

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Remicade 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Remicade contiene 100 mg de infliximab, un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico fabricado a partir de una línea celular recombinante cultivada por perfusión continua. Después de la reconstitución cada ml contiene 10 mg de infliximab. Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide:

Remicade está indicado en:

la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en pacientes con enfermedad activa, cuando la respuesta a los fármacos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexato, ha sido inadecuada. En esta población de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X (ver sección 5.1). Se ha demostrado la eficacia y seguridad solamente en combinación con metotrexato.

Enfermedad de Crohn

Remicade está indicado en:

- el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, grave, en pacientes que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroide y un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias.
- el tratamiento de la enfermedad de Crohn fistulizante, en pacientes que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional (incluidos antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora).

4.2 Posología y forma de administración

Remicade es para administración por vía intravenosa en adultos y no se ha estudiado en niños (0-17 años).

El tratamiento con Remicade se tiene que administrar bajo la supervisión y control de médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide o enfermedades inflamatorias del intestino. A los pacientes tratados con Remicade se les deberá entregar el prospecto y la tarjeta de alerta especial que será proporcionada por el representante local del titular de la autorización de comercialización.

A todos los pacientes a los que se les administre Remicade se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión debido a las 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, puede tratarse previamente a los pacientes por ejemplo con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol (ver sección 4.4: “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

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

Artritis reumatoide

3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas.

Remicade debe administrarse concomitantemente con metotrexato.

Enfermedad de Crohn activa, grave

5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas.

Enfermedad de Crohn fistulizante

Una perfusión inicial de 5 mg/kg administrada durante un periodo de 2 horas seguida de dosis adicionales en perfusión de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión.

Administración repetida para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide

En artritis reumatoide, se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración repetida cada ocho semanas.

En la enfermedad de Crohn, la eficacia de la administración repetida a largo plazo no ha sido establecida. Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infliximab, si el paciente no responde a la perfusión inicial.

Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide

Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, Remicade se puede readministrar en las 14 semanas después de la última perfusión. La readministración de Remicade tras un intervalo libre de fármaco de 2 a 4 años después de la última perfusión se ha asociado con una reacción de hipersensibilidad tardía en un número significativo de pacientes con enfermedad de Crohn (ver sección 4.4 y sección 4.8: “Hipersensibilidad tardía”). Después de un intervalo libre de fármaco de 15 semanas a 2 años, se desconoce el riesgo de hipersensibilidad tardía tras la readministración. Por tanto, no se puede recomendar la readministración después de un intervalo libre de fármaco de 15 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide.

Para instrucciones de preparación y administración ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Remicade está contraindicado en pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como sepsis, abscesos e infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

Remicade está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la clasificación NYHA) (ver secciones 4.4 y 4.8).

No se debe administrar Remicade a pacientes con una historia de hipersensibilidad a infliximab (ver sección 4.8), a otras proteínas murinas o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad

Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la perfusión, que incluyen, shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad tardía (ver sección 4.8: “Reacciones adversas”).

Pueden aparecer reacciones agudas a la perfusión o reacciones anafilácticas durante la perfusión (en segundos) o a las pocas horas después de la perfusión y son más probables que ocurran durante la

primera y segunda perfusión. Si se producen reacciones agudas la perfusión se debe interrumpir inmediatamente. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente con por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y pasajeros.

Los anticuerpos frente a infliximab se pueden desarrollar y pueden causar reacciones alérgicas graves. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con Remicade tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos (ver sección 4.8: “Inmunogenicidad”). Estos anticuerpos no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si ocurren reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no deben administrarse perfusiones posteriores de Remicade.

Se ha observado una reacción de hipersensibilidad tardía en un número significativo de pacientes con enfermedad de Crohn (25 %) que se volvieron a tratar con infliximab después de un periodo de 2 a 4 años sin tratamiento con infliximab. Los signos y síntomas incluyen mialgia y/o artralgias con fiebre y/o rash dentro de los 12 días después de la vuelta al tratamiento. Algunos pacientes también experimentaron prurito, edema facial, en la mano o labial, disfagia, urticaria, dolor de garganta y/o cefalea. Debe advertirse a los pacientes que busquen consejo médico inmediato si experimentan cualquier evento adverso tardío (ver sección 4.8: “Hipersensibilidad tardía”). Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, deben ser controlados estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad tardía.

Infecciones

Antes, durante y tras el tratamiento con Remicade, debe vigilarse estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones incluida la tuberculosis. Dado que la eliminación de infliximab puede llevar hasta seis meses, se deberá continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o sepsis no se le debe administrar tratamiento posterior con Remicade.

El factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF}\alpha$) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. Los datos experimentales demuestran que $\text{TNF}\alpha$ es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares. La experiencia clínica demuestra que en algunos pacientes tratados con infliximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección. Debería tenerse en cuenta que la supresión de $\text{TNF}\alpha$ también puede ocultar síntomas de infección como fiebre.

Se han comunicado infecciones oportunistas y otras infecciones incluida sepsis en pacientes tratados con infliximab; algunas de estas infecciones han sido mortales.

Se han comunicado casos de tuberculosis activa incluyendo casos de tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar en pacientes tratados con Remicade. Algunos de estos casos tuvieron un desenlace mortal.

Antes de iniciar el tratamiento con Remicade, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva (“latente”). Esta evaluación deberá incluir una detallada historia clínica con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto con la enfermedad y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deberán realizar en todos los pacientes pruebas de detección adecuadas, esto es prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax aplicando las recomendaciones locales. Se recomienda anotar en la tarjeta de alerta para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos. Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con Remicade (ver 4.3). Si se diagnostica una tuberculosis inactiva (“latente”), se debe iniciar una terapia preventiva frente a la tuberculosis antes de iniciar Remicade, de acuerdo con las recomendaciones locales. En estos casos, se deberá considerar cuidadosamente el beneficio/riesgo de la terapia con Remicade.

Se deben dar instrucciones a todos los pacientes para que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Remicade.

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa de TNF α que causa la terapia anti-TNF puede dar como resultado el comienzo de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome lupoide después del tratamiento con Remicade y es positivo para anticuerpos frente ADN bicatenario, no se debe dar un tratamiento posterior con Remicade (ver sección 4.8: “Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos frente ADN bicatenario (dsDNA)”).

Trastornos neurológicos

Infliximab y otros agentes que inhiben el TNF alfa han sido asociados raramente con casos de exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante que podrían indicar esclerosis múltiple o con condiciones de desmielinización localizada tales como neuritis óptica (ver sección 4.8). Se recomienda una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio al prescribir Remicade a pacientes con síntomas preexistentes o de reciente aparición compatibles con el diagnóstico de un trastorno desmielinizante.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos:

Se desconoce si la exposición a infliximab puede aumentar el riesgo de desarrollar estos trastornos (ver sección 4.8).

Insuficiencia cardíaca

Remicade deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (grado I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes deberán ser controlados estrechamente y no se deberá continuar el tratamiento con Remicade en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (ver secciones 4.3 y 4.8).

Otros

No se ha estudiado el tratamiento con Remicade en niños de 0-17 años con artritis reumatoide o con la enfermedad de Crohn. Hasta que los datos sobre seguridad y eficacia en niños estén disponibles, se debe evitar dicho tratamiento.

No se ha estudiado la farmacocinética de infliximab en pacientes ancianos. No se han realizado estudios en pacientes con enfermedad hepática o renal (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Los datos preclínicos son insuficientes para extraer conclusiones sobre los efectos de infliximab sobre la fertilidad y la función reproductora general (ver sección 5.3).

La experiencia sobre la seguridad de los procedimientos quirúrgicos en pacientes tratados con Remicade es limitada. Si se planea un procedimiento quirúrgico se deberá tener en cuenta la larga semivida de Remicade. El paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con Remicade deberá ser controlado estrechamente en cuanto a infecciones, y se deberán tomar las acciones adecuadas.

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con Remicade en pacientes que se han sometido a una artroplastia es limitada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En pacientes con artritis reumatoide, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato reduce la formación de anticuerpos frente a infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Los cambios fueron principalmente observados a dosis subterapéuticas (1 mg/kg). Sin embargo, los resultados son inciertos por fallos en los métodos utilizados para el análisis sérico de

infiximab y anticuerpos frente a infiximab. Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infiximab de forma clínicamente relevante. Se desconocen las posibles interacciones entre infiximab y otros fármacos.

4.6 Embarazo y lactancia

Se carece de experiencia sobre infiximab en mujeres embarazadas. Debido a su inhibición del TNF α , la administración de infiximab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en ratón que utiliza un anticuerpo análogo que selectivamente inhibe la actividad funcional del TNF α del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad (ver sección 5.3).

No se recomienda la administración de infiximab durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con Remicade.

Se desconoce si infiximab es excretado en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Como las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben amamantar durante al menos 6 meses después del tratamiento con Remicade.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No aplicable

4.8 Reacciones adversas

En estudios clínicos con infiximab, las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) se observaron en el 57 % de los pacientes tratados con infiximab y en el 36 % de los pacientes tratados con placebo. Las RAMs se enumeran en la Tabla 1 según su clasificación por órganos y sistemas y frecuencia (frecuentes > 1/100, < 1/10; poco frecuentes > 1/1000, < 1/100). La frecuencia se basa en el exceso de incidencia de la RAM comparada con placebo obtenida a partir de los datos agrupados de estudios clínicos en los que participaron 192 pacientes que recibieron placebo y 771 pacientes que recibieron infiximab (principalmente pacientes con artritis reumatoide y enfermedad de Crohn). Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron las RAMs comunicadas con mayor frecuencia. Las reacciones relacionadas con la perfusión (disnea, urticaria y cefalea) fueron la causa más frecuente de interrupción del tratamiento.

Tabla 1
Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

Trastornos del mecanismo de resistencia	Frecuentes: Infección viral (por ejemplo influenza, infecciones por herpes), fiebre
	Poco frecuentes: Abscesos, celulitis, moniliasis, sepsis, alteraciones en la cicatrización, infección bacteriana, tuberculosis, infección fúngica
Trastornos inmunológicos	Poco frecuentes: Autoanticuerpos, síndrome lupoide, anormalidad del complemento
Trastornos hematológicos	Poco frecuentes: Anemia, leucopenia, linfadenopatía, linfocitosis, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: Depresión, confusión, agitación, amnesia, apatía, nerviosismo, somnolencia

Trastornos del sistema nervioso central y periférico	Frecuentes: Cefalea, vértigo/mareo Poco frecuentes: Exacerbación de enfermedad desmielinizante que podría indicar esclerosis múltiple
Trastornos de la visión y oído	Poco frecuentes: Conjuntivitis, endoftalmitis, queratoconjuntivitis
Trastornos cardiovasculares	Frecuentes: Enrojecimiento facial Poco frecuentes: Equimosis/hematoma, hipertensión, hipotensión, síncope, petequia, tromboflebitis, bradicardia, palpitación, vasoespasmo, cianosis, isquemia periférica, arritmia, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca
Trastornos del sistema respiratorio	Frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo bronquitis, neumonía), disnea, sinusitis Poco frecuentes: Epistaxis, broncoespasmo, pleuresía, reacción alérgica del tracto respiratorio, edema pulmonar
Trastornos del sistema Gastro-intestinal	Frecuentes: Náusea, diarrea, dolor abdominal, dispepsia Poco frecuentes: Estreñimiento, reflujo gastroesofágico, queilitis, diverticulitis
Trastornos del sistema hepático y biliar	Frecuentes: Función hepática anormal Poco frecuentes: Colecistitis
Trastornos en piel y faneras	Frecuentes: Rash, prurito, urticaria, aumento de la sudoración, sequedad cutánea Poco frecuentes: Dermatitis fúngica/ onicomicosis, eczema/ seborrea, orzuelo, erupción bullosa, furunculosis, edema periorbital, hiperqueratosis, rosácea, verruga, pigmentación/coloración anormal de la piel, alopecia
Trastornos del sistema músculo-esquelético	Poco frecuentes: Mialgia, artralgias
Trastornos del sistema urinario	Poco frecuentes: Infección del tracto urinario, pielonefritis
Trastornos reproductivos	Poco frecuentes: Vaginitis
Trastornos del organismo en general	Frecuentes: Fatiga, dolor torácico, reacciones relacionadas con la perfusión Poco frecuentes: Edema, sofocos, dolor, escalofríos, reacciones anafilácticas
Trastornos en administración/punto de inyección	Poco frecuentes: Reacciones en el punto de inyección

Tabla 2
Reacciones adversas en notificaciones de poscomercialización
(frecuentes > 1/100, < 1/10; Poco frecuentes > 1/1000, < 1/100; Raras < 1/1000).

Trastornos neurológicos	Raros: Exacerbación de desmielinización del SNC que podría indicar esclerosis múltiple, condiciones desmielinizantes localizadas tales como neuritis óptica, polineuropatía, síndrome de Guillain-Barre, insensibilidad, hormigueo
Trastornos sanguíneos	Raros: Pancitopenia
Trastornos del organismo en general	Frecuentes: Reacciones relacionadas con la perfusión Poco frecuentes: Reacciones anafilácticas Raros: Shock anafiláctico
Trastornos del mecanismo de resistencia	Raros: Infecciones oportunistas tales como tuberculosis, neumonía por pneumocystis carinii (PCP), histoplasmosis, coccidioidomicosis, aspergilosis, listeriosis y candidiasis esofágica

Reacciones relacionadas con la perfusión: En los estudios clínicos, el 19 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 8 % de los pacientes tratados con placebo experimentaron un efecto relacionado con la perfusión durante la misma o en las 2 horas siguientes. Aproximadamente el 3 % de las perfusiones de infliximab fueron acompañadas por síntomas no específicos tales como fiebre o escalofríos, el 0,7 % fueron acompañadas de prurito o urticaria, el 1 % fueron acompañadas de reacciones cardiopulmonares (principalmente dolor torácico, hipotensión, hipertensión o disnea) y el 0,1 % se acompañó de síntomas combinados de prurito/urticaria y reacciones cardiopulmonares. La interrupción del tratamiento se produjo en el 1,9 % de los pacientes, y todos los pacientes se recuperaron con o sin terapia médica. En los pacientes los efectos relacionados con la perfusión tuvieron más probabilidades de ocurrir durante la primera (8 %) y menos probabilidades en las perfusiones posteriores (segunda, 7 %; tercera, 6 %; y cuarta, 4 %; etc.).

Hipersensibilidad tardía: En un estudio clínico con 40 pacientes que se volvieron a tratar con infliximab después de un periodo de 2 a 4 años sin tratamiento con infliximab, 10 pacientes experimentaron reacciones adversas que se manifestaron de 3 a 12 días después de la perfusión. En 6 de estos pacientes los efectos se consideraron graves. Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgias con fiebre y/o rash. Algunos pacientes también experimentaron prurito, edema facial, en la mano o labial, disfagia, urticaria, dolor de garganta y/o cefalea. No se ha observado este tipo de reacción adversa en el resto de ensayos clínicos en los que participaron 771 pacientes que recibieron 4.797 perfusiones, predominantemente a intervalos de 14 semanas o menos, en un rango de 1 a 55 semanas. En estudios que continúan y en informes de poscomercialización, estos acontecimientos han sido raros y han ocurrido en intervalos de menos de 1 año.

Inmunogenicidad: Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a infliximab tuvieron más probabilidades de desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. En estudios clínicos que emplean dosis únicas y múltiples de infliximab en intervalos de 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos frente a infliximab se detectaron en 47 de 199 (24 %) pacientes con alguna terapia inmunosupresora y en 33 de 90 (37 %) pacientes sin terapia inmunosupresora. En pacientes con artritis reumatoide que recibieron las dosis recomendadas de tratamiento de repetición con metotrexato, 6 de 77 (8 %) pacientes desarrollaron anticuerpos frente a infliximab. Debido a fallos metodológicos, un análisis negativo no excluyó la presencia de anticuerpos frente a infliximab. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente a infliximab se evidenció una reducción de la eficacia.

Infecciones:

En estudios clínicos, un 32 % de los pacientes tratados con infliximab experimentó infecciones en comparación con un 22 % de los pacientes tratados con placebo. Se comunicaron infecciones graves, como neumonía, en el 5 % tanto en los pacientes tratados con infliximab como en los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4).

En las notificaciones espontáneas de poscomercialización, las infecciones son los acontecimientos adversos graves más frecuentes. Algunos de los casos han tenido consecuencias fatales. Casi el 50 % de las muertes notificadas se han asociado a infección. Se han notificado (ver sección 4.4) casos de tuberculosis, algunas veces fatal, incluyendo tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar.

Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas: En estudios clínicos con infliximab y durante el periodo de seguimiento a largo plazo de tres años, de 1.385 pacientes año, se detectaron cuatro casos de linfomas y otras 10 enfermedades malignas, en comparación con una enfermedad maligna detectada entre los 189 pacientes año tratados con placebo. Estas tasas e incidencias observadas fueron similares a las esperadas para las poblaciones estudiadas. Desde agosto de 1998 hasta agosto de 2001, se han notificado 139 casos de sospecha de neoplasias, 47 en pacientes con enfermedad de Crohn, 71 en pacientes con artritis reumatoide y 21 en pacientes con otras enfermedades. Durante este período, se estima que aproximadamente 200.000 pacientes se han expuesto a infliximab. Se desconoce si la exposición a infliximab puede aumentar la incidencia de estos trastornos y los efectos inmunosupresores a largo plazo del uso concomitante de metotrexato e infliximab.

Insuficiencia cardíaca

En un estudio en fase II enfocado a evaluar Remicade en la insuficiencia cardíaca congestiva, se observó en pacientes tratados con Remicade una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (esto es, dos veces la dosis máxima aprobada). En este ensayo 150 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de grado III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 35\%$) fueron tratados con 3 perfusiones de Remicade 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 8 de 101 pacientes tratados con Remicade (2 a 5 mg/kg y 6 a 10 mg/kg) murieron en comparación con una muerte de entre 49 pacientes tratados con placebo.

Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos frente ADN bicatenario (dsDNA): En estudios clínicos, los pacientes tratados con infliximab positivos para ANA aumentaron desde un 43 % antes del tratamiento a un 57 % en la última evaluación. Aproximadamente el 17 % de los pacientes tratados con infliximab desarrolló anticuerpos anti-dsDNA. Apenas se han desarrollado signos clínicos compatibles con un síndrome lupoide. La normalización de los niveles de anti-dsDNA se produjo después de interrumpir la terapia con infliximab.

4.9 Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 20 mg/kg sin efectos tóxicos. Se carece de experiencia clínica de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes inmunosupresores selectivos, código ATC: LO4AA12.

Propiedades farmacodinámicas: Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano derivado de ratón que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de membrana del TNF α pero no a la linfotóxina α (TNF β). Infliximab inhibe la actividad funcional de TNF α en una gran variedad de bioensayos *in vitro*. Infliximab previno la enfermedad en el ratón transgénico que desarrolla poliartritis como resultado de la expresión constitutiva del TNF α humano y cuando se administra después del ataque de la enfermedad, esto permitió curar las articulaciones erosionadas. *In vivo*, infliximab forma rápidamente complejos estables con el TNF α humano, un proceso que es paralelo a la pérdida de bioactividad del TNF α .

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

La evaluación histológica de biopsias de colon, obtenidas antes y 4 semanas después de la administración de infliximab, reveló una reducción sustancial del TNF α detectable. El tratamiento con infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn también se asoció con una reducción sustancial de la PCR, marcador inflamatorio sérico normalmente elevado. Los recuentos de leucocitos periféricos totales se vieron mínimamente afectados en pacientes tratados con infliximab, aunque se produjeron desviaciones en los linfocitos, monocitos y neutrófilos hacia intervalos normales. Las células mononucleares de sangre periférica (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 citoquina 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 interferon γ . Estudios histológicos adicionales proporcionaron evidencia de que el tratamiento con infliximab reduce la infiltración de células inflamatorias en las áreas afectadas del intestino, así como la presencia de marcadores de inflamación en estos lugares.

Eficacia clínica

Artritis reumatoide

La seguridad y eficacia de infliximab se evaluó a las 30, 54 y 102 semanas en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo en 428 pacientes con artritis reumatoide activa a pesar del tratamiento con metotrexato (ensayo ATTRACT). Aproximadamente el 50 % de los pacientes se encontraba en la clase funcional III. Los pacientes recibieron placebo, 3 mg/kg ó 10 mg/kg de infliximab en las semanas 0,2 y 6, y después cada 4 u 8 semanas. Todos los pacientes recibieron dosis estables de metotrexato (mediana de 15 mg/semana) durante 6 meses antes de la inclusión y se mantuvieron a dosis estables durante todo el estudio. Se permitió el empleo concomitante de dosis estables de corticosteroides orales (\leq 10 mg/día) y/o fármacos antiinflamatorios no esteroideos y se administró un suplemento de folato.

Las variables principales de valoración fueron la reducción de signos y síntomas, evaluados según los criterios del American College of Rheumatology (ACR), la prevención del daño en la estructura articular y la mejoría de la función física. La reducción de los signos y síntomas se definió como una mejoría de al menos un 20 % (ACR20) en el número de articulaciones doloridas e inflamadas, y 3 de los siguientes 5 criterios: evaluación global por el investigador, evaluación global por el paciente, medida funcional/discapacidad, escala visual analógica de dolor y velocidad de sedimentación eritrocitaria o proteína C-reativa. El daño en la estructura articular (erosiones y estrechamiento del espacio articular) se evaluó en manos y pies por la evolución desde el comienzo del tratamiento mediante el índice total de Sharp modificado por van der Heijde (0-440). El Cuestionario de Capacidad Funcional (HAQ; escala 0-3) se utilizó para medir la media de los cambios de la función física de los pacientes desde el comienzo del tratamiento a lo largo del tiempo.

En la Tabla 3 se muestran los resultados a las 54 semanas (ACR20, HAQ e índice total de Sharp modificado por van der Heijde). En la semana 54, un mayor porcentaje de pacientes de todos los grupos tratados con infliximab presentó una reducción significativa en los signos y síntomas,

comparado con metotrexato. Esta respuesta se observó a las 2 semanas y se mantuvo durante las 102 semanas de tratamiento. Se observaron tasas de respuesta clínica superiores (ACR50 y ACR70) en todos los grupos de infliximab a las 30 y 54 semanas en comparación con metotrexato.

Se observó una reducción en la tasa de progresión del daño en la estructura articular (erosiones y estrechamiento del espacio articular) en todos los grupos de infliximab, a las 54 semanas (Tabla 3).

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

Tabla 3
Efectos sobre ACR20, Daño en la Estructura Articular y Función Física a las 54 semanas

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

a: control = Pacientes con artritis reumatoide activa a pesar del tratamiento con dosis estables de metotrexato durante 6 meses antes de la inclusión que permanecieron a dosis estables durante todo el estudio. Se permitió el uso concomitante de dosis estables de corticosteroides orales (≤ 10 mg/día) y/o fármacos antiinflamatorios no esteroideos y se administró un suplemento de folato.

b: todas las dosis de infliximab administradas en combinación con metotrexato y folato con algunos corticosteroides y/o antiinflamatorios no esteroideos

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

d: valores mayores indican mayor daño articular.

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

Enfermedad de Crohn

La seguridad y la eficacia de infliximab se evaluaron en 108 pacientes con enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) $\geq 220 \leq 400$), en un estudio dosis-respuesta, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. De estos 108 pacientes, 27 se trataron con la dosis recomendada de infliximab de 5 mg/kg. Todos los pacientes habían experimentado una respuesta inadecuada a la administración previa de terapias convencionales. Se permitió el uso simultáneo de dosis estables de terapias convencionales, y el 92 % de los pacientes continuó recibiendo este tipo de medicación.

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

A la semana 4, después de la administración de una dosis única de la medicación del estudio, 22/27 (81 %) de los pacientes tratados con infliximab que recibieron una dosis de 5 mg/kg alcanzó una respuesta clínica, frente a 4/25 (17 %) de los pacientes tratados con placebo ($p < 0,001$). Igualmente, en la semana 4, 13/27 (48 %) de los pacientes tratados con infliximab alcanzó la remisión clínica (CDAI < 150), frente a 1/25 (4 %) de los pacientes tratados con placebo. Se observó respuesta dentro de las 2 semanas, con una respuesta máxima a las 4 semanas. En la última observación a las 12 semanas, 13/27 (48 %) de los pacientes tratados con infliximab seguía todavía respondiendo.

La seguridad y la eficacia también se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo en 94 pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fístulas de al menos 3 meses de duración. Treinta y uno de estos pacientes se trataron con infliximab 5 mg/kg. Aproximadamente el 93 % de los pacientes habían recibido previamente terapia antibiótica o inmunosupresora.

Se permitió el uso concomitante de dosis estables de terapias convencionales, y el 83 % de los pacientes continuó recibiendo al menos una de estas medicaciones. Los pacientes recibieron tres dosis de placebo o de infliximab en las semanas 0, 2 y 6. Se siguió a los pacientes durante 26 semanas. La variable principal de valoración era la proporción de pacientes que experimentaban respuesta clínica, definida como una reducción ≥ 50 % desde la evaluación basal en el número de fístulas que drenan después de una compresión suave en al menos dos visitas consecutivas (separadas por 4 semanas), sin un aumento en la medicación para la enfermedad de Crohn o tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las perfusiones intravenosas únicas de 1, 3, 5, 10 ó 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 de equilibrio (mediana del V_d de 3,0 a 4,1 litros) no fue dependiente de la dosis administrada e indicaba que infliximab se distribuye predominantemente dentro del compartimento vascular. No se observó dependencia del tiempo de la farmacocinética. Las vías de eliminación de infliximab no se han caracterizado. No se detectó

infiximab 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 infiximab en pacientes ancianos. No se han realizado estudios en pacientes con enfermedad hepática o renal.

A las dosis únicas de 3, 5 ó 10 mg/kg, los valores medianos para C_{max} fueron 77, 118 y 277 microgramos/ml, respectivamente. La mediana de la semivida terminal a estas dosis osciló entre 8 y 9,5 días. En la mayoría de los pacientes, infiximab se puede detectar en el suero durante al menos 8 semanas después de la dosis única recomendada de 5 mg/kg para la enfermedad de Crohn y de 3 mg/kg cada 8 semanas para la artritis reumatoide como dosis de mantenimiento.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Infiximab no tiene reacciones cruzadas con TNF α en especies distintas a la humana y chimpancés. Por tanto, los datos preclínicos sobre seguridad convencionales con infiximab son limitados. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en el ratón que utiliza un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF α del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad. En un estudio sobre la fertilidad y la función reproductora general, el número de ratones preñados se redujo tras la administración del mismo anticuerpo análogo. Se desconoce si este hallazgo fue debido a los efectos sobre los machos y / o las hembras. No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de infiximab. Los estudios en ratón deficiente en TNF α demostraron que no había incremento en tumores cuando fueron estimulados con iniciadores y/o estimuladores conocidos de tumores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa, polisorbato 80, fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

36 meses.

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución reconstituida durante 24 horas a temperatura ambiente (25°C). Dado que no contiene conservantes, se recomienda que la administración de la solución para perfusión se comience lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Cuando la reconstitución y dilución se realizan bajo condiciones asépticas, la solución para perfusión de Remicade se puede utilizar dentro de las 24 horas si se conserva entre 2°C y 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°C - 8°C. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Remicade se presenta como polvo liofilizado (infliximab 100 mg) en viales de vidrio (Tipo 1) para un solo uso con tapones de goma y cierres de aluminio protegidos por cápsulas de plástico. Remicade está disponible en envases con 1 vial.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

1. Calcular la dosis y el número de viales de Remicade necesarios. Cada vial de Remicade contiene 100 mg de infliximab. Calcular el volumen total de solución reconstituida de Remicade necesaria.
2. Reconstituir cada vial de Remicade con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o menor. Retirar el tapón expulsor del vial y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70 %. Insertar la aguja de la jeringa en el vial en el centro del tapón de goma y dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia la pared de vidrio del vial. No utilizar el vial si no hay vacío en su interior. Remover con suavidad la solución mediante un movimiento rotatorio del vial para disolver el polvo liofilizado. Evitar la agitación prolongada o vigorosa. **NO AGITAR.** No es raro que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. Dejar reposar la solución reconstituida durante 5 minutos. Comprobar que la solución sea de incolora a amarillo claro y opalescente. En la solución pueden aparecer unas finas partículas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. No utilizar si la solución presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas.
3. Diluir el volumen total de dosis de solución reconstituida de Remicade hasta 250 ml con solución para perfusión intravenosa de cloruro sódico al 0,9 % p/v. Esto puede realizarse extrayendo del frasco de vidrio o de la bolsa de perfusión de 250 ml un volumen de la solución de cloruro sódico al 0,9 % p/v igual al volumen de Remicade reconstituido. Añadir lentamente el volumen total de solución reconstituida de Remicade al frasco o bolsa de perfusión de 250 ml. Mezclar suavemente.
4. Administrar la solución para perfusión intravenosa durante un período no inferior a 2 horas (a no más de 2 ml/min). Usar sólo un equipo para perfusión con un filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, no pirogénico y estéril (tamaño del poro 1,2 micrómetros o menor). Como no incluye conservantes, se recomienda que la administración de la solución para perfusión intravenosa se comience lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Cuando la reconstitución y dilución se realizan bajo condiciones asépticas, la solución para perfusión de Remicade se puede utilizar dentro de las 24 horas si se conserva entre 2°C y 8°C. No conservar las porciones no utilizadas de solución para perfusión intravenosa para su reutilización.
5. No se han realizado estudios de compatibilidad física bioquímica para evaluar la administración conjunta de Remicade con otros agentes. No perfundir Remicade concomitantemente con otros agentes en la misma línea intravenosa.
6. Antes de su administración, inspeccionar visualmente los medicamentos parenterales en cuanto a partículas o alteración del color. No utilizar si se observan partículas opacas visibles, alteración del color o partículas extrañas.
7. Desechar las porciones no utilizadas de la solución.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Centocor B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DEL REGISTRO COMUNITARIO DE MEDICAMENTOS

EU/1/99/116/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

13 de Agosto, 1999.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

17 de Enero de 2002

PRECIOS AUTORIZADOS:

Remicade 100 mg polvo – vial 20 ml, P.V.L.: 95.041 pts./571,21 €

USO HOSPITALARIO

Remicade/FT/Enero 02/6