



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

INFLIXIMAB
REMSIMA 100 MG
POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION INTRAVENOSA PB.1350/15

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Código ATC: L04AB02.

3.1. Farmacodinamia

Remsima es un medicamento biosimilar.

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

Infliximab inhibe la actividad funcional de TNF α en una gran variedad de bioensayos in vitro. Infliximab previno la enfermedad en ratones transgénicos que desarrollan poliartritis como resultado de la expresión constitutiva del TNF α humano y cuando se administra después del inicio de la enfermedad, esto permitió curar las articulaciones erosionadas. In vivo, Infliximab forma rápidamente complejos estables con el TNF α humano, un proceso que es paralelo a la pérdida de bioactividad del TNF α .

Se han encontrado concentraciones elevadas de TNF α en las articulaciones de pacientes con artritis reumatoide y tienen correlación con actividad de la enfermedad elevada. En artritis reumatoide, el tratamiento con Infliximab redujo la infiltración de células inflamatorias en las áreas inflamadas de la articulación, así como la expresión de las moléculas que median la adhesión celular, quimio atracción y degradación tisular. Después del tratamiento con Infliximab, los pacientes mostraron una disminución de los niveles de interleucina 6 (IL-6) sérica y proteína C-reactiva (PCR), y un aumento de los niveles de hemoglobina en los pacientes con artritis reumatoide que tenían previamente niveles bajos de hemoglobina, en comparación con el valor basal. Los linfocitos de sangre periférica tampoco mostraron una disminución importante en número o en las respuestas proliferativas a la estimulación mitogénica in vitro en comparación con las células de pacientes no





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

tratados. En pacientes con psoriasis, el tratamiento con Infliximab produjo una disminución de la inflamación epidérmica y una normalización de la diferenciación de los queratinocitos en las placas psoriásicas. En artritis psoriásica, el tratamiento a corto plazo con Infliximab redujo el número de células T y vasos sanguíneos en la sinovial y en la piel psoriásica.

La evaluación histológica de biopsias de colon, obtenidas antes y 4 semanas después de la administración de Infliximab, reveló una reducción sustancial del TNF α detectable. El tratamiento con Infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn también se asoció con una reducción sustancial de la PCR, marcador inflamatorio sérico normalmente elevado. Los recuentos de leucocitos periféricos totales se vieron mínimamente afectados en pacientes tratados con Infliximab, aunque los cambios en los linfocitos, monocitos y neutrófilos reflejaban cambios hacia intervalos normales. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de los pacientes tratados con Infliximab no mostraban disminución de su capacidad de respuesta proliferativa a estímulos en comparación con pacientes no tratados, y no se observaron cambios sustanciales en la producción de citocina por PBMC estimuladas después del tratamiento con Infliximab. El análisis de células mononucleares de la lámina propia, obtenidas por biopsia de la mucosa intestinal, mostró que el tratamiento con Infliximab causó una reducción en el número de células capaces de expresar TNF α e interferón γ (IFN γ). Otros estudios histológicos proporcionaron evidencia de que el tratamiento con Infliximab reduce la infiltración de células inflamatorias en las áreas afectadas del intestino, así como la presencia de marcadores de inflamación en estos lugares. Los estudios endoscópicos de la mucosa intestinal han demostrado evidencia de remisión endoscópica en pacientes tratados con Infliximab.

3.2. Farmacocinética

Las perfusiones intravenosas únicas de 1, 3, 5, 10 o 20 mg/kg de Infliximab produjeron aumentos proporcionales a la dosis en la concentración sérica máxima (C $_{\max}$) y en el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC). El volumen de distribución en estado estacionario (mediana del Vd de 3,0 a 4,1 litros) no fue dependiente de la dosis administrada e indicaba que Infliximab se distribuye predominantemente dentro del compartimento vascular. No se observó dependencia del tiempo de la farmacocinética. Las vías de eliminación de Infliximab no se han caracterizado. No se detectó Infliximab inalterado en la orina. No se observaron diferencias importantes relacionadas con la edad o el peso en el aclaramiento o volumen de distribución en pacientes con artritis reumatoide. No se ha estudiado la farmacocinética de Infliximab en pacientes de edad avanzada. No se han realizado ensayos en pacientes con enfermedad hepática o renal.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

A las dosis únicas de 3, 5 o 10 mg/kg, los valores medianos de C_{\max} fueron de 77, 118 y 277 microgramos/mL, respectivamente. La mediana de la vida media de eliminación a estos intervalos de dosis osciló entre 8 y 9,5 días. En la mayoría de los pacientes, Infliximab se pudo detectar en el suero durante al menos 8 semanas después de la dosis única recomendada de 5 mg/kg para la enfermedad de Crohn y de 3 mg/kg cada 8 semanas para la artritis reumatoide como dosis de mantenimiento.

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

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

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Infliximab no tiene reacciones cruzadas con $TNF\alpha$ en especies distintas a la humana y chimpancé. Por lo tanto, los datos preclínicos sobre seguridad convencionales con Infliximab son limitados.

En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo llevado a cabo en ratones utilizando un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del $TNF\alpha$ del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad. En un estudio sobre la fertilidad y la función reproductora general, el número de ratones preñados se redujo después de la administración del mismo anticuerpo análogo. Se desconoce si este hallazgo se debió a los efectos sobre los machos y/o las hembras. En un estudio de toxicidad de 6 meses a dosis repetidas en ratones,





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

utilizando el mismo anticuerpo análogo frente al TNF α de ratón, se observaron depósitos cristalinos en la cápsula lenticular de algunos de los ratones machos tratados. No se han realizado revisiones oftalmológicas específicas en pacientes para investigar la relevancia de este hallazgo en el ser humano.

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

4. INDICACIONES

Tratamiento de la Artritis Reumatoidea Moderada a Severa en asociación a Metotrexato. Pacientes adultos con la enfermedad activa cuando la respuesta a las drogas antirreumáticas que modifican la enfermedad (DMARDs), incluyendo metotrexato ha sido inadecuada. Pacientes adultos con enfermedad severa, activa y progresiva, no tratados previamente con metotrexato u otros DMARDs.

Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de Moderada a Severa y enfermedad de Crohn activa, fistulizante en pacientes adultos que no han respondido a terapia convencional.

Tratamiento de la enfermedad de Crohn pediátrica en edades de 6 a 17 años que no han respondido a terapia convencional.

Tratamiento de Colitis Ulcerativa Activa de moderada a severa en adultos con respuesta inadecuada con una terapia convencional.

Tratamiento de Espondilitis Anquilosante activa severa en pacientes adultos con respuesta inadecuada con una terapia convencional.

Tratamiento de Artritis Psoriasis progresiva y activa con respuesta inadecuada con una terapia DMARDs.

Tratamiento de Psoriasis en placa severa, adultos que no responden o que tiene una contraindicación o que son intolerantes a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA.





5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Artritis Reumatoidea: Adultos: Dosis inicial 3 mg/Kg de peso en infusión intravenosa, seguido de una dosis de 3 mg/Kg de peso a la semana 2 y a la semana 6, luego cada 8 semanas en lo sucesivo. Concomitantemente administrado con Metotrexato.

Tratamiento de la Enfermedad de Crohn: 5 mg/Kg de peso en infusión intravenosa seguido de una infusión adicional de 5 mg/kg a las 2 semanas. Si el paciente responde, continuar con una infusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas de la dosis inicial y luego seguir cada 8 semanas. Si el paciente no responde después de 3 dosis, suspender.

Tratamiento de Colitis ulcerativa: 5 mg/Kg de peso en infusión intravenosa seguido de una infusión adicional de 5 mg/kg a la semanas 2 y a las 6 semanas de la dosis inicial, luego seguir cada 8 semanas en lo sucesivo.

Tratamiento de Espondilitis anquilosante: 5mg/Kg de peso en infusión intravenosa seguido de una infusión adicional de 5mg/kg a la semanas 2 y a las 6 semanas de la dosis inicial, luego seguir cada 6 u 8 semanas en lo sucesivo. Si no hay respuesta a las 6 semanas (dos dosis), suspender.

Tratamiento de Artritis Psoriásica y Psoriasis en placa: 5mg/kg de peso en infusión intravenosa seguido de una infusión adicional de 5mg/kg a la semana 2 y a las 6 semanas de la dosis inicial, luego seguir cada 8 semanas en lo sucesivo. Si la psoriasis no responde después de 14 semanas (4 dosis), suspender.

5.3. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.4. Posología especial

Insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática: Infliximab no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica.

Edad avanzada (≥ 65 años): No se han realizado ensayos específicos con Infliximab en pacientes de edad avanzada. En los ensayos clínicos, no se han observado diferencias importantes relacionadas con la edad en el aclaramiento o en el volumen de distribución. No se requiere un ajuste de la dosis





Población pediátrica (≤ 18 años)

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Infliximab en niños menores de 6 años con colitis ulcerosa.

Forma de administración

5.5. Modo de empleo

Infliximab se debe administrar por vía intravenosa durante un periodo de 2 horas. A todos los pacientes a los que se les administre Infliximab se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión para descartar reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, se puede tratar previamente a los pacientes, por ejemplo con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión.

Perfusiones de duración reducida para las indicaciones en adultos

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

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Infección vírica (por ejemplo, influenza, infección por virus herpes)

Frecuentes: Infecciones bacterianas (por ejemplo, septicemia, celulitis, abscesos)





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Poco frecuentes: Tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo, candidiasis, onicomiosis)

Raras: Meningitis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasoras [neumocistiasis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis], e infecciones víricas [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B.

Frecuencia no conocida: Infección pos-vacunal (después de la exposición al Infliximab en el útero) *

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)

Raras: Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino

Frecuencia no conocida: Linfoma hepatoesplénico de células T (principalmente en varones adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía

Poco frecuentes: Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis

Raros: Agranulocitosis (incluyendo lactantes expuestos a Infliximab en el útero), púrpura trombocitopénica, pancitopenia trombótica, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Síntomas respiratorios alérgicos

Poco frecuentes: Reacción anafiláctica, síndrome tipo lupus enfermedad del suero o reacción tipo enfermedad del suero

Raros: Shock anafiláctico, vasculitis, reacción tipo sarcoidosis

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión, insomnio

Poco frecuentes: Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo

Raros: Apatía

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea

Frecuentes: Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia

Poco frecuentes: Crisis convulsivas, neuropatías





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Raros: Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad tipo esclerosis múltiple y neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal)

Trastornos oculares

Frecuentes: Conjuntivitis

Poco frecuentes: Queratitis, edema periorbital, orzuelo

Raros: Endoftalmitis

Frecuencia no conocida: Pérdida visual transitoria producida durante o en las 2 horas después de la perfusión

Trastornos cardíacos

Frecuentes: Taquicardia, palpitación

Poco frecuentes: Insuficiencia cardíaca (nueva aparición o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia

Raros: Cianosis, derrame pericárdico

Frecuencia no conocida: Isquemia de miocardio/infarto de miocardio

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, rubefacción

Poco frecuentes: Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma

Raros: Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasmo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis

Frecuentes: Infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis

Poco frecuentes: Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural

Raros: Enfermedad pulmonar intersticial (tal como enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis)

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Dolor abdominal, náusea

Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento

Poco frecuentes: Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Función hepática anormal, transaminasas elevadas





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Poco frecuentes: Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis

Raros: Hepatitis autoinmune, ictericia

Frecuencia no conocida: Insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, piel seca, dermatitis fúngica, eczema, alopecia

Poco frecuentes: Erupción ampollosa, seborrea, rosácea, papiloma de piel, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel

Raros: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, forunculosis, dermatosis bullosa linear mediada por IgA (LABD), reacciones liquenoides, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)

Frecuencia no conocida: Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgias, mialgia, dolor de espalda

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Infección del tracto urinario

Poco frecuentes: Pielonefritis

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Vaginitis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacción relacionada con la perfusión, dolor

Frecuentes: Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en la zona de inyección, escalofríos, edema

Poco frecuentes: Alteración de la cicatrización

Raros: Lesión granulomatosa

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Autoanticuerpos positivos

Raras: Factor del complemento anormal

* incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG)

"Agradecemos a los profesionales de la salud y a la comunidad en general, notificar las sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos, con el fin de mantener la calidad, seguridad y eficacia de los Productos Farmacéuticos."





Es importante la notificación al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) a través la página web del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", www.inhrr.gob.ve".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han realizado estudios de interacciones.

En pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reducen la formación de anticuerpos frente al Infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de Infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos por limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de Infliximab y anticuerpos frente al Infliximab.

Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de Infliximab de forma clínicamente relevante.

No se recomienda la combinación de Infliximab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que Infliximab, entre ellos anakinra y abatacept.

No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos e Infliximab. Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos al Infliximab en el útero durante al menos 6 meses después del nacimiento.

No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos e Infliximab.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Trazabilidad

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

Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la perfusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad retardada, durante la perfusión (en segundos) o a las pocas horas después de la perfusión.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Si se producen reacciones agudas a la perfusión, se debe interrumpir inmediatamente. Los pacientes pueden ser tratados previamente con por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y pasajeros.

Se pueden desarrollar anticuerpos frente al Infliximab y se ha asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. Un bajo porcentaje de reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente al Infliximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente al Infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. El efecto del tratamiento inmunomodulador concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en tratamiento de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con Infliximab tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente al Infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si se producen reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no se deben administrar perfusiones posteriores de Infliximab).

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad retardada. Los datos disponibles indican un riesgo incrementado de hipersensibilidad retardada a medida que aumenta el intervalo libre de Infliximab. Se aconseja advertir a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si experimentan cualquier reacción adversa retardada. Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad retardada.

Antes, durante y después del tratamiento con Infliximab, se debe controlar estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones, entre ellas tuberculosis. Dado que la eliminación de Infliximab puede tardar hasta seis meses, se debe continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o septicemia no se le debe administrar tratamiento posterior con Infliximab.

Se debe tener precaución al considerar la utilización de Infliximab en pacientes con infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes, entre ellas el tratamiento inmunosupresor concomitante. Según sea necesario, se debe aconsejar a los pacientes que eviten la exposición a posibles factores de riesgo de infección.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. Los datos experimentales muestran que TNF α es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares.

Se debe tener en cuenta que la supresión de TNF α puede enmascarar síntomas de infección como fiebre. La detección precoz de cuadros clínicos atípicos de infecciones graves y de cuadros clínicos típicos de infecciones raras e inusuales es esencial para minimizar retrasos en el diagnóstico y tratamiento.

Se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, entre ellas septicemia y neumonía, fúngicas invasoras, víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con Infliximab. Algunas de estas infecciones han sido mortales; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad > 5 % incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con Infliximab, se deben controlar estrechamente y someterse a una evaluación diagnóstica completa. Si un paciente desarrolla una nueva infección grave o septicemia, se debe suspender la administración de Infliximab e iniciarse el tratamiento antimicrobiano o antifúngico adecuado hasta que la infección esté controlada.

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

Antes de iniciar el tratamiento con Infliximab, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia tanto de tuberculosis activa como inactiva ('latente'). Esta evaluación debe incluir una anamnesis detallada con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deben realizar en todos los pacientes pruebas de diagnóstico adecuadas (por ejemplo, prueba cutánea de la tuberculina, radiografía de tórax, y/o Determinación de la Liberación de Interferón Gamma), (se pueden aplicar las recomendaciones locales).

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con Infliximab.

Si se diagnostica tuberculosis inactiva ("latente"), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con tratamiento frente a la tuberculosis antes de iniciar Infliximab, y de acuerdo con las recomendaciones locales.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se debe considerar también la utilización del tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio de Infliximab en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado del tratamiento.

Se han notificado algunos casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con Infliximab durante y después del tratamiento para la tuberculosis latente.

Se debe informar a todos los pacientes que consulten con su médico si aparecieran signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Infliximab.

En los pacientes tratados con Infliximab, se debe sospechar una infección fúngica invasora como aspergilosis, candidiasis, neumocistiasis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis ante la aparición de una enfermedad sistémica grave.

Las infecciones fúngicas invasoras se pueden presentar diseminadas más que en forma localizada, y las pruebas de antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con una infección activa. Se debe considerar el tratamiento empírico antifúngico adecuado al mismo tiempo que se realiza el diagnóstico teniendo en cuenta tanto el riesgo de una infección fúngica grave como los riesgos de un tratamiento antifúngico.

En el caso de pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasoras como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, se deben evaluar detenidamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con Infliximab antes de iniciar dicho tratamiento.

Enfermedad de Crohn fistulizante Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fístulas supurativas agudas no deben iniciar el tratamiento con Infliximab hasta que se haya eliminado la fuente de la posible infección, concretamente el absceso.

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista del TNF entre ellos Infliximab, y que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos tuvieron desenlace mortal.

Los pacientes se deben hacer la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con Infliximab. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que precisen tratamiento con Infliximab se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante varios meses después de finalizado el tratamiento. No se dispone de datos suficientes sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB con tratamiento antiviral conjuntamente con antagonistas del TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir con Infliximab e iniciar tratamiento antiviral eficaz con un tratamiento de soporte adecuado.

Durante la experiencia post-comercialización de Infliximab, se han observado casos de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Se han producido casos aislados de insuficiencia hepática que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática se deben ser evaluar en cuanto a evidencia de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de la ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad, se debe interrumpir Infliximab, y se debe realizar una investigación exhaustiva de la alteración.

Se observaron infecciones graves y neutropenia en los ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF α , etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con combinación del tratamiento de etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF α . Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Infliximab y anakinra.

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones, entre ellas infecciones graves en comparación con los antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la combinación de Infliximab y abatacept.

No hay información suficiente en relación al uso concomitante de Infliximab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que Infliximab. No se recomienda el uso concomitante de Infliximab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un riesgo incrementado de infección y otras posibles interacciones farmacológicas.

Se debe tener cuidado y los pacientes deben seguir siendo monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de reacciones adversas, incluida la infección.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se recomienda que los pacientes lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con este producto. Los pacientes tratados con Infliximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos.

En un grupo de 90 pacientes adultos con artritis reumatoide del ensayo ASPIRE, un porcentaje similar de pacientes en cada grupo de tratamiento (metotrexato más: placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] o Infliximab 6 mg/kg [n = 46]) tuvieron un aumento efectivo de dos veces en los títulos de una vacuna antineumocócica polivalente, lo que indica que Infliximab no interfirió con las respuestas inmunitarias humorales independientes de células T. Sin embargo, los estudios de la literatura publicada en diversas indicaciones (por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn) indican que las vacunas de microorganismos inactivados recibidas durante el tratamiento con tratamientos anti-TNF, incluido Infliximab, pueden provocar una respuesta inmune menor que en pacientes que no reciben tratamiento anti-TNF.

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

En lactantes expuestos al Infliximab en el útero se ha notificado desenlace mortal, debido a la infección diseminada por Bacillus Calmette y Guérin (BCG), tras la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. Se recomienda un periodo de espera de al menos seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos al Infliximab en el útero.

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación en vejiga de BCG para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de agentes infecciosos terapéuticos con Infliximab.

La deficiencia relativa del TNF α que causa el tratamiento anti-TNF puede dar como resultado el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con Infliximab y es positivo para anticuerpos frente ADN de doble hélice, no se debe administrar un tratamiento posterior con Infliximab.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

El uso de antagonistas del TNF, entre ellos Infliximab, ha sido asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, entre ellos esclerosis múltiple y trastornos desmielinizantes periféricos, entre ellos el síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deben considerar detenidamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio del tratamiento con Infliximab. Si estos trastornos se desarrollan se debe considerar la interrupción del tratamiento con Infliximab.

En los ensayos clínicos controlados de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias, incluyendo linfoma entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de Infliximab en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con Infliximab fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Durante la post-comercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un riesgo basal incrementado de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de larga duración evolución y de alta actividad, lo que complica la estimación del riesgo.

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

Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con antagonistas del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia.

También se debe tener precaución en pacientes con psoriasis y con anamnesis de tratamiento inmunosupresor amplio o tratamiento prolongado con PUVA.

Durante la post-comercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años), incluyendo Infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

neoplasias, entre ellas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la post-comercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido Infiximab. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente antes de un antagonista del TNF. La gran mayoría de los casos con Infiximab se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP e Infiximab se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con Infiximab no se puede excluir.

Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido Infiximab. Se recomienda exámenes periódicos de piel, especialmente en pacientes con factores de riesgo de cáncer de piel.

Un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional utilizando datos de registros de salud nacional suecos encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con Infiximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamientos biológicos o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años. Se debe continuar el reconocimiento periódico en las mujeres tratadas con Infiximab, incluso en las mayores de 60 años.

Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo incrementado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado antecedentes previos de displasia o carcinoma de colon se deben someter a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes del tratamiento y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales. Los datos actuales no indican que el tratamiento con Infiximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon.

Como no se ha establecido la posibilidad de riesgo incrementado de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico tratados con Infiximab, el





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

médico debe considerar detenidamente el riesgo y los beneficios de continuar el tratamiento de los pacientes de forma individualizada.

Infliximab se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (clase I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes se deben controlar estrechamente y no se debe continuar el tratamiento con Infliximab en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.

Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que recibieron antagonistas del TNF, incluido Infliximab. Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas que indiquen discrasias sanguíneas (por ejemplo fiebre persistente, cardenales, hemorragia, palidez). Se debe considerar interrumpir el tratamiento con Infliximab en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con Infliximab en pacientes que se han sometido a intervenciones quirúrgicas, incluyendo artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se deberá tener en cuenta la larga semivida de Infliximab. El paciente que requiera tratamiento quirúrgico durante el tratamiento con Infliximab se debe controlar estrechamente en cuanto a infecciones, y se deben tomar las medidas adecuadas.

La falta de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica establecida que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay evidencias que indique que Infliximab empeore o provoque estenosis fibróticas.

Precaución cuando se administre en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

La incidencia de infecciones graves en pacientes de más de 65 años tratados con Infliximab fue mayor que en aquellos pacientes menores de 65 años, algunos con un desenlace mortal. Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar personas de edad avanzada.

Se ha evidenciado un mayor porcentaje en pacientes pediátricos en comparación con pacientes adultos de procesos infecciosos.

Remsima contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". Sin embargo, Remsima se diluye en solución para





perfusión 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico, lo que se debe tener en cuenta en pacientes con dietas controladas en sodio.

8.2. Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con Infliximab.

8.3. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.4. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.5. Fertilidad

No hay datos preclínicos suficientes para sacar conclusiones sobre los efectos de Infliximab en la fertilidad y en la función reproductiva general.

8.6. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Infliximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir mareo después de la administración de Infliximab

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.
Pacientes con tuberculosis, sepsis.
Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa.

10. SOBREDOSIS

No se han notificado casos de sobredosis. Se han administrado dosis únicas de hasta 20 mg/kg sin efectos tóxicos.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Vía intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Febrero de 2020



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

