

Tabla 3: Remisión clínica y retirada de esteroides en pacientes adultos con EC (Estudio I de la enfermedad de Crohn)

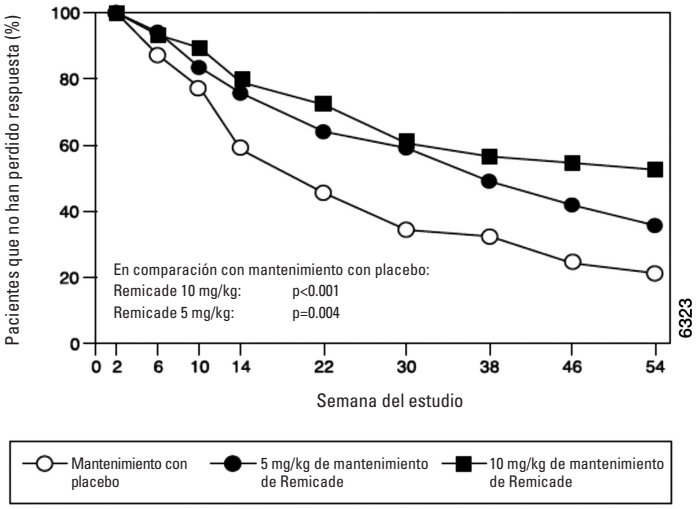
	Dosis única de 5 mg/kg[a]	Inducción en tres dosis[b]	
	Mantenimiento con placebo	Mantenimiento con REMICADE cada 8 semanas	
		5 mg/kg	10 mg/kg
Semana 30	25/102	41/104	48/105
Remisión clínica	25 %	39 %	46 %
Valor *P*[c]		0.022	0.001
Semana 54	6/54	14/56	18/53
Pacientes en remisión que pudieron suspender el uso de corticoesteroides[d]	11 %	25 %	34 %
Valor *P*[c]		0.059	0.005

[a] REMICADE en la semana 0.
[b] REMICADE 5 mg/kg administrado en las semanas 0, 2 y 6.
[c] Los valores de *P* representan comparaciones de pares con placebo.
[d] De aquellos que reciben corticoesteroides al inicio.

REMICADE® (infliximab)

Los pacientes en los grupos de mantenimiento de REMICADE (5 mg/kg y 10 mg/kg) tuvieron más tiempo para pérdida de respuesta que los pacientes en el grupo de mantenimiento con placebo (Figura 1). En las semanas 30 y 54, se observó una mejora significativa en relación con los valores iniciales entre los grupos tratados con 5 mg/kg y 10 mg/kg de REMICADE en comparación con el grupo de placebo en el cuestionario de la enfermedad inflamatoria intestinal (CEII), particularmente los componentes sistémicos y heces, y en el puntaje de resumen de componente físico del cuestionario SF-36 sobre la calidad de vida relacionada con la salud en general.

Figura 1: Estimación de Kaplan-Meier de la proporción de adultos con EC que no habían perdido la respuesta hasta la semana 54 (Estudio I de la enfermedad de Crohn)



En un subgrupo de 78 pacientes que tuvieron ulceración de la mucosa al inicio y que participaron en un subestudio endoscópico, 13 de 43 pacientes en el grupo de mantenimiento de REMICADE tuvieron evidencia endoscópica de curación de la mucosa en comparación con 1 de 28 pacientes en el grupo de placebo en la semana 10. De los pacientes tratados con REMICADE que mostraron curación de la mucosa en la semana 10, 9 de 12 pacientes también mostraron curación de la mucosa en la semana 54.

Los pacientes que lograron una respuesta y perdieron la respuesta posteriormente fueron elegibles para recibir REMICADE en una base episódica a una dosis que fue 5 mg/kg superior a la dosis que les asignaron aleatoriamente. La mayoría de dichos pacientes respondió a la dosis mayor. Entre los pacientes que no respondieron en la semana 2, el 59 % (92/157) de los pacientes del grupo de mantenimiento de REMICADE respondió en la semana 14 en comparación con el 51 % (39/77) de los pacientes del grupo de mantenimiento con placebo. Entre los pacientes que no respondieron a la semana 14, la terapia adicional no logró respuestas significativas *[consulte Posología y forma de administración (2)]*.

Enfermedad de Crohn fistulizante en adultos

Se evaluó la seguridad y eficacia de REMICADE en 2 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes adultos con EC fistulizante con fístulas de al menos 3 meses de duración. Se permitió el uso concurrente de dosis estables de corticoesteroides, 5-aminosalicilatos, antibióticos, MTX, 6-mercaptopurina (6-MP) y/o azatioprina (AZA).

En el primer ensayo, 94 pacientes adultos recibieron 3 dosis de placebo o REMICADE en las semanas 0, 2 y 6. Se observó respuesta de la fístula (reducción del ≥50 % en el número de fístulas enterocutáneas drenadas a partir de la compresión leve en al menos 2 visitas consecutivas sin incremento en el medicamento o cirugía para EC) en el 68 % (21/31) de los pacientes en el grupo de 5 mg/kg de REMICADE (*P*=0.002) y en el 56 % (18/32) de los pacientes en el grupo de 10 mg/kg de REMICADE (*P*=0.021) frente al 26 % (8/31) de los pacientes en la sección de placebo. La mediana de tiempo para la aparición de respuesta y la mediana de duración de la respuesta en los pacientes tratados con REMICADE fue de 2 y 12 semanas, respectivamente. El cierre de todas las fístulas se logró en el 52 % de los pacientes tratados con REMICADE en comparación con el 13 % de los pacientes tratados con placebo (*P* <0.001).

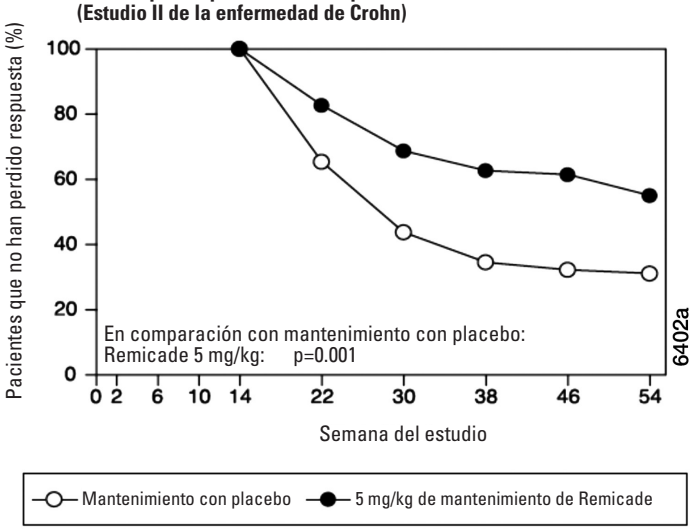
En el segundo ensayo (ACCENT II [Estudio II de la enfermedad de Crohn]), los pacientes adultos que se inscribieron debían tener al menos 1 fístula con drenaje enterocutáneo (perianal, abdominal). Todos los pacientes recibieron 5 mg/kg de REMICADE en las semanas 0, 2 y 6. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a mantenimiento con placebo o 5 mg/kg de REMICADE en la semana 14. Los pacientes recibieron dosis de mantenimiento en la semana 14 y luego cada 8 semanas hasta la semana 46. Los pacientes que tuvieron respuesta de la fístula (respuesta de la fístula se definió como la misma que en el primer

ensayo) en las semanas 10 y 14 fueron aleatorizados por separado de aquellos que no tuvieron respuesta. El criterio de valoración principal fue el tiempo desde la aleatorización a la pérdida de respuesta entre aquellos pacientes que tenían respuesta de la fístula.

Entre los pacientes aleatorizados (273 de los 296 inicialmente inscritos, el 87 % tenía fístulas perianales y el 14 % tenía fístulas abdominales. El ocho por ciento también tenía fístulas rectovaginales. Más del 90 % de los pacientes había recibido terapia de antibióticos e inmunodepresora anteriormente.

En la semana 14, el 65 % (177/273) de los pacientes estaba en respuesta de la fístula. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de mantenimiento de REMICADE tuvieron más tiempo para perder la respuesta de la fístula en comparación al grupo de mantenimiento con placebo (Figura 2). En la semana 54, el 38 % (33/87) de los pacientes tratados con REMICADE no tenía fístulas con drenaje, comparado con el 22 % (20/90) de los pacientes tratados con placebo (*P*=0.02). En comparación con el mantenimiento con placebo, los pacientes en mantenimiento de REMICADE tendieron a sufrir menos hospitalizaciones.

Figura 2: Estimaciones de la tabla de vida de la proporción de pacientes adultos con EC que no perdieron la respuesta de la fístula hasta la semana 54 (Estudio II de la enfermedad de Crohn)



Los pacientes que lograron una respuesta de la fístula y perdieron la respuesta posteriormente fueron elegibles para recibir REMICADE en terapia de mantenimiento a una dosis que fue 5 mg/kg superior a la dosis que les asignaron aleatoriamente. En los pacientes de mantenimiento con placebo, el 66 % (25/38) respondió a 5 mg/kg de REMICADE, y el 57 % (12/21) de los pacientes de mantenimiento de REMICADE respondió a 10 mg/kg.

Era poco probable que los pacientes que no alcanzaron una respuesta en la semana 14 respondieran a dosis adicionales de REMICADE.

Proporciones similares de pacientes en cualquiera de los grupos presentaron nuevas fístulas (17 % del total) y números similares presentaron abscesos (15 % del total).

14.2 Enfermedad de Crohn pediátrica

Se evaluó la seguridad y eficacia de REMICADE en un estudio aleatorizado y abierto (Estudio de la enfermedad de Crohn pediátrica) en 112 pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad con EC activa de moderada a grave y una respuesta inadecuada a las terapias convencionales. La mediana de edad fue de 13 años y la mediana del índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI) fue de 40 (en una escala de 0 a 100). Todos los pacientes debían recibir una dosis estable de 6-MP, AZA o MTX; el 35 % también recibía corticoesteroides al inicio.

Todos los pacientes recibieron dosis de inducción de 5 mg/kg de REMICADE en las semanas 0, 2 y 6. En la semana 10, 103 pacientes se asignaron aleatoriamente a un régimen de mantenimiento de 5 mg/kg de REMICADE administrado cada 8 semanas o cada 12 semanas.

En la semana 10, el 88 % de los pacientes estaba en respuesta clínica (definida como una disminución a partir de los valores iniciales en el puntaje del PCDAI de ≥15 puntos y un puntaje PCDAI total de ≤30 puntos), y el 59 % estaba en remisión clínica (definida como un puntaje del PCDAI de ≤10 puntos).

La proporción de pacientes pediátricos que alcanzaron la respuesta clínica en la semana 10 se comparó favorablemente con la proporción de adultos que alcanzó una respuesta clínica en el Estudio I de la enfermedad de Crohn. La definición del estudio de respuesta clínica en el Estudio de la enfermedad de Crohn pediátrica se basó en el puntaje PCDAI, mientras que el puntaje PCDAI se usó en el Estudio I de la enfermedad de Crohn I en adultos.

En las semanas 30 y 54, la proporción de pacientes en respuesta clínica fue superior en el grupo de tratamiento cada 8 semanas que en el grupo de tratamiento cada 12 semanas (73 % frente al 47 % en la semana 30, y 64 % frente al 33 % en la semana 54). En las semanas 30 y 54, la proporción de pacientes en remisión clínica fue superior en el grupo de tratamiento cada 8 semanas que en el grupo de tratamiento cada 12 semanas (60 % frente al 35 % en la semana 30, y 56 % frente al 24 % en la semana 54), (Tabla 4).

Para pacientes en el Estudio de la enfermedad de Crohn pediátrica que recibían corticoesteroides en el valor inicial, la proporción de pacientes capaces de suspender los corticoesteroides en la semana 30 fue del 46 % para el grupo de mantenimiento cada 8 semanas y del 33 % para el de cada 12 semanas. En la semana 54, la proporción de pacientes capaces de suspender los corticoesteroides mientras se encontraban en remisión fue del 46 % para el grupo de mantenimiento cada 8 semanas y del 17 % para el de cada 12 semanas.

Tabla 4: Respuesta y remisión en el Estudio de la enfermedad de Crohn pediátrica

	5 mg/kg de REMICADE	
	Cada 8 semanas	Cada 12 semanas
	Grupo de tratamiento	Grupo de tratamiento
Pacientes aleatorizados	52	51
Respuesta clínica[a]		
Semana 30	73 %[d]	47 %
Semana 54	64 %[d]	33 %
Remisión clínica[b]		
Semana 30	60 %[c]	35 %
Semana 54	56 %[d]	24 %

[a] Se definió como una disminución a partir de los valores iniciales en el puntaje PCDAI de ≥15 puntos y un puntaje total de ≤30 puntos.
[b] Definida como un puntaje PCDAI de ≤10 puntos.
[c] Valor *P* <0.05.
[d] Valor *P* <0.01.

14.3 Colitis ulcerosa en adultos

Se evaluó la seguridad y eficacia de REMICADE en 2 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 728 pacientes adultos con CU activa de moderada a grave (puntaje de Mayo de 6 a 12 [de rango posible entre 0 y 12], subpuntaje de endoscopia ≥2) con una respuesta inadecuada a terapias orales convencionales (Estudio I de CU y Estudio II de CU). Se permitió el tratamiento concomitante con dosis estables de aminosalicilatos, corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores. Se permitió la disminución de corticoesteroides después de la semana 8. Los pacientes fueron aleatorizados en la semana 0 para recibir placebo, 5 mg/kg de REMICADE o 10 mg/kg de REMICADE en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces hasta la semana 46 en el Estudio I de CU, y en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces hasta la semana 22 en el Estudio II de CU. En el Estudio II de CU, los pacientes pudieron continuar la terapia ciega hasta la semana 46 según criterio del investigador.

Los pacientes en el Estudio I de CU no respondieron o fueron intolerantes a los corticoesteroides, 6-MP o AZA orales. Los pacientes adultos en el Estudio II de CU no respondieron o fueron intolerantes a los tratamientos anteriores y/o a los aminosalicilatos. Proporciones similares de pacientes en los estudios I de CU y II de CU recibían corticoesteroides (61 % y 51 %, respectivamente), 6-MP/AZA (49 % y 43 %) y aminosalicilatos (70 % y 75 %) al momento inicial. Más pacientes en el Estudio II de CU que en el Estudio I de CU tomaban solamente aminosalicilatos para CU (26 % frente al 11 %, respectivamente). La respuesta clínica se definió como una disminución a partir de los valores iniciales en el puntaje de Mayo de ≥30 % y ≥3 puntos, acompañada de una disminución en el subpuntaje de sangrado rectal de ≥1 o un subpuntaje de sangrado rectal de 0 o 1.

Respuesta clínica, remisión clínica y curación de la mucosa

Tanto en el Estudio I de CU como en el Estudio II de CU, porcentajes más altos de pacientes en ambos grupos de REMICADE alcanzaron respuesta clínica, remisión clínica y curación de la mucosa que en el grupo de placebo. Cada uno de estos efectos se mantuvo hasta el final de cada ensayo (semana 54 en el Estudio I de CU y semana 30 en el Estudio II de CU). Además, una proporción mayor de pacientes en los grupos de REMICADE demostró respuesta sostenida y remisión sostenida que en los grupos de placebo (Tabla 5).

De los pacientes que tomaban corticoesteroides al inicio, una proporción superior de pacientes adultos en los grupos de tratamiento con REMICADE estaba en remisión clínica y pudo suspender los corticoesteroides en la semana 30, comparados con los pacientes en los grupos tratados con placebo (22 % en los grupos de tratamiento con REMICADE frente al 10 % en el grupo de placebo en el Estudio I de CU; 23 % en los grupos de tratamiento con REMICADE frente al 3 % en el grupo de placebo en el Estudio II de CU). En el Estudio I de CU, este efecto se mantuvo hasta la semana 54 (21 % en los grupos de tratamiento con REMICADE frente al 9 % en el grupo de placebo). La respuesta asociada a REMICADE fue generalmente similar en los grupos de dosis de 5 mg/kg y 10 mg/kg.

Tabla 5: Respuesta, remisión y curación de la mucosa en estudios de CU en adultos (Estudio I de CU y Estudio II de CU)

	Estudio I de CU			Estudio II de CU		
	Placebo	5 mg/kg de REMICADE	10 mg/kg de REMICADE	Placebo	5 mg/kg de REMICADE	10 mg/kg de REMICADE
Pacientes aleatorizados	121	121	122	123	121	120
Respuesta clínica[a, d]						
Semana 8	37 %	69 %*	62 %*	29 %	65 %*	69 %*
Semana 30	30 %	52 %*	51 %**	26 %	47 %*	60 %*
Semana 54	20 %	45 %*	44 %*	N/C	N/C	N/C
Respuesta sostenida[d]						
(Respuesta clínica en las semanas 8 y 30)	23 %	49 %*	46 %*	15 %	41 %*	53 %*
(Respuesta clínica en las semanas 8, 30 y 54)	14 %	39 %*	37 %*	N/C	N/C	N/C
Remisión clínica[b, d]						
Semana 8	15 %	39 %*	32 %**	6 %	34 %*	28 %*
Semana 30	16 %	34 %**	37 %*	11 %	26 %**	36 %*
Semana 54	17 %	35 %**	34 %**	N/C	N/C	N/C
Remisión sostenida[d]						
(Remisión clínica en las semanas 8 y 30)	8 %	23 %**	26 %*	2 %	15 %*	23 %*
(Remisión clínica en las semanas 8, 30 y 54)	7 %	20 %**	20 %**	N/C	N/C	N/C
Curación de la mucosa[c, d]						
Semana 8	34 %	62 %*	59 %*	31 %	60 %*	62 %*
Semana 30	25 %	50 %*	49 %*	30 %	46 %**	57 %*
Semana 54	18 %	45 %*	47 %*	N/C	N/C	N/C

* $P < 0.001$,** $P < 0.01$.

[a] Se definió como una disminución a partir de los valores iniciales en el puntaje de Mayo de ≥30 % y ≥3 puntos, acompañada de una disminución en el subpuntaje de sangrado rectal de ≥1 o un subpuntaje de sangrado rectal de 0 o 1. (El puntaje de Mayo consiste en la suma de cuatro subpuntaje: frecuencia de heces, sangrado rectal, evaluación global del médico y hallazgos endoscópicos.)

[b] Se define como un puntaje de Mayo ≤2 puntos, sin subpuntaje individual >1.

[c] Se define como 0 o 1 en el subpuntaje de endoscopia del puntaje de Mayo.

[d] Los pacientes que tuvieron prohibido el cambio de medicamento, tuvieron una ostomía o colectomía o suspendieron las infusiones del estudio debido a la falta de eficacia se consideran sin respuesta clínica, remisión clínica o curación de la mucosa a partir del momento del evento en adelante.

La mejora con REMICADE fue coherente en todos los subpuntajes de Mayo hasta la semana 54 (el Estudio I de CU se muestra en la Tabla 6; el Estudio II de CU hasta la semana 30 fue similar).

REMICADE® (infliximab)

Tabla 6: Proporción de pacientes adultos con CU en el Estudio I de CU con subpuntajes de Mayo que indiquen enfermedad leve o inactiva hasta la semana 54

	Estudio I de CU		
		REMICADE	
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg
	(n=121)	(n=121)	(n=122)
Frecuencia de heces			
Valores iniciales	17 %	17 %	10 %
Semana 8	35 %	60 %	58 %
Semana 30	35 %	51 %	53 %
Semana 54	31 %	52 %	51 %
Sangrado rectal			
Valores iniciales	54 %	40 %	48 %
Semana 8	74 %	86 %	80 %
Semana 30	65 %	74 %	71 %
Semana 54	62 %	69 %	67 %
Evaluación global del médico			
Valores iniciales	4 %	6 %	3 %
Semana 8	44 %	74 %	64 %
Semana 30	36 %	57 %	55 %
Semana 54	26 %	53 %	53 %
Hallazgos endoscópicos			
Valores iniciales	0 %	0 %	0 %
Semana 8	34 %	62 %	59 %
Semana 30	26 %	51 %	52 %
Semana 54	21 %	50 %	51 %

14.4 Colitis ulcerosa pediátrica

La seguridad y eficacia de REMICADE para reducir signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años de edad o más con CU activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional se respalda con evidencia de estudios adecuados y bien controlados de REMICADE en adultos. Se recolectó información adicional de seguridad y farmacocinética en un ensayo de CU pediátrica abierto en 60 pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad (mediana de edad de 14.5 años) con CU activa de moderada a grave (puntaje de Mayo de 6 a 12; subpuntaje endoscópico ≥2) y una respuesta inadecuada a las terapias convencionales. En los valores iniciales, la mediana del puntaje de Mayo fue de 8; el 53 % de los pacientes recibía terapia inmunomoduladora (6-MP/AZA/MTX) y el 62 % de los pacientes recibía corticoesteroides (mediana de dosis de 0.5 mg/kg/día en equivalentes de prednisona). Se permitió la suspensión de inmunomoduladores y la disminución de cortocoesteroides tras la semana 0.

Todos los pacientes recibieron dosis de inducción de 5 mg/kg de REMICADE en las semanas 0, 2 y 6. Los pacientes que no respondieron al REMICADE en la semana 8 no recibieron más REMICADE y regresaron para seguimiento de seguridad. En la semana 8, 45 pacientes se asignaron aleatoriamente a un régimen de mantenimiento de 5 mg/kg de REMICADE administrado cada 8 semanas hasta la semana 46 o cada 12 semanas hasta la semana 42. Los pacientes podían cambiar a una dosis mayor y/o a cronograma de administración más frecuente si experimentaban pérdida de respuesta.

La respuesta clínica en la semana 8 se definió como una disminución a partir de los valores iniciales en el puntaje de Mayo de ≥30 % y ≥3 puntos, acompañada de una disminución en el subpuntaje de sangrado rectal de ≥1 o un subpuntaje de sangrado rectal de 0 o 1.

La remisión clínica en la semana 8 se midió con el puntaje de Mayo, definido como un puntaje de Mayo de ≤2 puntos sin subpuntaje individual >1. La remisión clínica también se evaluó en la semana 8 y en la semana 54 usando el puntaje del índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica (PUCAI)[1] y se definió por un puntaje del PUCAI de <10 puntos.

Se realizaron endoscopias en el momento inicial y en la semana 8. Un subpuntaje endoscópico de Mayo de 0 indicaba enfermedad inactiva o normalidad y un subpuntaje de 1 indicaba enfermedad leve (eritema, patrón vascular disminuido o friabilidad leve).

De los 60 pacientes tratados, 44 estaban en respuesta clínica en la semana 8. De 32 pacientes que tomaban inmunomoduladores concomitantes al inicio, 23 alcanzaron respuesta clínica en la semana 8, comparado con 21 de 28 de aquellos que no tomaban inmunomoduladores concomitantes al inicio. En la semana 8, 24 de 60 pacientes estaban en remisión clínica medida con el puntaje de Mayo y 17 de 51 pacientes estaban en remisión medida por el puntaje del PUCAI.

En la semana 54, 8 de 21 pacientes en el grupo de mantenimiento cada 8 semanas y 4 de 22 pacientes en el grupo de mantenimiento cada 12 semanas alcanzaron la remisión, medida según el puntaje del PUCAI.

Durante la fase de mantenimiento, 23 de 45 pacientes aleatorizados (9 en el grupo de cada 8 semanas y 14 en el de cada 12 semanas) necesitaron incrementar su dosis y/o incrementar la frecuencia de administración de REMICADE a causa de la falta de respuesta. Nueve de los 23 pacientes que necesitaron cambiar la dosis alcanzaron la remisión en la semana 54. Siete de esos pacientes recibieron la dosis de 10 mg/kg cada 8 semanas.

14.5 Artritis reumatoide

La seguridad y eficacia de REMICADE en pacientes adultos con AR se evaluó en 2 ensayos doble ciego, fundamentales, aleatorizados y multicéntricos: ATTRACT (Estudio I de AR) y ASPIRE (Estudio II de AR). Se permitió el uso concurrente de dosis estables de ácido fólico, corticoesteroides orales (≤10 mg/día) y/o antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

El Estudio I de AR era un estudio controlado con placebo de 428 pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX. Los pacientes inscriptos tenían una mediana de edad de 54 años, una mediana de duración de la enfermedad de 8.4 años, una mediana de conteo de articulaciones inflamadas de 20 y de articulaciones sensibles de 31 y recibían una mediana de dosis de 15 mg/semana de MTX. Los pacientes recibieron placebo + MTX o una de 4 dosis/cronogramas de REMICADE + MTX: 3 mg/kg o 10 mg/kg de REMICADE mediante infusión intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, seguidas de infusiones adicionales cada 4 u 8 semanas en combinación con MTX.

El Estudio II de AR era un estudio controlado con placebo de 3 secciones de tratamiento activo en 1004 pacientes sin tratamiento previo con MTX de 3 o menos años de duración de la AR activa. Los pacientes inscritos tenían una mediana de edad de 51 años con una mediana de duración de la enfermedad de 0.6 años, una mediana de conteo de articulaciones inflamadas de 19 y de articulaciones sensibles de 31, y >80 % de los pacientes tenía erosiones de articulación como valor inicial. Al momento de la aleatorización, todos los pacientes recibieron MTX (optimizado a 20 mg/semana en la semana 8) y placebo, 3 mg/kg o 6 mg/kg de REMICADE en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces.

La información sobre el uso de REMICADE sin MTX concurrente es limitada *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

Respuesta clínica

En el Estudio I de AR, todas las dosis/cronogramas de REMICADE + MTX provocaron una mejora en los signos y síntomas según la medición de respuesta del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR 20) con un mayor porcentaje de pacientes que alcanzaron un ACR de 20, 50 y 70, en comparación con el placebo + MTX (Tabla 7). Esta mejora se observó en la semana 2 y se mantuvo hasta la semana 102. Se observaron efectos mayores en cada componente de la ACR 20 en todos los pacientes tratados con REMICADE + MTX, en comparación con el placebo + MTX (Tabla 8). Más pacientes tratados con REMICADE alcanzaron una respuesta clínica importante que los pacientes tratados con placebo (Tabla 7).

En el Estudio II de AR, tras 54 semanas de tratamiento, ambas dosis de REMICADE + MTX provocaron una mayor respuesta en signos y síntomas desde el punto de vista estadístico y significativo, en comparación con MTX solo, según medición de la proporción de pacientes que alcanzaron respuestas de ACR de 20, 50 y 70 (Tabla 7). Más pacientes tratados con REMICADE alcanzaron una respuesta clínica importante que los pacientes tratados con placebo (Tabla 7).

Tabla 7: Respuesta de ACR (porcentaje de pacientes) en pacientes adultos con AR (Estudio I de AR y Estudio II de AR)

	Estudio I de AR					Estudio II de AR		
		REMICADE + MTX					REMICADE + MTX	
		3 mg/kg		10 mg/kg			3 mg/kg	6 mg/kg
Respuesta	**Placebo + MTX**	**Cada 8 semanas**	**Cada 4 semanas**	**Cada 8 semanas**	**Cada 4 semanas**	**Placebo + MTX**	**Cada 8 semanas**	**Cada 8 semanas**
	(n=88)	**(n=86)**	**(n=86)**	**(n=87)**	**(n=81)**	**(n=274)**	**(n=351)**	**(n=355)**
ACR 20								
Semana 30	20 %	50 %[a]	50 %[a]	52 %[a]	58 %[a]	N/C	N/C	N/C
Semana 54	17 %	42 %[a]	48 %[a]	59 %[a]	59 %[a]	54 %	62 %[c]	66 %[a]
ACR 50								
Semana 30	5 %	27 %[a]	29 %[a]	31 %[a]	26 %[a]	N/C	N/C	N/C
Semana 54	9 %	21 %[c]	34 %[a]	40 %[a]	38 %[a]	32 %	46 %[a]	50 %[a]

REMICADE® (infliximab)

Tabla 7: Respuesta de ACR (porcentaje de pacientes) en pacientes adultos con AR (Estudio I de AR y Estudio II de AR) (continuación)

	Estudio I de AR					Estudio II de AR		
		REMICADE + MTX					REMICADE + MTX	
		3 mg/kg		10 mg/kg			3 mg/kg	6 mg/kg
Respuesta	**Placebo + MTX**	**Cada 8 semanas**	**Cada 4 semanas**	**Cada 8 semanas**	**Cada 4 semanas**	**Placebo + MTX**	**Cada 8 semanas**	**Cada 8 semanas**
	(n=88)	**(n=86)**	**(n=86)**	**(n=87)**	**(n=81)**	**(n=274)**	**(n=351)**	**(n=355)**
ACR 70								
Semana 30	0 %	8 %[b]	11 %[b]	18 %[a]	11 %[a]	N/C	N/C	N/C
Semana 54	2 %	11 %[c]	18 %[a]	26 %[a]	19 %[a]	21 %	33 %[b]	37 %[a]
Respuesta clínica importante[#]	0 %	7 %[c]	8 %[b]	15 %[a]	6 %[c]	8 %	12 %	17 %[a]

[#] Una respuesta clínica mayor se definió como una respuesta de ACR del 70 % durante 6 meses consecutivos (visitas consecutivas que abarcan al menos 26 semanas) hasta la semana 102 para el Estudio I de AR y la semana 54 para el Estudio II de AR.

[a] $P \leq 0.001$.

[b] $P < 0.01$.

[c] $P < 0.05$.

Tabla 8: Componentes de ACR 20 al inicio y a las 54 semanas (Estudio I de AR)

	Placebo + MTX		REMICADE + MTX[a]	
Parámetros (medianas)	(n=88)		(n=340)	
	Valores iniciales	**Semana 54**	**Valores iniciales**	**Semana 54**
N.º de articulaciones sensibles	24	16	32	8
N.º de articulaciones inflamadas	19	13	20	7
Dolor[b]	6.7	6.1	6.8	3.3
Evaluación global del médico[b]	6.5	5.2	6.2	2.1
Evaluación global del paciente[b]	6.2	6.2	6.3	3.2
Índice de discapacidad (HAQ-DI)[c]	1.8	1.5	1.8	1.3
CRP (mg/dl)	3.0	2.3	2.4	0.6

[a] Todas las dosis/cronogramas de REMICADE + MTX.

[c] Escala analógica visual (0=mejor, 10=peor).

[c] Cuestionario de evaluación de la salud, medida de 8 categorías: vestirse y asearse, ponerse de pie, comer, caminar, higienizarse, alcanzar, sujetar y otras actividades (0=mejor; 3=peor).

Respuesta radiográfica

El daño estructural en manos y pies fue evaluado radiográficamente en la semana 54 para detectar cambios en relación con los valores iniciales en el método de Sharp-Van Der Heijde modificado (S/VdH), un puntaje compuesto de daño estructural que mide el número y tamaño de erosiones en las articulaciones y el grado de estrechamiento del espacio entre las articulaciones en manos, muñecas y pies.

En el Estudio I de RA, aproximadamente el 80 % de los pacientes tuvo datos pareados de radiografías a las 54 semanas y aproximadamente el 70 % a las 102 semanas. La inhibición de la progresión del daño estructural se observó a las 54 semanas (Tabla 9) y se mantuvo hasta las 102 semanas.

En el Estudio II de AR, >90 % de los pacientes tuvo al menos 2 radiografías evaluables. La inhibición de la progresión del daño estructural se observó en las semanas 30 y 54 (Tabla 9) en los grupos de REMICADE + MTX comparados con MTX solo. Los pacientes tratados con REMICADE + MTX demostraron menor progresión de daño estructural comparados con MTX solo, independientemente de que los valores iniciales de reactivos de fase aguda (ESR y CRP) fueran normales o elevados: los pacientes con reactivos de fase aguda con valores iniciales elevados tratados con MTX solo demostraron una progresión media en el puntaje vdH-S de 4.2 unidades comparados con los pacientes tratados con REMICADE + MTX que demostraron 0.5 unidades de progresión; los pacientes con reactivos de fase aguda con valores iniciales normales tratados con MTX solo demostraron una progresión media en el puntaje vdH-S de 1.8 unidades comparados con los pacientes tratados con REMICADE + MTX que demostraron 0.2 unidades de progresión. De los pacientes que recibían REMICADE + MTX, el 59 % no tuvo progresión (puntaje vdH-S de ≤0 unidades) de daño estructural comparados con el 45 % de los pacientes que recibían MTX solo. En un grupo de pacientes que comenzó el estudio sin erosiones, REMICADE + MTX mantuvo el estado libre de erosiones a 1 año en una proporción mayor de pacientes [79 %

(77/98)] que con MTX solo [58 % 23/40)] ($p < 0.01$). Menos pacientes en los grupos de REMICADE + MTX (47 %) presentaron erosiones en articulaciones no involucradas comparados con aquellos que recibieron MTX solo (59 %).

Tabla 9: Cambio radiográfico desde los valores iniciales hasta la semana 54 en pacientes adultos con AR (Estudio I de AR y Estudio II de AR)

	Estudio I de AR			Estudio II de AR		
		REMICADE + MTX			REMICADE + MTX	
		3 mg/kg	10 mg/kg		3 mg/kg	6 mg/kg
	Placebo + MTX	Cada 8 semanas	Cada 8 semanas	Placebo + MTX	Cada 8 semanas	Cada 8 semanas
	(n=64)	(n=71)	(n=77)	(n=282)	(n=359)	(n=363)
Puntaje total						
Valores iniciales						
Media	79	78	65	11.3	11.6	11.2
Mediana	55	57	56	5.1	5.2	5.3
Cambio desde los valores iniciales						
Media	6.9	1.3[a]	0.2[a]	3.7	0.4[a]	0.5[a]
Mediana	4.0	0.5	0.5	0.4	0.0	0.0
Puntaje de erosión						
Valores iniciales						
Media	44	44	33	8.3	8.8	8.3
Mediana	25	29	22	3.0	3.8	3.8
Cambio desde los valores iniciales						
Media	4.1	0.2[a]	0.2[a]	3.0	0.3[a]	0.1[a]
Mediana	2.0	0.0	0.5	0.3	0.0	0.0
Puntaje de JSN						
Valores iniciales						
Media	36	34	31	3.0	2.9	2.9
Mediana	26	29	24	1.0	1.0	1.0
Cambio desde los valores iniciales						
Media	2.9	1.1[a]	0.0[a]	0.6	0.1[a]	0.2
Mediana	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

[a] P <0.001 para cada resultado frente a placebo.

Respuesta a la función física

La función física y la discapacidad se evaluaron usando el Cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI) y el cuestionario SF-36 sobre la calidad de vida relacionada con la salud en general.

En el Estudio I de AR, todas las dosis/cronogramas de REMICADE + MTX mostraron un mejora significativamente mayor frente a los valores iniciales en el puntaje de resumen de componente físico de HAQ-DI y SF-36 promediado hasta la semana 54 en comparación con placebo + MTX, y ningún empeoramiento en el puntaje de resumen de componente mental de SF-36. La mejora mediana (rango intercuartil) desde los valores iniciales hasta la semana 54 en HAQ-DI fue de 0.1 (-0.1; 0.5) para el grupo placebo + MTX y de 0.4 (0.1; 0.9) para REMICADE + MTX (p <0.001). Tanto los efectos de HAQ-DI como de SF-36 se mantuvieron hasta la semana 102. Aproximadamente el 80 % de los pacientes en todas las dosis/cronogramas de REMICADE + MTX permanecieron en el ensayo hasta la semana 102.

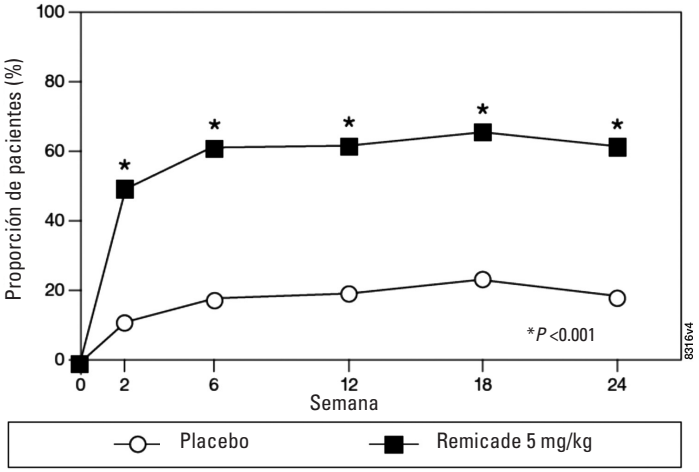
En el Estudio II de AR, ambos grupos de tratamiento con REMICADE mostraron grandes mejorías en HAQ-DI a partir de los valores iniciales promediados en el tiempo hasta la semana 54 comparados con MTX solo; 0.7 para REMICADE + MTX frente a 0.6 para MTX solo ($P \leq 0.001$). No se observó empeoramiento en el puntaje resumido del componente mental de SF-36.

14.6 Espondilitis anquilosante

Se evaluó la seguridad y eficacia de REMICADE en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en 279 pacientes adultos con EA activa. Los pacientes tenían entre 18 y 74 años de edad y tenían EA, según lo definido por los criterios modificados de Nueva York para la espondilitis anquilosante. Los pacientes debieron haber tenido enfermedad activa como lo evidenciaba el puntaje de Índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) >4 (rango posible 0–10) y como lo evidenciaba el dolor de columna >4 (en una escala analógica visual [VAS] de 0–10). Los pacientes con anquilosis de columna completa se excluyeron del estudio y el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) y corticoesteroides sistémicos estuvo prohibido. Las dosis de REMICADE 5 mg/kg o placebo se administraron intravenosamente en las semanas 0, 2, 6, 12 y 18.

A las 24 semanas, la mejoría en los signos y síntomas de la EA, medida por la proporción de pacientes que alcanzaron una mejora del 20 % en el criterio de respuesta de ASAS (ASAS 20), se observó en el 60 % de los pacientes en el grupo tratado con REMICADE frente al 18 % de los pacientes en el grupo de placebo (p <0,001). Se observaron mejorías en la semana 2 y se mantuvieron hasta la semana 24 (Figura 3 y Tabla 10).

Figura 3: Proporción de pacientes adultos con EA que lograron una respuesta ASAS 20



A las 24 semanas, las proporciones de pacientes que alcanzaron un 50 % y un 70 % de mejoría en los signos y síntomas de EA, según la medición con el criterio de respuesta de ASAS (ASAS 50 y ASAS 70, respectivamente), fueron del 44 % y el 28 %, respectivamente, para pacientes que recibieron REMICADE, en comparación con 9 % y 4 %, respectivamente, para pacientes que recibieron placebo ($P < 0.001$, REMICADE frente a placebo). Un bajo nivel de la actividad de la enfermedad (definido como un valor <20 [en una escala de 0 a 100 mm] en cada uno de los 4 parámetros de respuesta de ASAS) se alcanzó en el 22 % de los pacientes tratados con REMICADE frente al 1 % en los pacientes tratados con placebo ($P < 0.001$).

Tabla 10: Componentes de la actividad de la enfermedad EA

	Placebo (n=78)		REMICADE 5 mg/kg (n=201)		
	Valores iniciales	24 semanas	Valores iniciales	24 semanas	Valor *P*
Respuesta ASAS 20					
Criterio (media)					
Evaluación global del paciente[a]	6.6	6.0	6.8	3.8	<0.001
Dolor de columna[a]	7.3	6.5	7.6	4.0	<0.001
BASFI[b]	5.8	5.6	5.7	3.6	<0.001
Inflamación[c]	6.9	5.8	6.9	3.4	<0.001
Reactivos de fase aguda					
Mediana de CRP[d] (mg/dl)	1.7	1.5	1.5	0.4	<0.001
Movilidad de columna (cm, media)					
Prueba modificada de Schober[e]	4.0	5.0	4.3	4.4	0.75
Expansión torácica[e]	3.6	3.7	3.3	3.9	0.04
Tragus-pared[e]	17.3	17.4	16.9	15.7	0.02
Flexión espinal lateral[e]	10.6	11.0	11.4	12.9	0.03

[a] Medido en un VAS con 0=“ninguno” y 10=“grave”.
[b] Índice funcional de la espondilitis anquilosante de Bath (BASFI), promedio de 10 preguntas.
[c] Inflamación, promedio de las últimas 2 preguntas en el BASDAI de 6 preguntas.
[d] Rango normal de CRP 0–1,0 mg/dl.
[e] Valores normales de movilidad espinal: prueba modificada de Schober: >4 cm; expansión de pecho: >6 cm; tragus-pared: <15 cm; flexión espinal lateral: >10 cm.

La mediana de mejora de los valores iniciales en el puntaje del resumen de componente físico del cuestionario SF-36 sobre la calidad de vida relacionada con la salud en general en la semana 24 fue de 10.2 para el grupo REMICADE frente a 0.8 para el grupo de placebo (P <0.001). No hubo cambios en el puntaje del resumen de componente mental de SF-36 en ninguno de los dos grupos.

Los resultados de este estudio fueron similares a los observados en un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo de 70 pacientes con EA.

14.7 Artritis psoriásica

Se evaluó la seguridad y eficacia de REMICADE en un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en 200 pacientes adultos con APs a pesar de la terapia con FARME o AINE (≥5 articulaciones inflamadas y ≥5 articulaciones sensibles) con 1 o más de los siguientes subtipos: artritis que involucra articulaciones DIP (n=49), artritis mutilante (n=3), artritis periférica asimétrica (n=40), artritis poliarticular (n=100) y espondilitis con artritis periférica (n=8). Los pacientes también tuvieron PP con una lesión objetivo calificante de ≥2 cm de diámetro. El cuarenta y seis por ciento de los pacientes continuó con dosis estables de metotrexato (≤25 mg/semana). Durante la fase doble ciego de 24 semanas, los pacientes recibieron 5 mg/kg de REMICADE o placebo en las semanas 0, 2, 6, 14 y 22 (100 pacientes en cada grupo). En la semana 16, los pacientes de placebo con <10 % de mejora a partir de los valores iniciales en los conteos de articulaciones inflamadas o sensibles empezaron a recibir inducción con REMICADE (escape temprano). En la semana 24, todos los pacientes tratados con placebo empezaron a recibir inducción con REMICADE. Se continuó la dosis para todos los pacientes hasta la semana 46.

Respuesta clínica

El tratamiento con REMICADE provocó la mejora en síntomas y signos, como se evaluó según el criterio ACR, con 58 % de pacientes tratados con REMICADE alcanzando ACR 20 en la semana 14, en comparación con el 11 % de los pacientes tratados con placebo (P <0.001). La respuesta fue similar sin que importe el uso concomitante de metotrexato. Se observaron mejoras en etapas tan tempranas como la semana 2. A los 6 meses, las respuestas ACR 20/50/70 se lograron en un 54 %, 41 % y 27 %, respectivamente, de pacientes que recibían REMICADE comparados con el 16 %, 4 % y 2 %, respectivamente, de pacientes que recibían placebo. Respuestas similares se vieron en pacientes con cada uno de los subtipos de APs, aunque pocos pacientes se inscribieron con los subtipos artritis mutilante y espondilitis con artritis periférica.

Comparado con el placebo, el tratamiento con REMICADE resultó en mejoras en los componentes del criterio de respuesta ACR, así como también en dactilitis y entesopatía (Tabla 11). La respuesta clínica se mantuvo hasta la semana 54. Se observaron respuestas ACR similares en un estudio aleatorizado y controlado con placebo de 104 pacientes con APs y las respuestas se mantuvieron durante 98 semanas en una fase de extensión abierta.

Tabla 11: Componentes de ACR 20, porcentaje de pacientes adultos con APs con 1 o más articulaciones con dactilitis y porcentaje de pacientes adultos con APs con entesopatía, en los valores iniciales y a la semana 24

	Placebo		REMICADE 5 mg/kg[a]	
Pacientes aleatorizados	**(n=100)**		**(n=100)**	
	Valores iniciales	**Semana 24**	**Valores iniciales**	**Semana 24**
Parámetros (medianas)				
N.º de articulaciones sensibles[b]	24	20	20	6
N.º de articulaciones inflamadas[c]	12	9	12	3
Dolor[d]	6.4	5.6	5.9	2.6
Evaluación global del médico[d]	6.0	4.5	5.6	1.5
Evaluación global del paciente[d]	6.1	5.0	5.9	2.5
Índice de discapacidad (HAQ-DI)[e]	1.1	1.1	1.1	0.5
CRP (mg/dl)[f]	1.2	0.9	1.0	0.4
% de pacientes con 1 o más dedos con dactilitis	41	33	40	15
% de pacientes con entesopatía	35	36	42	22

[a] P <0.001 para cambio porcentual de los valores iniciales en todos los componentes de ACR 20 en la semana 24, P <0.05 para el % de pacientes con dactilitis y P =0.004 para el % de pacientes con entesopatía en la semana 24.
[b] Escala 0–68.
[c] Escala 0–66.
[d] Escala analógica visual (0=mejor, 10=peor).
[e] Cuestionario de evaluación de la salud, medida de 8 categorías: vestirse y asearse, ponerse de pie, comer, caminar, higienizarse, alcanzar, sujetar y otras actividades (0=mejor; 3=peor).
[f] Rango normal 0–0.6 mg/dl.

Una mejora en el índice de severidad del área de psoriasis (PASI) en pacientes con APs con área de superficie corporal (BSA) de valores iniciales ≥3 % (n=87 placebo, n=83 REMICADE) se alcanzó en la semana 14, sin que importe el uso concomitante de metotrexato, con 64 % de pacientes tratados con REMICADE alcanzando al menos un 75 % de mejora de los valores iniciales frente al 2 % de los pacientes tratados con placebo; se observó mejora en algunos pacientes ya en la semana 2. A los 6 meses, las respuestas PASI 75 y PASI 90 se alcanzaron por el 60 % y 39 %, respectivamente, de pacientes que recibían REMICADE en comparación con el 1 % y 0 %, respectivamente, de pacientes que recibían placebo. La respuesta PASI generalmente se mantuvo hasta la semana 54. *[Consulte Estudios clínicos (14.8)].*

Respuesta radiográfica

El daño estructural en manos y pies se evaluó radiográficamente por el cambio a partir de los valores iniciales en el método de Sharp-Van Der Heijde modificado (S/VdH) por la adición de articulaciones DIP de la mano. El método S/VdH modificado total es un puntaje compuesto de daño estructural que mide el número y tamaño de las erosiones de las articulaciones y el grado de estrechamiento del espacio articular (JSN) en las manos y pies. En la semana 24, los pacientes tratados con REMICADE tenían menor progresión radiográfica que los pacientes tratados con placebo (cambio medio de -0.70 frente a 0.82, P <0.001). Los pacientes tratados con REMICADE también tuvieron menor progresión en sus puntajes de erosión (-0.56 frente a 0.51) y puntajes JSN (-0.14 frente a 0.31). Los pacientes en el grupo de REMICADE demostraron inhibición continuada de daño estructural en la semana 54. La mayoría de los pacientes evidenció un cambio mínimo o nulo en el método S/VdH durante este estudio de 12 meses (mediana de cambio de 0 en ambos pacientes que recibieron inicialmente REMICADE o placebo). Más pacientes en el grupo de placebo (12 %) tuvieron progresión radiográfica aparente inmediata en comparación con el grupo de REMICADE (3 %).

Función física

El estado de la función física se evaluó usando el índice de discapacidad del Cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI) y la encuesta de salud SF-36. Los pacientes tratados con REMICADE demostraron una mejora significativa en la función física según lo evaluado mediante HAQ-DI (mejora porcentual mediana en el puntaje HAQ-DI desde los valores iniciales hasta la semana 14 y 24 del 43 % para pacientes tratados con REMICADE frente a 0 % para pacientes tratados con placebo).

Durante la porción del ensayo controlada con placebo (24 semanas), el 54 % de los pacientes tratados con REMICADE alcanzó una mejora clínicamente significativa en HAQ-DI (disminución de ≥0.3 unidad) comparado con el 22 % de los pacientes tratados con placebo. Los pacientes tratados con REMICADE también demostraron mayor mejora en los puntajes de resumen de componente mental y físico SF-36 que los pacientes tratados con placebo. Las respuestas se mantuvieron por hasta 2 años en un estudio de extensión abierto.

14.8 Psoriasis en placas

Se evaluó la seguridad y eficacia de REMICADE en 3 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes de 18 años y más con PP estable crónica que involucrase ≥10 % BSA, un puntaje PASI mínimo de 12 y que eran candidatos para fototerapia o terapia sistémica. Se excluyeron de los estudios los sujetos con psoriasis gutata, eritrodérmica o pustular. Las terapias no concomitantes antipsoriásicas estuvieron permitidas durante el estudio, con la excepción de corticoesteroides tópicos de baja potencia en la cara y en la ingle tras la semana 10 del inicio del estudio.

El Estudio I (EXPRESS) evaluó a 378 pacientes que recibieron placebo o REMICADE a una dosis de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 (terapia de inducción), seguido de terapia de mantenimiento cada 8 semanas. En la semana 24, el grupo de placebo pasó a terapia de inducción con REMICADE (5 mg/kg), seguido de terapia de mantenimiento cada 8 semanas. Los pacientes originalmente aleatorizados a REMICADE continuaron recibiendo REMICADE 5 mg/kg cada 8 semanas hasta la semana 46. En todos los grupos de tratamiento, la mediana del puntaje PASI de los valores iniciales fue de 21, y el puntaje de evaluación estática efectuada por el médico (sPGA) de valores iniciales varió de moderado (52 % de los pacientes) a marcado (36 %) a grave (2 %). Además, el 75 % de los pacientes tuvo un BSA >20 %. El setenta y uno por ciento de los pacientes recibió anteriormente terapia sistémica y el 82 % recibió fototerapia.

En el Estudio II (EXPRESS II) se evaluó a 835 pacientes que recibieron placebo o REMICADE en dosis de 3 mg/kg o 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 (terapia de inducción). En la semana 14, en cada grupo de dosis de REMICADE, los pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento de mantenimiento programado (cada 8 semanas) o al tratamiento de mantenimiento según sea necesario (PRN) hasta la semana 46. En la semana 16, el grupo de placebo pasó a terapia de inducción con REMICADE (5 mg/kg), seguido de terapia de mantenimiento cada 8 semanas. En todos los grupos de tratamiento, la mediana del puntaje PASI de

los valores iniciales fue de 18, y el 63 % de los pacientes tuvo un BSA >20 %. El cincuenta y cinco por ciento de los pacientes recibió anteriormente terapia sistémica y el 64 % recibió fototerapia.

El Estudio III (SPIRIT) evaluó a 249 pacientes que recibieron anteriormente tratamiento con luz ultravioleta A más psoraleno (PUVA) u otra terapia sistémica para su psoriasis. Estos pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o REMICADE en dosis de 3 mg/kg o 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6. En la semana 26, los pacientes con un puntaje sPGA moderado o peor (mayor o igual a 3 en una escala de 0 a 5) recibieron una dosis adicional del tratamiento aleatorizado. En todos los grupos de tratamiento, la mediana del puntaje PASI de los valores iniciales fue de 19, y el puntaje sPGA de valores iniciales varió de moderado (62 % de los pacientes) a marcado (22 %) a grave (3 %). Además, el 75 % de los pacientes tuvo un BSA >20 %. De los pacientes inscriptos, 114 (46 %) recibieron la dosis adicional de la semana 26.

En los Estudios I, II y III, el criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción en el puntaje de al menos un 75 % de valores iniciales en la semana 10 según el PASI (PASI 75). En el Estudio I y el Estudio III, otro resultado evaluado incluyó la proporción de pacientes que alcanzaron un puntaje de "eliminado" o "mínimo" según la sPGA. La evaluación sPGA es una escala de 6 categorías, entre "5 = grave" a "0 = eliminado", que representa la evaluación general del médico con respecto a la gravedad de la psoriasis focalizándose en dureza, eritema y descamación de la placa. El éxito del tratamiento, definido como "eliminado" o "mínimo", consistió en una elevación nula o mínima en placa, una coloración roja leve en eritema y una descamación nula o mínima sobre <5 % de la placa.

El Estudio II también evaluó la proporción de pacientes que alcanzaron un puntaje de "eliminado" o "excelente" según la evaluación global efectuada por el médico (rPGA). La rPGA es una escala de 6 categorías que varía entre "6 = peor" y "1 = eliminado" que se evaluó en relación con los valores iniciales. Las lesiones generales se calificaron considerando el porcentaje del cuerpo involucrado y dureza, descamación y eritema. El éxito del tratamiento, definido como "eliminado" o "excelente" consistió en alguna coloración rosada o pigmentación a la mejora marcada (textura de piel casi normal; puede haber algún eritema). Los resultados de estos estudios se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12: Estudios de psoriasis en adultos I, II y III, porcentaje de pacientes que alcanzaron PASI 75 y porcentaje que alcanzó el "éxito" en el tratamiento mediante una evaluación global efectuada por el médico en la semana 10

	Placebo	REMICADE	
		3 mg/kg	5 mg/kg
Estudio I de psoriasis: pacientes aleatorizados[a]	77	—	301
PASI 75	2 (3 %)	—	242 (80 %)*
sPGA	3 (4 %)	—	242 (80 %)*
Estudio II de psoriasis: pacientes aleatorizados[a]	208	313	314
PASI 75	4 (2 %)	220 (70 %)*	237 (75 %)*
rPGA	2 (1 %)	217 (69 %)*	234 (75 %)*
Estudio III de psoriasis: pacientes aleatorizados[b]	51	99	99
PASI 75	3 (6 %)	71 (72 %)*	87 (88 %)*
sPGA	5 (10 %)	71 (72 %)*	89 (90 %)*

* $P < 0.001$ en comparación con placebo.

[a] Los pacientes con datos faltantes en la semana 10 se consideraron como que no responden.

[b] Los pacientes con datos faltantes en la semana 10 se imputaron según la última observación.

En el Estudio I, en el subgrupo de pacientes con PP más extensiva que recibieron anteriormente fototerapia, el 85 % de los pacientes con 5 mg/kg de REMICADE alcanzaron un PASI 75 en la semana 10 en comparación con el 4 % de pacientes en tratamiento con placebo.

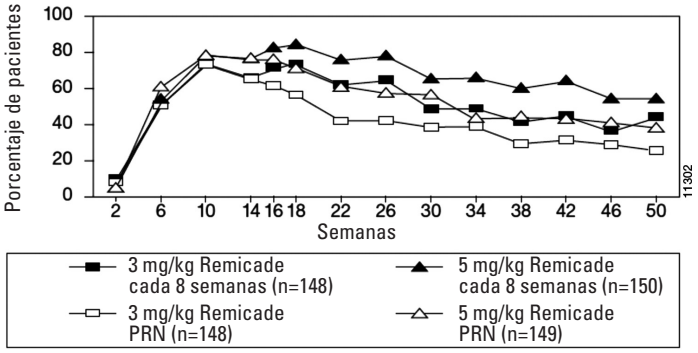
En el Estudio II, en el subgrupo de pacientes con PP más extensiva que recibieron anteriormente fototerapia, el 72 % y el 77 % de los pacientes con 3 mg/kg y 5 mg/kg de REMICADE alcanzaron un PASI 75 en la semana 10 en comparación con el 1 % de pacientes en tratamiento con placebo. En el Estudio II, entre los pacientes con PP más extensiva que fallaron o fueron intolerantes a la fototerapia, el 70 % y el 78 % de los pacientes con 3 mg/kg y 5 mg/kg de REMICADE alcanzaron un PASI 75 en la semana 10 en comparación con el 2 % de pacientes en tratamiento con placebo.

REMICADE® (infliximab)

El mantenimiento de respuesta se estudió en un subgrupo de 292 y 297 pacientes tratados con REMICADE en los grupos de 3 mg/kg y 5 mg/kg, respectivamente, en el Estudio II. Estratificados por respuesta PASI en la semana 10 y el sitio investigacional, los pacientes en los grupos de tratamiento activo se volvieron a aleatorizar para la terapia de mantenimiento programada o según sea necesaria (PNR), comenzando en la semana 14.

Los grupos que recibieron una dosis de mantenimiento cada 8 semanas parecen tener un mayor porcentaje de pacientes manteniendo un PASI 75 hasta la semana 50 en comparación con los pacientes que recibieron dosis según era necesario o PRN, y la mejor respuesta se mantuvo con la dosis de 5 mg/kg cada 8 semanas. Estos resultados se muestran en la Figura 4. En la semana 46, cuando las concentraciones séricas de REMICADE estaban a concentración mínima, en el grupo de dosis cada 8 semanas, el 54 % de los pacientes en el grupo de 5 mg/kg comparados con el 36 % en el grupo de 3 mg/kg alcanzaron PASI 75. El menor porcentaje de respuesta PASI 75 en el grupo de dosis de 3 mg/kg cada 8 semanas comparado con el grupo de 5 mg/kg se asoció con un menor porcentaje de pacientes con concentración sérica detectable de infliximab. Esto puede estar relacionado en parte a las tasas superiores de anticuerpos *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*. Además, en un subgrupo de pacientes que alcanzaron una respuesta en la semana 10, el mantenimiento de la respuesta parece ser mayor en pacientes que recibieron REMICADE cada 8 semanas en dosis de 5 mg/kg. Independientemente de si las dosis de mantenimiento son PRN o cada 8 semanas, existe una disminución en la respuesta en una subpoblación de pacientes en cada grupo con el paso del tiempo. Los resultados del Estudio I hasta la semana 50 en el grupo de dosis de mantenimiento de 5 mg/kg cada 8 semanas fueron similares a los resultados del Estudio II.

Figura 4: Proporción de pacientes adultos con PP que alcanzan ≥75 % de mejora en PASI desde los valores iniciales hasta la semana 50 (pacientes aleatorizados en la semana 14)



No se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con REMICADE después de 50 semanas en pacientes con PP.

15 REFERENCIAS

1. Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: A prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007;133:423–432.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

REMICADE® (infliximab) inyectable se suministra en un envase que contiene un vial de dosis única (NDC 57894-030-01).

Cada vial de dosis única contiene 100 mg de infliximab como un polvo liofilizado blanco estéril, sin conservantes para la reconstitución y dilución (puede ser necesario más de un vial para una dosis completa) *[consulte Posología y forma de administración (2.11)]*.

Almacenamiento y manipulación

Almacene los viales de REMICADE® sin abrir en un refrigerador a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F).

Si es necesario, los viales de REMICADE sin abrir se pueden almacenar a temperatura ambiente hasta un máximo de 30 °C (86 °F) durante un solo período de hasta 6 meses, pero sin exceder la fecha de vencimiento original. La nueva fecha de vencimiento debe escribirse en el espacio provisto en el envase. Una vez retirado del refrigerador, REMICADE no se puede volver a refrigerar.

Para conocer las condiciones de almacenamiento del producto reconstituido y diluido para su administración, *consulte Posología y forma de administración (2.11)*.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente o su cuidador que lea la etiqueta para pacientes aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

Los pacientes o sus cuidadores deben saber los beneficios y riesgos potenciales del REMICADE. Los proveedores de atención médica deben indicar a los pacientes o sus cuidadores que lean la Guía del medicamento antes de comenzar con el tratamiento con REMICADE y que vuelvan a leerla cada vez que reciben una infusión.

Infecciones

Informe a los pacientes que REMICADE aumenta el riesgo de presentar infecciones graves. Informe a los pacientes sobre la importancia de comunicarse con su proveedor de atención médica si presentan cualquier síntoma de infección, lo que incluye tuberculosis, infecciones fúngicas invasivas y reactivación de infecciones del virus de la hepatitis B *[consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.3)].*

Neoplasias malignas

Se han informado casos de neoplasias malignas en niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con inhibidores del TNF. Se les debe informar a los pacientes el riesgo de neoplasias malignas y linfoma mientras reciben REMICADE *[consulte Advertencias y precauciones (5.2)].*

Hepatotoxicidad

Indique a los pacientes que busquen atención médica si presentan signos o síntomas de hepatotoxicidad (por ejemplo, ictericia) *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)].*

Insuficiencia cardíaca

Indique a los pacientes que busquen atención médica y consulten a su médico si presentan signos o síntomas de insuficiencia cardíaca *[consulte Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.5)].*

Reacciones hematológicas

Indique a los pacientes que busquen atención médica inmediata si presentan signos y síntomas de discrasias o infección en sangre (por ejemplo, fiebre persistente) mientras reciben REMICADE *[consulte Advertencias y precauciones (5.6)].*

Hipersensibilidad

Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata si presentan algún síntoma de reacciones de hipersensibilidad graves *[consulte Advertencias y precauciones (5.7)].*

Reacciones cardiovasculares y cerebrovasculares durante la infusión y después de esta

Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata si presentan síntomas nuevos o que empeoran de reacciones cardiovasculares y cerebrovasculares informadas durante la infusión de REMICADE y en las 24 horas posteriores a su inicio *[consulte Advertencias y precauciones (5.8)].*

Reacciones neurológicas

Aconseje a los pacientes que busquen atención médica si presentan signos o síntomas de reacciones neurológicas *[consulte Advertencias y precauciones (5.9)].*

Vacunas atenuadas/agentes infecciosos terapéuticos

Indique a los pacientes tratados con REMICADE que eviten recibir vacunas atenuadas o agentes infecciosos terapéuticos *[consulte Advertencias y precauciones (5.13)].*

Fabricado por:
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044

Licencia de EE. UU. n.° 1864

© Johnson & Johnson and its affiliates 1998-2025

GUÍA DEL MEDICAMENTO
REMICADE® (Rem-eh-kaid)
(infliximab)
para inyección, para uso intravenoso

Lea la Guía del medicamento que viene con REMICADE antes de recibir el primer tratamiento y antes de cada vez que reciba un tratamiento de REMICADE. La presente Guía del medicamento no reemplaza la conversación con el médico acerca de su enfermedad o tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre REMICADE?
REMICADE puede causar efectos secundarios graves, como los siguientes:

1. Riesgo de infección
REMICADE es un medicamento que afecta el sistema inmunitario. REMICADE puede disminuir la capacidad del sistema inmunitario para combatir infecciones. Se han dado infecciones graves en pacientes que reciben REMICADE. Estas infecciones incluyen tuberculosis (TB) e infecciones causadas por virus, hongos o bacterias que se hayan extendido por todo el cuerpo. Algunos pacientes murieron a causa de estas infecciones.

- Antes de comenzar el tratamiento con REMICADE, el médico deberá realizarle una prueba de TB.
- El médico debe controlarlo atentamente para detectar signos o síntomas de TB durante el tratamiento con REMICADE.

Antes de recibir REMICADE, indique a su médico si:

- cree que tiene una infección. No debería comenzar a recibir REMICADE si tiene algún tipo de infección;
- está siendo tratado por una infección;
- tiene síntomas de una infección, como fiebre, tos o síntomas de gripe;
- tiene algún corte o irritación en el cuerpo;
- tiene muchas infecciones o infecciones recurrentes;
- tiene diabetes o un problema con su sistema inmunitario. Las personas con estas afecciones tienen riesgo más alto de contraer infecciones;
- tiene tuberculosis o estuvo cerca de alguien que tiene tuberculosis;
- vive o ha vivido en ciertas partes del país (como los valles de los ríos Ohio y Mississippi) donde existe un riesgo mayor de contraer ciertas infecciones fúngicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis). Estas infecciones pueden presentarse o volverse más graves si recibe REMICADE. Si no sabe si ha vivido en un área donde la histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis es común, consulte con su médico;
- tiene o ha tenido hepatitis B;
- usa los medicamentos KINERET (anakinra), ORENCIA (abatacept), ACTEMRA (tocilizumab) u otros medicamentos llamados biológicos usados para tratar las mismas afecciones que REMICADE.

Tras iniciar REMICADE, si tiene alguna infección, síntoma de infección, incluso fiebre, tos y síntomas de gripe, o tiene cortes o llagas en el cuerpo, llame inmediatamente a su médico. REMICADE puede aumentar su probabilidad de infección o empeorar cualquier infección existente.

2. Riesgo de cáncer

- Se presentaron casos de cánceres no usuales en niños y adolescentes en tratamiento con medicamentos inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).
- En los niños y los adultos que reciben inhibidores del TNF, incluido REMICADE, pueden aumentar las probabilidades de sufrir linfoma u otros tipos de cáncer.
- Algunas personas que reciben inhibidores del TNF, incluido REMICADE, presentaron un tipo raro de cáncer llamado linfoma hepatoesplénico de células T. Este tipo de cáncer frecuentemente es mortal. La mayoría de estas personas eran hombres adolescentes o jóvenes. Además, la mayoría de las personas estaban recibiendo tratamiento por enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa con un inhibidor del TNF y otro medicamento llamado azatioprina o 6-mercaptopurina.
- Las personas que fueron tratadas por artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis en placas durante un período prolongado pueden tener más probabilidades de presentar linfoma. Eso es especialmente verdadero para personas con enfermedad muy activa.
- Algunas personas tratadas con REMICADE presentaron ciertos tipos de cáncer de piel. Si existen cambios en la apariencia de la piel o crecimientos en la piel durante o después del tratamiento con REMICADE, consulte con su médico.
- Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), un tipo específico de enfermedad pulmonar, pueden tener un mayor riesgo de cáncer durante el tratamiento con REMICADE.
- Algunas mujeres en tratamiento para la artritis reumatoide con REMICADE han presentado cáncer de cuello uterino. Para las mujeres que reciben REMICADE, incluidas las mayores de 60 años, su médico puede recomendar que continúen siendo examinadas regularmente para detectar cáncer de cuello uterino.
- Informe al médico si alguna vez tuvo algún tipo de cáncer. Analice con su médico cualquier necesidad de ajustar los medicamentos que pueda estar tomando.

Consulte la sección "**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de REMICADE?**" a continuación para obtener más detalles.

¿Qué es REMICADE?

REMICADE es un medicamento recetado que está aprobado para pacientes con:

- Artritis reumatoide: adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave, junto con el medicamento metotrexato.
- Enfermedad de Crohn: niños de 6 años o más y adultos con enfermedad de Crohn que no hayan respondido bien a otros medicamentos.
- Espondilitis anquilosante en adultos.
- Artritis psoriásica en adultos.
- Psoriasis en placas: pacientes adultos con psoriasis en placas crónica (no desaparece), grave, extensiva o incapacitante.
- Colitis ulcerosa: niños de 6 años o más y adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que no hayan respondido bien a otros medicamentos.

REMICADE bloquea la acción de una proteína en el cuerpo, llamada factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). TNF-alfa es sintetizada por el sistema inmunitario del cuerpo. Las personas con ciertas enfermedades tienen mucha TNF-alfa que puede causar que el sistema inmunitario ataque partes sanas normales del cuerpo. REMICADE puede bloquear el daño causado por mucha TNF-alfa.

Se desconoce si REMICADE es seguro y efectivo en niños menores de 6 años.

¿Quiénes no deben recibir REMICADE?

No debe recibir REMICADE si:

- tiene insuficiencia cardíaca, a menos que su médico lo haya examinado y haya decidido que puede recibir REMICADE. Hable con su médico sobre su insuficiencia cardíaca;
- tuvo una reacción alérgica a REMICADE, o cualquiera de los demás componentes de REMICADE. Consulte el final de esta Guía del medicamento para conocer la lista completa de componentes de REMICADE.

¿Qué debo decir a mi médico antes de tomar REMICADE?

Su médico evaluará su salud antes de cada tratamiento.

Informe a su médico sobre todas sus afecciones, incluso si usted:

- tiene una infección (consulte "**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre REMICADE?**");
- tiene otros problemas del hígado, incluyendo insuficiencia hepática;
- tiene insuficiencia cardíaca u otras afecciones cardíacas. Si tiene insuficiencia cardíaca, puede empeorar mientras toma REMICADE.
- tiene o ha tenido cualquier tipo de cáncer;
- realizó fototerapia (tratamiento con luz ultravioleta o luz solar junto con un medicamento para sensibilizar la piel a la luz) contra la psoriasis. Puede tener probabilidades más altas de tener cáncer de piel mientras recibe REMICADE;
- tiene EPOC, un tipo específico de enfermedad pulmonar. Los pacientes con EPOC pueden tener un mayor riesgo de contraer cáncer mientras reciben REMICADE;
- tiene o ha tenido una afección que afecte el sistema nervioso, como:
  - esclerosis múltiple o síndrome de Guillain-Barré; o
  - si tiene algún tipo de entumecimiento o cosquilleo; o
  - si ha tenido convulsiones.
- recibió recientemente o tiene previsto recibir una vacuna. **Los adultos y niños que reciben REMICADE no deben aplicarse vacunas atenuadas (por ejemplo, la vacuna de bacilo de Calmette-Guérin [BCG]) ni recibir tratamientos con bacterias debilitadas** (como BCG para cáncer de vejiga). Los adultos y niños deben haber recibido todas sus vacunas antes de iniciar el tratamiento con REMICADE;
- está embarazada o planea quedar embarazada, está amamantando o planea amamantar. Usted y su médico deben decidir si usted debe recibir REMICADE durante el embarazo o la lactancia.

Si tiene un bebé y estuvo recibiendo REMICADE durante su embarazo, es importante informar al médico de su bebé y a otros profesionales de la salud sobre el uso de REMICADE para que puedan decidir cuándo su bebé debe recibir las vacunas. Ciertas vacunas pueden causar infecciones.

Si recibió REMICADE durante el embarazo, su bebé puede tener un mayor riesgo de contraer una infección. Si su bebé recibe una vacuna atenuada 6 meses después del nacimiento, es posible que su bebé contraiga infecciones con complicaciones graves que pueden provocar la muerte. Esto incluye vacunas atenuadas como BCG, rotavirus o cualquier otra vacuna atenuada. Para otros tipos de vacunas, hable con su médico.

¿Cómo debo tomar REMICADE?

- Le suministrarán REMICADE mediante una inyección intravenosa (IV o infusión intravenosa) en el brazo.
- Su médico puede decidir darle el medicamento antes de comenzar la infusión de REMICADE para evitar o disminuir efectos secundarios.
- Solamente un médico debe preparar y administrar el medicamento.
- Le administrarán REMICADE durante un período de alrededor de 2 horas.
- Si presenta efectos secundarios de REMICADE, puede ser necesario ajustar o detener la infusión. Además, su médico puede decidir tratar sus síntomas.
- Un médico lo controlará durante la infusión de REMICADE y durante un período de tiempo después de esta para detectar si hay efectos secundarios. Su médico puede realizar ciertas pruebas mientras recibe REMICADE para detectar la aparición de efectos secundarios y ver cuán bien responde al tratamiento.
- El médico decidirá la dosis correcta de REMICADE para usted y con qué frecuencia debe recibirla. Asegúrese de analizar con su médico cuándo recibirá las infusiones y presentarse para cada una de ellas y para las citas de seguimiento.

¿Qué debo evitar mientras recibo REMICADE?

No tome REMICADE junto con los medicamentos KINERET (anakinra), ORENCIA (abatacept), ACTEMRA (tocilizumab), u otros medicamentos llamados biológicos usados para tratar las mismas afecciones que REMICADE.

Informe al médico sobre todos los medicamentos que usa, incluidos los medicamentos recetados y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos naturales. Estos incluyen otros medicamentos para tratar la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de sus medicamentos para mostrársela al médico y al farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de REMICADE?

REMICADE puede causar efectos secundarios graves, como los siguientes:

Consulte "**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre REMICADE?**".

Infecciones graves

- Algunos pacientes, especialmente aquellos de 65 años o más, presentaron infecciones graves mientras recibían REMICADE. Las infecciones graves incluyen tuberculosis (TB) e infecciones causadas por virus, hongos o bacterias que se hayan extendido por todo el cuerpo o que causen infecciones en ciertas áreas (como la piel). Algunos pacientes mueren a causa de estas infecciones. Si tiene una infección mientras recibe tratamiento con REMICADE, su médico tratará la infección y puede ser necesario suspender su tratamiento con REMICADE.
- Hable con su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas de infección mientras recibe REMICADE o después de hacerlo:
  - fiebre
  - sentirse muy cansado
  - tos
  - síntomas similares a los de la gripe
  - piel caliente, roja o dolorosa
- Su médico lo examinará y realizará análisis para detectar TB. Si el médico considera que usted tiene riesgo de contraer tuberculosis, podría recibir tratamiento con medicamentos para la tuberculosis antes de comenzar y durante el tratamiento con REMICADE.
- Incluso en los casos en los que el análisis de TB sea negativo, su médico debe controlarlo cuidadosamente para detectar infecciones de TB mientras esté recibiendo REMICADE. Pacientes que tuvieron un análisis de piel **negativo** de TB antes de recibir REMICADE presentaron TB activa.
- Si es portador crónico del virus de la hepatitis B, el virus puede activarse mientras se trata con REMICADE. En algunos casos, los pacientes murieron como resultado de la reactivación del virus de la hepatitis B. Su médico debe realizar un análisis de sangre para detectar el virus de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento con REMICADE y de tanto en tanto durante el tratamiento. Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas:
  - sentirse mal
  - falta de apetito
  - cansancio (fatiga)
  - fiebre, sarpullido en la piel o dolor en las articulaciones

Insuficiencia cardíaca

Si tiene una afección llamada insuficiencia cardíaca congestiva, su médico debe controlarla de cerca mientras recibe REMICADE. La insuficiencia cardíaca congestiva puede empeorar mientras recibe REMICADE. Asegúrese de mencionar a su médico cualquier síntoma nuevo o agravado, entre ellos:

- dificultad para respirar
- inflamación de tobillos o pies
- aumento de peso repentino

Puede ser necesario suspender el tratamiento con REMICADE si manifiesta insuficiencia cardíaca congestiva o si esta empeora.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de REMICADE? (continuación)

Otros problemas cardíacos

Algunos pacientes han tenido un ataque cardíaco (algunos de los cuales provocaron la muerte), reducción del flujo sanguíneo al corazón o ritmo cardíaco anormal dentro de las 24 horas de comenzar su infusión de REMICADE. Los síntomas pueden incluir molestias o dolor en el pecho, dolor en el brazo, dolor de estómago, falta de aire, ansiedad, aturdimiento, mareos, desmayos, sudoración, náuseas, vómitos, aleteo o latidos fuertes en el pecho o latidos cardíacos rápidos o lentos. Informe a su médico inmediatamente si tiene alguno de estos síntomas.

Lesión hepática

Algunos pacientes que reciben REMICADE han presentado problemas hepáticos graves. Informe al médico si experimenta lo siguiente:

- ictericia (ojos y piel color amarillo)
- orina oscura
- dolor en el lado derecho del estómago (dolor en el lado abdominal derecho)
- fiebre
- cansancio extremo (fatiga intensa)

Problemas sanguíneos

En algunos pacientes que reciben REMICADE, el organismo puede no producir suficientes células sanguíneas que ayudan a combatir infecciones o a detener hemorragias. Informe al médico si:

- tiene fiebre que no desaparece
- tiene moretones o sangra fácilmente
- se nota pálido

Trastornos del sistema nervioso

Algunos pacientes que reciben REMICADE han presentado problemas del sistema nervioso. Informe al médico si experimenta lo siguiente:

- cambios en la visión
- entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo
- convulsiones
- debilidad en los brazos o las piernas

Algunos pacientes han tenido un accidente cerebrovascular dentro de aproximadamente 24 horas de su infusión con REMICADE. Informe a su médico de inmediato si tiene síntomas de un accidente cerebrovascular que pueden incluir: adormecimiento o debilidad de la cara, el brazo o la pierna, especialmente en un lado del cuerpo; confusión repentina, dificultad para hablar o entender; dificultad repentina para ver con uno o ambos ojos; dificultad repentina para caminar; mareos. pérdida de equilibrio o coordinación o dolor de cabeza intenso y repentino.

Reacciones alérgicas

Algunos pacientes tuvieron reacciones alérgicas a REMICADE. Algunas de estas reacciones fueron graves. Estas reacciones pueden darse mientras recibe su tratamiento con REMICADE o poco tiempo después. Su médico puede necesitar suspender o detener su tratamiento con REMICADE e indicarle medicamentos para tratar la reacción alérgica. Algunos signos de reacción alérgica pueden incluir:

- ronchas (zonas de piel rojas, elevadas y con picazón)
- dificultad para respirar
- dolor en el pecho
- presión arterial alta o baja
- fiebre
- escalofríos

Algunos pacientes tratados con REMICADE tuvieron reacciones alérgicas retrasadas. El retraso en las reacciones se dio de 3 a 12 días después de recibir tratamiento con REMICADE. Informe a su médico inmediatamente si tiene alguno de estos signos de reacción alérgica retrasada a REMICADE:

- fiebre
- sarpullido
- dolor de cabeza
- dolor de garganta
- dolor muscular o de articulaciones
- inflamación de la cara y las manos
- dificultad para tragar

Síndrome similar al lupus

Algunos pacientes presentaron síntomas que son similares a los síntomas del lupus. Si manifiesta alguno de los siguientes síntomas, su médico puede decidir detener su tratamiento con REMICADE.

- molestia en el pecho o dolor que no desaparece
- dificultad para respirar
- dolor en las articulaciones
- sarpullido en mejillas o brazos que empeora en el sol

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de REMICADE? (continuación)

Psoriasis

Algunas personas que recibieron REMICADE tuvieron psoriasis o la psoriasis que ya tenían empeoró. Informe a su médico si aparecen parches escamosos rojos o protuberancias llenas de pus en la piel. Su médico puede decidir suspender su tratamiento con REMICADE.

Algunos de los efectos secundarios más comunes de REMICADE son:

- infecciones respiratorias, como sinusitis infecciones y dolor de garganta
- dolor de cabeza
- tos
- dolor estomacal

Las reacciones a la infusión pueden darse hasta 2 horas después de recibir su infusión de REMICADE. Los síntomas de reacciones a la infusión pueden incluir:

- fiebre
- escalofríos
- dolor en el pecho
- presión arterial alta o baja
- dificultad para respirar
- sarpullido
- picazón

Los niños que recibieron REMICADE en estudios sobre la enfermedad de Crohn mostraron algunas diferencias en los efectos secundarios comparados con adultos en la misma situación. Los efectos secundarios que ocurrieron más en niños fueron: anemia (recuento bajo de glóbulos rojos), leucopenia (recuento bajo de glóbulos blancos), enrojecimiento (sonrojarse o enrojecerse), infecciones virales, neutropenia (recuento bajo de neutrófilos, los glóbulos blancos que luchan contra las infecciones), fractura de huesos, infección bacteriana y reacciones alérgicas del tracto respiratorio. Entre los pacientes que recibieron REMICADE para la colitis ulcerosa en estudios clínicos, más niños tuvieron infecciones en comparación con los adultos.

Informe al médico sobre cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

Estos no son todos los efectos secundarios de REMICADE. Solicite más información a su médico o farmacéutico.

Llame al médico para pedir asesoría médica sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre REMICADE

Los medicamentos algunas veces se recetan para fines distintos a los enumerados en una Guía del medicamento.

Puede solicitar al médico o farmacéutico información sobre REMICADE que se redactó para profesionales de la salud.

Para obtener más información, diríjase a www.remicade.com o llame a 1-800-526-7736.

¿Cuáles son los componentes de REMICADE?

El componente activo es infliximab.

Los componentes no activos en REMICADE incluyen: dihidrato de fosfato de sodio dibásico, monohidrato de fosfato de sodio monobásico, polisorbato 80 y sacarosa. No contiene conservantes.

Fabricado por: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044 © Johnson & Johnson and its affiliates 2025 Licencia de los EE. UU. n.º 1864

Esta Guía del medicamento fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos

Revisión: 2/2025

cp-61642v6