

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Remsima 120 mg solución inyectable en jeringa precargada.  
Remsima 120 mg solución inyectable en pluma precargada.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Remsima 120 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada individual de 1 mL contiene 120 mg de infliximab\*.

#### Remsima 120 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada individual de 1 mL contiene 120 mg de infliximab\*.

\* Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido Sorbitol 45 mg por 1 mL

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección)

Solución de transparente a opalescente, de incolora a marrón pálido.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

##### Artritis reumatoide

Remsima, en combinación con metotrexato, está indicado en la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en:

- pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), entre ellos el metotrexato, ha sido inadecuada.
- pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros FAME.

En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X (ver sección 5.1).

##### Enfermedad de Crohn

Remsima está indicado para:

- el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

- el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con tratamiento convencional (entre ellos antibióticos, drenaje y tratamiento inmunosupresor).

### Colitis ulcerosa

Remsima está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, que incluye corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

### Espondilitis anquilosante

Remsima está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que hayan respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

### Artritis psoriásica

Remsima está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con FAME no ha sido adecuada.

Remsima se debe administrar

- en combinación con metotrexato
- o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado metotrexato.

Infliximab ha demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad (ver sección 5.1).

### Psoriasis

Remsima está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que son intolerantes a otro tratamiento sistémico entre ellos ciclosporina, metotrexato o psoraleno-ultravioleta A (PUVA) (ver sección 5.1).

## 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Remsima se debe de iniciar y supervisar por médicos cualificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de afecciones para las que está indicado Remsima. A los pacientes tratados con Remsima se les debe entregar el prospecto. Las instrucciones de uso se proporcionan en el prospecto.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

Para inyecciones posteriores y después de la formación apropiada en la técnica de inyección subcutánea, los pacientes pueden inyectarse ellos mismos Remsima si su médico determina que es apropiado y con seguimiento médico, según sea necesario. La idoneidad del paciente para el uso subcutáneo en el domicilio debe evaluarse y se debe aconsejar a los pacientes que informen a su profesional sanitario si experimentan síntomas de una reacción alérgica antes de administrar la siguiente dosis. Los pacientes deben buscar atención médica de inmediato si desarrollan síntomas de reacciones alérgicas graves (ver la sección 4.4).

Durante el tratamiento con Remsima se deben optimizar otros tratamientos concomitantes, por ejemplo, corticosteroides e inmunosupresores.

Es importante consultar la etiqueta del producto para asegurarse de que se está administrando la formulación correcta (intravenosa o subcutánea) al paciente, según la prescripción. La formulación subcutánea de Remsima no está indicada para su administración intravenosa y se debe administrar únicamente mediante una inyección subcutánea.

### Posología

#### Adultos ( $\geq 18$ años)

##### *Artritis reumatoide*

**El tratamiento con la formulación subcutánea de Remsima se debe iniciar con dosis de carga de infliximab, que pueden ser intravenosas o subcutáneas. Cuando se utilice la carga subcutánea, Remsima 120 mg debe administrarse como una inyección subcutánea seguida de inyecciones subcutáneas adicionales a las 1, 2, 3 y 4 semanas después de la primera inyección y, a partir de ese momento, cada 2 semanas. Si se administran dosis de carga intravenosas de infliximab para iniciar el tratamiento, se deben administrar dos perfusiones intravenosas de 3 mg/kg de infliximab administradas con 2 semanas de diferencia. El primer tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como tratamiento de mantenimiento 4 semanas después de la segunda administración intravenosa. La dosis de mantenimiento recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es 120 mg una vez cada 2 semanas.**

Remsima se debe administrar concomitantemente con metotrexato.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento (ver la sección 5.1).

##### *Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave*

El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como tratamiento de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab administradas con 2 semanas de diferencia. La dosis recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es 120 mg una vez cada 2 semanas. Si un paciente no responde después de 2 dosis de perfusiones intravenosas, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

### *Enfermedad de Crohn activa, fistulizante*

Remsima 120 mg administrados como inyección subcutánea 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab administradas con 2 semanas de diferencia. La dosis recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es 120 mg una vez cada 2 semanas. Si un paciente no presenta respuesta después de 6 dosis (es decir, 2 perfusiones intravenosas y 4 inyecciones subcutáneas), no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

En la enfermedad de Crohn, la experiencia con la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada y se carece de datos comparativos sobre el beneficio / riesgo de estrategias alternativas para el tratamiento continuado.

### *Colitis ulcerosa*

El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como tratamiento de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab administradas con 2 semanas de diferencia. La dosis recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es 120 mg una vez cada 2 semanas.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, es decir, 2 perfusiones intravenosas y 4 inyecciones subcutáneas (ver la sección 5.1). Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

### *Espondilitis anquilosante*

El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como tratamiento de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab administradas con 2 semanas de diferencia. Si un paciente no responde a las 6 semanas (es decir, después de 2 perfusiones intravenosas), no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

### *Artritis psoriásica*

El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como tratamiento de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab administradas con 2 semanas de diferencia. **La dosis recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es 120 mg una vez cada 2 semanas.**

### *Psoriasis*

El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como tratamiento de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab administradas con 2 semanas de diferencia. **La dosis recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es 120 mg una vez cada 2 semanas.** Si un paciente no responde después de 14 semanas (esto es, 2 perfusiones intravenosas y 5 inyecciones subcutáneas), no se deberá continuar el tratamiento con infliximab.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

### *Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide*

A partir de la experiencia con infliximab intravenoso, si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, infliximab se puede readministrar dentro de las 16 semanas después de la última administración. En los ensayos clínicos con infliximab intravenoso, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad retardada y se han producido después de intervalos libres de infliximab menores de 1 año (ver secciones 4.4 y 4.8). No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de infliximab de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide.

### *Readministración en colitis ulcerosa*

A partir de la experiencia con infliximab intravenoso, no se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8).

### *Readministración en espondilitis anquilosante*

A partir de la experiencia con infliximab intravenoso, no se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8).

### *Readministración en artritis psoriásica*

A partir de la experiencia con infliximab intravenoso, no se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8).

### *Readministración en psoriasis*

La experiencia limitada en la readministración con una dosis única de infliximab intravenoso en psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, de leves a moderadas, cuando se compara con el régimen de inducción inicial (ver sección 5.1).

La experiencia limitada con la readministración de infliximab intravenoso de un nuevo régimen de inducción tras una exacerbación de la enfermedad, indica una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, incluyendo las graves, cuando se compara con el tratamiento de mantenimiento de infliximab intravenoso cada 8 semanas (ver sección 4.8).

### *Readministración para todas las indicaciones*

Cuando se interrumpa el tratamiento de mantenimiento, y haya necesidad de la readministración, no se recomienda la utilización de una nueva pauta posológica de inducción de infliximab intravenoso (ver sección 4.8). En esta situación, infliximab debe reiniciarse con una única dosis de infliximab intravenoso, seguido de la dosis de mantenimiento de infliximab subcutáneo conforme a las recomendaciones descritas anteriormente, administrada 4 semanas después de la última administración de infliximab intravenoso.

### *Cambio a y desde la formulación subcutánea de Remsima en todas las indicaciones*

Al cambiar del tratamiento de mantenimiento con formulación intravenosa de infliximab a la formulación subcutánea de Remsima, la formulación subcutánea se puede administrar 8 semanas después de la última administración de las perfusiones intravenosas de infliximab.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

No existe suficiente información sobre el cambio en pacientes que recibieron perfusiones intravenosas de infliximab superiores a 3 mg/kg para artritis reumatoide o 5 mg/kg para la enfermedad de Crohn cada 8 semanas a la formulación subcutánea de Remsima.

La información relativa a los pacientes que cambian de la formulación subcutánea a la formulación intravenosa de Remsima no está disponible.

### Omisión de dosis

Si los pacientes omiten una inyección de formulación subcutánea de Remsima, se les deben dar instrucciones para administrarse la dosis omitida de manera inmediata en el caso de que esto ocurra dentro de los 7 días posteriores a la dosis omitida, y que luego se mantenga en la pauta posológica original de administración cada dos semanas. Si la dosis se retrasa 8 días o más, se deben dar instrucciones a los pacientes para que se salten la dosis omitida, esperen a la siguiente dosis programada y mantengan la pauta posológica original de administración cada dos semanas.

### Poblaciones especiales

#### Personas de edad avanzada

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 con formulaciones intravenosas de infliximab y lo mismo cabe esperar para la formulación subcutánea. No se requiere un ajuste de la dosis (ver sección 5.2). Para mayor información en relación a la seguridad de infliximab en pacientes de edad avanzada (ver secciones 4.4 y 4.8).

#### 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 (ver sección 5.2).

#### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del tratamiento con Remsima por vía subcutánea en niños de menores 18 años. No se dispone de datos. Por lo tanto, se recomienda el uso subcutáneo de Remsima únicamente en adultos.

### Forma de administración

Remsima 120 mg solución inyectable en jeringa precargada o en pluma precargada se administra únicamente mediante inyección subcutánea. Las instrucciones de uso completas se proporcionan en el prospecto. Para las dos perfusiones intravenosas iniciales, los pacientes pueden ser tratados previamente, 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 (ver sección 4.4). El médico debe garantizar el seguimiento apropiado de los pacientes para cualquier reacción sistémica a la inyección y reacción localizada en el lugar de la inyección después de administrar la inyección subcutánea inicial.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otras proteínas murinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA) (ver secciones 4.4 y 4.8).

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Trazabilidad

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

#### Reacción sistémica a la inyección/reacción localizada en el lugar de la inyección/ hipersensibilidad

Infliximab se ha asociado con reacciones sistémicas a la inyección, shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad retardada (ver sección 4.8).

Durante la perfusión (en cuestión de segundos) o a las pocas horas después de la administración de infliximab, pueden aparecer reacciones agudas, incluyendo reacciones anafilácticas. Si se producen reacciones agudas, se debe buscar inmediatamente tratamiento médico. Por este motivo, las administraciones intravenosas iniciales deben tener lugar donde haya disponible de inmediato un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente, por ejemplo, con, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y pasajeros.

Las reacciones localizadas en el lugar de la inyección de naturaleza predominantemente de leve a moderada incluían las siguientes reacciones limitadas al lugar de la inyección: eritema, dolor, prurito, hinchazón, endurecimiento, moretones, hematoma, edema, frío, parestesia, hemorragia, irritación, erupción, úlcera, urticaria, vesículas en el lugar de aplicación y costras se notificaron como asociadas al tratamiento subcutáneo con infliximab. La mayoría de estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente después o en las 24 horas posteriores a la inyección subcutánea. La mayoría de estas reacciones se resolvieron de manera espontánea sin tratamiento.

Se pueden desarrollar anticuerpos frente al infliximab y se ha asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión cuando se administró mediante perfusión intravenosa. 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 con infliximab administrado por vía intravenosa. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente al infliximab y, en el caso de infliximab administrado por vía intravenosa, una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. El efecto del tratamiento inmunomoduladora 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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

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 debe administrar más infliximab (ver sección 4.8).

En los ensayos clínicos, 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 (ver sección 4.8). 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.

### Infecciones

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.

El factor de necrosis tumoral alfa ( $TNF_{\alpha}$ ) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. Los datos experimentales muestran que  $TNF_{\alpha}$  es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares. La experiencia clínica muestra que en algunos pacientes tratados con infliximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección.

Se debe tener en cuenta que la supresión de  $TNF_{\alpha}$  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.

Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves.

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.



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

### Tuberculosis

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). Se recuerda a los médicos el riesgo de resultados falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con infliximab (ver sección 4.3).

Si se sospecha tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar con especial cuidado la relación beneficio/riesgo del 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.

Se debe considerar el tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio de infliximab en pacientes que presentan varios o factores de riesgo importantes de tuberculosis y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente.

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 apareciesen signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con infliximab.

### Infecciones fúngicas invasoras

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, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasoras en una fase temprana de la exploración de estos pacientes.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

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 o 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 fistulas supurativas agudas no deben iniciar el tratamiento con infliximab hasta que se haya eliminado la fuente de la posible infección, concretamente el absceso (ver sección 4.3).

### Reactivación de la hepatitis B (VHB)

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 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.

### Trastornos hepatobiliares

Durante la experiencia postcomercialización 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 evaluar en cuanto a evidencia de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de la ALT  $\geq 5$  veces el límite superior de la normalidad, se debe interrumpir infliximab, y se debe realizar una investigación exhaustiva de la alteración.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

### Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y anakinra

Se observaron infecciones graves y neutropenia en los ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF $\alpha$ , 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 $\alpha$ . Por lo tanto, no se recomienda la combinación de infliximab y anakinra.

### Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y abatacept

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.

### Administración concomitante con otros tratamientos biológicos

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.

### Cambio entre FAME biológicos

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.

### Vacunas

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 Remsima. Los pacientes tratados con infliximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos (ver secciones 4.5 y 4.6).

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.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

### Vacunas de microorganismos vivos/ agentes infecciosos terapéuticos

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 ~~doce~~ **seis** meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos al infliximab en el útero. **Si los niveles séricos de infliximab en el lactante son indetectables o la administración de infliximab se limitó al primer trimestre del embarazo, se podría considerar la administración de una vacuna de microorganismos vivos en una etapa más temprana, si hay un beneficio clínico evidente para el lactante** (ver sección 4.6).

### **Exposición de lactantes a través de la leche materna**

**No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes mientras la madre esté recibiendo infliximab a no ser que los niveles séricos de infliximab en el lactante sean indetectables (ver sección 4.6).**

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.

### Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa del TNF $\alpha$  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 (ver sección 4.8).

### Trastornos neurológicos

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.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

### Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

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 postcomercialización, 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 (ver sección 4.8). 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.

Aunque la administración subcutánea no está indicada en niños menores de 18 años, se debe tener en cuenta que, durante la postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento  $\leq 18$  años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas 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 postcomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. 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 infliximab 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 y infliximab se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab no se puede excluir (ver sección 4.8).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab (ver sección 4.8). 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 infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamiento s biológicos o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años. Se debe continuar el reconocimiento periódico en las mujeres tratadas con infliximab, 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 infliximab 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 infliximab, el médico debe considerar detenidamente el riesgo y los beneficios de continuar el tratamiento de los pacientes de forma individualizada.

### Insuficiencia cardiaca

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 (ver secciones 4.3 y 4.8).

### Reacciones hematológicas

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.

### Otros

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.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

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.

### Poblaciones especiales

#### Personas de edad avanzada

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 (ver sección 4.8).

### Contenido de sodio y sorbitol

Remsima contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio” y 45 mg de sorbitol por 1 mL (en cada dosis de 120 mg).

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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 reduce 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 (ver sección 4.4).

No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos y infliximab. Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos al infliximab en el útero durante al menos **12** ~~6~~ meses después del nacimiento (ver sección 4.4).

No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y infliximab (ver sección 4.4).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

#### 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.

#### Embarazo

La cifra moderada de embarazos expuestos a infliximab obtenida de forma prospectiva que resultaron en nacimiento vivo con desenlace conocido, suponen aproximadamente 1.100 expuestos durante el primer trimestre, y no indica un aumento en la tasa de malformación en el recién nacido.

De acuerdo a un estudio observacional del Norte de Europa, se observó un riesgo incrementado (OR, IC del 95%; valor p) de parto por cesárea (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), nacimiento prematuro (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024), pequeño para la edad gestacional (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007), y bajo peso al nacer (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002) en mujeres expuestas durante el embarazo al infliximab (con o sin inmunomoduladores/corticosteroides, 270 embarazos) en comparación con mujeres expuestas a inmunomoduladores y/o corticosteroides solos (6.460 embarazos). La posible contribución de la exposición al infliximab y/o la gravedad de la enfermedad subyacente en estos resultados sigue sin estar clara.

Debido a su inhibición del TNF $\alpha$ , la administración de infliximab durante el embarazo puede afectar a la respuesta inmunológica normal en el recién nacido. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en ratones que utiliza un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF $\alpha$  del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad (ver sección 5.3).

La experiencia clínica disponible es limitada. Infliximab sólo se debe usar durante el embarazo si es claramente necesario.

Infliximab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de los lactantes hasta **12** meses tras el nacimiento. Tras la exposición a infliximab en el útero, los lactantes pueden tener un riesgo incrementado de infección incluso infecciones diseminadas graves que pueden llegar a ser mortales. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) a los lactantes expuestos a infliximab en el útero durante al menos **12** meses tras el nacimiento (ver secciones 4.4 y 4.5). También se han notificado casos de agranulocitosis (ver sección 4.8).



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

### Lactancia

**En la literatura publicada hay datos limitados que indican que se han detectado niveles bajos de infliximab en la leche materna en concentraciones de hasta el 5% del nivel sérico materno. También se ha detectado infliximab en el suero de lactantes tras su exposición al infliximab a través de la leche materna. Aunque se espera que la exposición sistémica en un lactante sea baja porque infliximab se degrada principalmente en el tracto gastrointestinal, no se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes mientras la madre esté recibiendo infliximab a no ser que los niveles séricos de infliximab en el lactante sean indetectables. Se podría considerar el uso de infliximab durante la lactancia.**

### Fertilidad

No hay datos preclínicos suficientes para sacar conclusiones sobre los efectos de infliximab en la fertilidad y en la función reproductiva general (ver sección 5.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Remsima sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir mareo después de la administración de infliximab (ver sección 4.8).

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos con infliximab, la reacción adversa al medicamento (RAM) notificada más frecuente, fue la infección del tracto respiratorio superior, que se produjo en el 25,3 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 16,5 % de los pacientes control. Las RAM más graves asociadas con el uso de antagonistas del TNF notificadas con infliximab son reactivación del VHB, ICC (insuficiencia cardíaca congestiva), infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardada), reacciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico/síndrome tipo lupus, trastornos desmielinizantes, trastornos hepatobiliares, linfoma, linfomas hepatoesplénico de células T (HSTCL), leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, sarcoidosis/reacción tipo sarcoidosis, absceso intestinal o perianal (en la enfermedad de Crohn), y reacciones graves a la perfusión (ver sección 4.4).

El perfil de seguridad de la formulación subcutánea de Remsima en pacientes con artritis reumatoide activa (evaluada en 168 y 175 pacientes para el grupo de infliximab subcutáneo y el grupo de infliximab intravenoso, respectivamente), pacientes con enfermedad de Crohn activa (evaluada en 59 y 38 pacientes para el grupo de infliximab subcutáneo y el grupo de infliximab intravenoso, respectivamente) y pacientes con colitis ulcerosa activa (evaluada en 38 y 40 pacientes para el grupo de infliximab subcutáneo y el grupo de infliximab intravenoso, respectivamente) fue, por lo general, similar al perfil de seguridad de la formulación intravenosa.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las RAM de acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos así como las notificadas durante la experiencia postcomercialización, algunas de ellas con desenlace mortal. En el sistema de por órganos, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

**Tabla 1**

**Reacciones adversas en los ensayos clínicos y a partir de la experiencia postcomercialización de infliximab intravenoso**

|  |  |
|--|--|
| <i>Infecciones e infestaciones</i>   |  |
| Muy frecuentes:  | Infección vírica (por ejemplo influenza, infección por virus herpes).  |
| Frecuentes:  | Infecciones bacterianas (por ejemplo septicemia, celulitis, abscesos).   |
| Poco frecuentes:   | Tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo candidiasis, onicomycosis).  |
| Raras:   | Meningitis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasoras [neumocistiasis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomycosis, criptococosis, blastomycosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis], e infecciones víricas [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B. |
| Frecuencia no conocida:  | Infección posvacunal (después de la exposición al infliximab en el útero)*.  |
| <i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</i> |  |
| 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.  |
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>                           |  |
| Frecuentes:  | Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía.   |
| Poco frecuentes:   | Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis.   |
| Raras:   | Agranulocitosis (incluyendo lactantes expuestos a infliximab en el útero), púrpura trombocitopénica, pancitopenia trombótica, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.  |

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL**

|  |   |
|--|---|
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i> |   |
| 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.  |
| <i>Trastornos psiquiátricos</i>            |   |
| Frecuentes:                                | Depresión, insomnio.  |
| Poco frecuentes:                           | Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo.  |
| Raros:                                     | Apatía.   |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i>     |   |
| Muy frecuentes:                            | Cefalea.  |
| Frecuentes:                                | Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia.  |
| Poco frecuentes:                           | Crisis convulsivas, neuropatías.  |
| 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). |
| Frecuencia no conocida:                    | Accidentes cerebrovasculares asociados temporalmente a la cercanía de la perfusión.   |
| <i>Trastornos oculares</i>                 |   |
| 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.  |
| <i>Trastornos cardíacos</i>                |   |
| 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  |
| <i>Trastornos vasculares</i>               |   |
| Frecuentes:                                | Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, rubefacción. Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma.  |
| Poco frecuentes:                           | Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasmo.   |
| Raros:                                     |   |

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL**

|   |   |
|---|---|
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>    |   |
| 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).  |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i>                          |   |
| Muy frecuentes:   | Dolor abdominal, náusea.  |
| Frecuentes:   | Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento.  |
| Poco frecuentes:  | Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis.  |
| <i>Trastornos hepatobiliares</i>                              |   |
| Frecuentes:   | Función hepática anormal, transaminasas elevadas.   |
| Poco frecuentes:  | Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis.  |
| Raros:  | Hepatitis autoinmune, ictericia.  |
| Frecuencia no conocida:                                       | Insuficiencia hepática.   |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>          |   |
| 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:  | Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens - Johnson, eritema multiforme, furunculosis, dermatosis bullosa linear mediada por IgA (LABD), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacciones liquenoides. |
| Frecuencia no conocida:                                       | Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis.  |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> |   |
| Frecuentes:   | Artralgias, mialgia, dolor de espalda.  |
| <i>Trastornos renales y urinarios</i>                         |   |
| Frecuentes:   | Infección del tracto urinario.  |
| Poco frecuentes:  | Pielonefritis.  |
| <i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>        |   |
| Poco frecuentes:  | Vaginitis.  |

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL**

|  |   |
|--|---|
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> |   |
| 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.   |
| <i>Exploraciones complementarias</i>                                     |   |
| Poco frecuentes:   | Autoanticuerpos positivos.  |
| Raras:   | Factor del complemento anormal.   |

\* incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG), ver sección 4.4

Descripción de algunas reacciones adversas al medicamento

*Reacción sistémica a la inyección y reacción localizada en el lugar de la inyección en pacientes adultos a los que se ha administrado la formulación subcutánea de Remsima*

El perfil de seguridad de la formulación subcutánea de Remsima en combinación con metotrexato se evaluó en un estudio en fase I/III de grupos paralelos en pacientes con artritis reumatoide. La población de seguridad constaba de 168 pacientes en el grupo de Remsima subcutáneo y 175 pacientes en el grupo de Remsima intravenoso. Para ver los detalles del estudio, consulte la Sección 5.1.

La tasa de incidencia de las reacciones sistémicas a la inyección (p. ej., erupción, prurito, sofoco y edema) era de 1,2 pacientes por 100 años-paciente en el grupo de Remsima subcutáneo (a partir de la semana 6) y de 2,1 pacientes por 100 años-paciente en el grupo de Remsima intravenoso que cambió a la administración subcutánea de Remsima (a partir de la semana 30). Todas las reacciones sistémicas a la inyección fueron de leves a moderadas.

La tasa de incidencia de reacciones localizadas en el lugar de la inyección (p. ej., eritema en el lugar de la inyección, dolor, prurito e hinchazón) fue de 17,6 pacientes por 100 años-paciente en el grupo de Remsima subcutáneo (a partir de la Semana 6) y de 21,4 pacientes por 100 años-paciente en aquellos que cambiaron a la administración subcutánea de Remsima (a partir de la Semana 30). La mayoría de estas reacciones fueron de leves a moderadas y se resolvieron de manera espontánea sin tratamiento en un día.

En un estudio de fase I realizado en pacientes con enfermedad de Crohn activa y colitis ulcerosa activa, la población de seguridad consistió en 97 pacientes del grupo de Remsima subcutáneo (59 pacientes con enfermedad de Crohn activa y 38 pacientes con colitis ulcerosa activa) y 78 pacientes del grupo de Remsima intravenoso (38 pacientes con enfermedad de Crohn activa y 40 pacientes con colitis ulcerosa activa) de la parte 1 y parte 2 del estudio. Para conocer los detalles del estudio, ver sección 5.1.

La tasa de incidencia de reacciones sistémicas a la inyección (p. ej., náuseas y mareos) fue de 2,3 pacientes por 100 años-paciente en el grupo de Remsima subcutáneo (a partir de la semana 6) y no se notificaron reacciones sistémicas a la inyección en el grupo de Remsima intravenoso que cambió a la administración subcutánea de Remsima (a partir de la semana 30).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

La tasa de incidencia de reacciones localizadas en el lugar de la inyección (p. ej., eritema, dolor, prurito, hematomas en el lugar de la inyección) fue 23,3 pacientes por 100 años-paciente en el grupo de Remsima subcutáneo (a partir de la semana 6) y 7,5 pacientes por 100 años-paciente en el grupo de Remsima intravenoso que cambió a la administración subcutánea Remsima (a partir de la semana 30). Todas estas reacciones fueron de leves a moderadas y la mayor parte se resolvieron de manera espontánea sin ningún tratamiento en el plazo de unos días.

En la experiencia postcomercialización, los casos de reacciones anafilácticas, entre ellas edema laríngeo/faríngeo y broncoespasmo grave, y crisis, se han asociado con la administración intravenosa de infliximab (ver sección 4.4). Se han notificado casos de pérdida visual transitoria que se produjeron durante o en las 2 horas después de la perfusión de infliximab. Se han notificado casos (algunos mortales) de isquemia/infarto de miocardio y arritmia, algunos asociados temporalmente a la cercanía de la perfusión de infliximab; también se han notificado accidentes cerebrovasculares asociados temporalmente a la cercanía de la perfusión de infliximab.

### Hipersensibilidad retardada

En los ensayos clínicos, las reacciones de hipersensibilidad retardada han sido poco frecuentes y se han producido después de intervalos libres de infliximab de menos de 1 año. En los ensayos de psoriasis con infliximab intravenoso, las reacciones de hipersensibilidad retardada se produjeron al principio del curso de tratamiento. Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgia con fiebre y/o erupción, y algunos pacientes experimentaron prurito, edema facial, de mano o de labio, disfagia, urticaria, dolor de garganta y cefalea.

No hay datos suficientes sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad retardada después de intervalos libres de infliximab de más de 1 año, pero datos limitados de los ensayos clínicos indican un riesgo incrementado de hipersensibilidad retardada a medida que aumenta el intervalo libre de infliximab (ver sección 4.4).

En un ensayo clínico de 1 año con perfusiones repetidas con infliximab i.v. en pacientes con enfermedad de Crohn (ensayo ACCENT I), la incidencia de reacciones de tipo enfermedad del suero fue del 2,4 %.

### Inmunogenicidad

#### *Formulación intravenosa*

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. El uso concomitante de agentes inmunosupresores pareció reducir la frecuencia de reacciones relacionadas con la perfusión.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

En los ensayos clínicos que utilizan dosis únicas y múltiples de infliximab en intervalos de 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos frente a infliximab se detectaron en el 14 % de los pacientes con algún tratamiento inmunosupresor y en el 24 % de los pacientes sin tratamiento inmunosupresor. En pacientes con artritis reumatoide que recibieron pautas posológicas de dosis recomendadas de tratamiento de repetición con metotrexato, el 8 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente al infliximab. En los pacientes con artritis psoriásica que recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, se produjeron anticuerpos, en general, en el 15 % de los pacientes (se produjeron anticuerpos en el 4 % de los pacientes que recibieron metotrexato y en el 26 % de los pacientes que no recibieron metotrexato al inicio). En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, se produjeron anticuerpos frente al infliximab, en general, en el 3,3 % de los pacientes que recibieron inmunosupresores y en el 13,3 % de los pacientes que no recibieron inmunosupresores. La incidencia de anticuerpos fue 2-3 veces mayor para los pacientes tratados episódicamente. Debido a limitaciones metodológicas, un análisis negativo no excluyó la presencia de anticuerpos frente al infliximab. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente a l infliximab se evidenció una reducción de la eficacia. En pacientes con psoriasis tratados con infliximab en pauta posológica de mantenimiento en ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28 % desarrolló anticuerpos frente al infliximab (ver sección 4.4: “Reacción sistémica a la inyección/reacción localizada en el lugar de la inyección/hipersensibilidad”).

Dado que los análisis de inmunogenicidad son específicos de cada ensayo, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra el infliximab que se da en esta sección con la incidencia de anticuerpos en otros estudios puede ser engañosa.

### *Formulación subcutánea*

En los pacientes con artritis reumatoide que recibían tratamiento de mantenimiento, la incidencia de anticuerpos antiinfliximab después de la administración subcutánea de infliximab demostró no ser superior a la de infliximab intravenoso y los anticuerpos antiinfliximab no tuvieron un impacto significativo en la eficacia (determinado por una puntuación en la actividad de la enfermedad en 28 articulaciones [DAS28] y los criterios del Colegio Americano de Reumatología [ACR20]) ni en el perfil de seguridad.

En los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa que recibían tratamiento de mantenimiento, la incidencia de anticuerpos antiinfliximab no fue mayor en los pacientes que recibían infliximab subcutáneo en comparación con quienes recibían infliximab intravenoso y los anticuerpos antiinfliximab no tuvieron un impacto significativo en la eficacia (determinado por la respuesta clínica y la remisión clínica según la puntuación CDAI para pacientes con enfermedad de Crohn o la puntuación parcial de Mayo para pacientes con colitis ulcerosa) ni en el perfil de seguridad.

### Infecciones

En pacientes tratados con infliximab se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasoras, víricas, y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace mortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad >5 % son neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis (ver sección 4.4).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

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

En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves, incluida neumonía, fue mayor en pacientes tratados con infliximab más metotrexato en comparación con metotrexato sólo, especialmente a dosis de 6 mg/kg o superiores (ver sección 4.4).

En las notificaciones espontáneas postcomercialización, las infecciones son las reacciones adversas graves más frecuentes. Algunos de los casos han tenido un desenlace mortal. Casi el 50 % de las muertes notificadas se han asociado con infección. Se han notificado casos de tuberculosis, algunas veces mortales, como tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar (ver sección 4.4).

### Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos clínicos con infliximab en los que se trataron 5.780 pacientes, que representan 5.494 años-paciente, se detectaron 5 casos de linfomas y 26 neoplasias no linfoma, en comparación con ningún linfoma y 1 neoplasia no linfoma, detectados entre los 1.600 pacientes tratados con placebo, que representan 941 años-paciente.

En el seguimiento de la seguridad a largo plazo en los ensayos clínicos con infliximab, de hasta 5 años, que representan 6.234 años-paciente (3.210 pacientes), se notificaron 5 casos de linfoma y 38 casos de neoplasias no linfoma.

Postcomercialización también se han notificado casos de neoplasias, incluidos linfomas (ver sección 4.4).

En un ensayo clínico exploratorio que incluía pacientes con EPOC, moderada a grave, ya fueran fumadores habituales o antiguos fumadores, se trataron 157 pacientes adultos con infliximab a dosis similares a las utilizadas en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron neoplasias, incluso 1 linfoma. La mediana de duración del seguimiento fue de 0,8 años (incidencia del 5,7 % [IC del 95 % 2,65 % - 10,6 %]). Se notificó una neoplasia entre 77 pacientes control (duración media de seguimiento 0,8 años; incidencia del 1,3 % [IC del 95 % 0,03 % - 7,0 %]). La mayoría de las neoplasias se desarrollaron en el pulmón o en la cabeza y en el cuello.

Un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional encontró una mayor incidencia de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamientos biológicos o con la población en general, incluyendo las mayores de 60 años (ver sección 4.4).

Además, postcomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab que en su gran mayoría se produjeron en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y la mayor parte fueron adolescentes o adultos jóvenes (ver sección 4.4).



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

### Insuficiencia cardiaca

En un ensayo en Fase II para evaluar infliximab en la ICC, se observó en pacientes tratados con infliximab una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (es decir, dos veces la dosis máxima aprobada). En este ensayo 150 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda  $\leq 35\%$ ) fueron tratados con 3 perfusiones de infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con infliximab (2 a 5 mg/kg y 7 a 10 mg/kg) murieron en comparación con una muerte de entre 49 pacientes tratados con placebo.

En pacientes tratados con infliximab ha habido notificaciones postcomercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, con y sin factores precipitantes identificables. También ha habido notificaciones postcomercialización de insuficiencia cardiaca de nueva aparición, incluso insuficiencia cardiaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes eran menores de 50 años.

### Trastornos hepatobiliares:

En los ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de la ALT y AST en pacientes que recibieron infliximab, sin progresión a daño hepático grave. Se han observado elevaciones de la ALT  $\geq 5$  x Límite Superior de la Normalidad (LSN) (ver tabla 2). Se observaron elevaciones de las aminotransferasas (ALT más frecuente que AST) en mayor porcentaje en pacientes que recibieron infliximab que en los controles, tanto cuando se administró infliximab en monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las alteraciones de las aminotransferasas fueron pasajeras; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentó elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de la ALT y AST fueron asintomáticos, y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron, tanto ya fuera con una continuación o interrupción de infliximab, como modificando el tratamiento concomitante.

Durante la farmacovigilancia, se han notificado casos de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron infliximab (ver sección 4

**Tabla 2**

**Porcentaje de pacientes con aumento de la actividad de la ALT en los ensayos clínicos usando infliximab intravenoso**

| Indicación                       | Número de pacientes <sup>3</sup> |            | Mediana del seguimiento (semanas) <sup>4</sup> |            | $\geq 3$ x LSN |            | $\geq 5$ x LSN |            |
|----------------------------------|----------------------------------|------------|--|------------|----------------|------------|----------------|------------|
|                                  | placebo                          | infliximab | placebo  | Infliximab | Placebo        | Infliximab | Placebo        | infliximab |
| Artritis reumatoide <sup>1</sup> | 375                              | 1.087      | 58,1   | 58,3       | 3,2%           | 3,9%       | 0,8%           | 0,9%       |
| Enfermedad de crohn <sup>2</sup> | 324                              | 1.034      | 53,7   | 54,0       | 2,2%           | 4,9%       | 0,0%           | 1,5%       |

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

|                           |     |       |      |       |      |      |      |      |
|---------------------------|-----|-------|------|-------|------|------|------|------|
| Colitis ulcerosa          | 242 | 482   | 30,1 | 30,8  | 1,2% | 2,5% | 0,4% | 0,6% |
| Espondilitis anquilosante | 76  | 275   | 24,1 | 101,9 | 0,0% | 9,5% | 0,0% | 3,6% |
| Artritis psoriásica       | 98  | 191   | 18,1 | 39,1  | 0,0% | 6,8% | 0,0% | 2,1% |
| Psoriasis en placas       | 281 | 1.175 | 16,1 | 50,1  | 0,4% | 7,7% | 0,0% | 3,4% |

- 1 Los pacientes del grupo placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes con infliximab recibieron tanto infliximab como metotrexato.
- 2 Los pacientes placebo en los 2 ensayos de Fase III en enfermedad de Crohn, ACCENT I y ACCENT II, recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infliximab al inicio del ensayo y recibieron placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron aleatorizados en el grupo de mantenimiento de placebo y después pasaron a infliximab, se incluyeron en el grupo de infliximab en el análisis de la ALT. Los pacientes placebo en el ensayo de Fase IIIb en enfermedad de Crohn, SONIC, recibieron 2,5 mg/kg/día de AZA como control activo, además de las perfusiones de placebo de infliximab.
- 3 Número de pacientes evaluados para la ALT.
- 4 La mediana del seguimiento está basada en los pacientes tratados.

### Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos anti ADN de doble hélice (dsADN):

En los ensayos clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab que eran negativos para ANA en la visita basal desarrollaron positividad para ANA durante el ensayo en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsADN por primera vez en aproximadamente el 17 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, el 57 % de los pacientes tratados con infliximab permaneció positivo para anti-dsADN. Las notificaciones de lupus y tipo lupus, sin embargo, siguen siendo poco frecuentes (ver sección 4.4).

### Otras poblaciones especiales

#### *Personas de edad avanzada*

En los ensayos clínicos de artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves fue mayor en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab y metotrexato (11,3 %) que en aquellos menores de 65 años (4,6 %). En los pacientes tratados con metotrexato solo, la incidencia de infecciones graves fue del 5,2 % en pacientes mayores de 65 años en comparación al 2,7 % en pacientes menores de 65 años (ver sección 4.4).

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

### 4.9 Sobredosis

Se han administrado dosis intravenosas únicas de hasta 20 mg/kg sin efectos tóxicos y se han administrado dosis repetidas de la formulación subcutánea de Remsima hasta 240 mg sin efectos tóxicos. No existe un tratamiento específico para la sobredosis de Remsima. En caso de sufrir una sobredosis, el paciente debe ser tratado sintomáticamente y se deben iniciar medidas de soporte, en función de los requisitos.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), código ATC: L04AB02.

Remsima es un medicamento biosimilar.

#### Mecanismo de acción

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 $\alpha$  pero no a la linfoxina  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

#### Efectos farmacodinámicos

Infliximab inhibe la actividad funcional de TNF $\alpha$  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 $\alpha$  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 $\alpha$  humano, un proceso que es paralelo a la pérdida de bioactividad del TNF $\alpha$ .

Se han encontrado concentraciones elevadas de TNF $\alpha$  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, quimioatracción 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 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 sinovia y en la piel psoriásica.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

La evaluación histológica de biopsias de colon, obtenidas antes y 4 semanas después de la administración de infliximab, reveló una reducción sustancial del TNF $\alpha$  detectable. El tratamiento con infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn también se asoció con una reducción sustancial de la PCR, marcador inflamatorio sérico normalmente elevado. Los recuentos de leucocitos periféricos totales se vieron mínimamente afectados en pacientes tratados con infliximab, aunque 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 $\alpha$  e interferón $\gamma$ . 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.

### Eficacia clínica y seguridad

#### Artritis reumatoide en adultos

##### *Formulación intravenosa*

La eficacia de la formulación intravenosa de infliximab se evaluó en dos ensayos clínicos pivotaes multicéntricos, aleatorizados, doble ciego: ATTRACT y ASPIRE. En ambos ensayos se permitió el uso concomitante de dosis estables de ácido fólico, corticosteroides orales ( $\leq 10$  mg/día) y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Las variables principales fueron la reducción de signos y síntomas, evaluados según los criterios del ACR (ACR20 para el ATTRACT, referencia ACR-N para el ASPIRE), la prevención del daño articular estructural 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) tanto en el recuento de articulaciones doloridas e hinchadas, y 3 de los 5 criterios siguientes: (1) evaluación global por el investigador, (2) evaluación global por el paciente, (3) medida funcional/discapacidad, (4) escala visual analógica del dolor y (5) velocidad de sedimentación eritrocitaria o proteína C-reactiva. ACR-N utiliza el mismo criterio que el ACR20, calculado tomando el porcentaje más bajo de mejora en el recuento de articulaciones hinchadas, recuento de articulaciones doloridas, y la mediana de los 5 componentes restantes de la respuesta ACR. El daño articular estructural (erosiones y estrechamiento del espacio articular) se midió tanto en las manos como en los pies por la evolución desde el inicio del tratamiento mediante el índice total de Sharp modificado por van der Heijde (0 -440). El Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ; escala 0-3) se utilizó para medir el promedio de los cambios en la función física de los pacientes desde el inicio del tratamiento a lo largo del tiempo.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

El ensayo ATTRACT evaluó las respuestas a las 30, 54 y 102 semanas en un ensayo controlado con placebo en 428 pacientes con artritis reumatoide activa a pesar del tratamiento con metotrexato. Aproximadamente el 50 % de los pacientes se encontraba en la clase funcional III. Los pacientes recibieron placebo, 3 mg/kg o 10 mg/kg de infliximab a 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 en dosis estables durante todo el ensayo.

En la Tabla 3 se muestran los resultados a las 54 semanas (ACR20, índice total de Sharp modificado por van der Heijde y HAQ). 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 solo.

Se observó una reducción en la tasa de progresión del daño articular estructural (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 hasta 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 Articular Estructural y Función Física a las 54 semanas**  
**ATTRACT**

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

- 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 ensayo. Se permitió el uso concomitante de dosis estables de corticosteroides orales ( $\leq 10$  mg/día) y/o AINEs, 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 AINEs.
- 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 Evaluación de la Salud; valores mayores indican menor discapacidad.

El ensayo ASPIRE evaluó respuestas a las 54 semanas en 1004 pacientes no tratados con metotrexato con artritis reumatoide activa precoz ( $\leq 3$  años de duración de la enfermedad, mediana de 0,6 años) (mediana del recuento de articulaciones hinchadas y adoloridas 19 y 31, respectivamente). Todos los pacientes recibieron metotrexato (optimizado a 20 mg/semana en la semana 8) y placebo o infliximab 3 mg/kg o 6 mg/kg a las semanas 0, 2 y 6 y después cada 8 semanas. Los resultados a la semana 54 se muestran en la Tabla 4.

Después de 54 semanas de tratamiento, ambas dosis de infliximab + metotrexato tuvieron como resultado estadísticamente significativo una mayor mejoría de los signos y síntomas en comparación con metotrexato solo, medido por el porcentaje de pacientes que alcanzaron respuestas ACR20, 50 y 70.

En el ASPIRE, más del 90 % de los pacientes tuvo al menos dos radiografías evaluables. La reducción en la tasa de progresión del daño estructural se observó a las semanas 30 y 54 en los grupos de infliximab + metotrexato en comparación con metotrexato solo.

**Tabla 4**

**Efectos sobre ACRn, Daño Articular Estructural y Función Física a las 54 semanas, ASPIRE**

|   | Placebo + MTX   | Infliximab + MTX |                 |                 |
|---|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
|   |                 | 3 mg/kg          | 6 mg/kg         | Combinado       |
| Pacientes aleatorizados   | 282             | 359              | 363             | 722             |
| Porcentaje de mejoría ACR   |                 |                  |                 |                 |
| Media $\pm$ DE <sup>a</sup>   | 24,8 $\pm$ 59,7 | 37,3 $\pm$ 52,8  | 42,0 $\pm$ 47,3 | 39,6 $\pm$ 50,1 |
| Cambio desde el inicio en el índice total de Sharp modificado por van der Heijde <sup>b</sup>                       |                 |                  |                 |                 |
| Media $\pm$ DE <sup>a</sup>   | 3,70 $\pm$ 9,61 | 0,42 $\pm$ 5,82  | 0,51 $\pm$ 5,55 | 0,46 $\pm$ 5,68 |
| Mediana   | 0,43            | 0,00             | 0,00            | 0,00            |
| Mejoría en el HAQ desde el inicio promediado o a lo largo del tiempo desde la semana 30 a la semana 54 <sup>c</sup> |                 |                  |                 |                 |
| Media $\pm$ DE <sup>d</sup>   | 0,68 $\pm$ 0,63 | 0,80 $\pm$ 0,65  | 0,88 $\pm$ 0,65 | 0,84 $\pm$ 0,65 |

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

b valores mayores indican mayor daño articular.

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

d  $p = 0,030$  y  $< 0,001$  para los grupos de tratamiento de 3 mg/kg y 6 mg/kg respectivamente frente a placebo + MTX.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

Los datos que justifican el ajuste de dosis en artritis reumatoide proceden de los ensayos ATTRACT, ASPIRE y START. START fue un ensayo de seguridad con grupos paralelos, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con 3 brazos. En uno de los brazos del ensayo (grupo 2, n = 329), a los pacientes con una respuesta inadecuada se les permitió un ajuste de dosis con incrementos de 1,5 mg/kg, desde 3 hasta 9 mg/kg. La mayoría de estos pacientes (67 %) no requirieron ningún ajuste de dosis. De los pacientes que requirieron un ajuste de dosis, el 80 % alcanzó respuesta clínica y la mayoría (64 %) de éstos requirieron sólo un ajuste de 1,5 mg/kg

### *Formulación subcutánea*

La eficacia de infliximab subcutáneo en pacientes con artritis reumatoide se evaluó en un estudio en Fase III fundamental, aleatorizado, de grupos paralelos que constaba de dos partes: Parte 1 para determinar la dosis óptima de infliximab subcutáneo y Parte 2 para demostrar la no inferioridad en términos de eficacia de infliximab subcutáneo en comparación con el tratamiento con infliximab por vía intravenosa en un entorno doble ciego.

En la Parte 2 de este estudio, se incluyeron 357 pacientes que recibieron infusiones de Remsima 3 mg/kg por vía intravenosa en las Semanas 0 y 2, de ellos, 167 pacientes fueron aleatorizados para recibir Remsima 120 mg por vía subcutánea en la semana 6 y cada 2 semanas hasta la semana 54, mientras que 176 pacientes fueron aleatorizados para recibir Remsima 3 mg/kg por vía intravenosa en las semanas 6, 14 y 22 y luego cambiaron a Remsima 120 mg por vía subcutánea en la semana 30 una vez cada 2 semanas hasta la semana 54. Se administró metotrexato de manera concomitante.

El criterio de valoración principal del estudio era la diferencia en el tratamiento del cambio desde el inicio de DAS28 (CRP) en la semana 22. La estimación de la diferencia de tratamiento era de 0,27 con el límite inferior correspondiente del intervalo de confianza (IC) bilateral del 95 % de 0,02 (IC del 95 %: 0,02, 0,52), que era superior al margen de no inferioridad especificado previamente de -0,6 lo que indica la no inferioridad de la formulación subcutánea de Remsima frente a la formulación intravenosa de Remsima.

El análisis de otros criterios de valoración de la eficacia mostró que el perfil de la eficacia de la formulación subcutánea de Remsima en comparación con la formulación intravenosa de Remsima en pacientes con AR era, por lo general, comparable en términos de actividad de la enfermedad medida mediante DAS28 (CRP y ESR) y la respuesta según ACR hasta la semana 54. Las puntuaciones medias para DAS28 (CRP) y DAS28 (ESR) disminuyeron gradualmente con respecto al inicio en cada punto temporal hasta la semana 54 en cada grupo de tratamiento (ver Tabla 5 y Tabla 6, respectivamente).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL**

**Tabla 5**  
**Valores reales medios (DE) de DAS28 (CRP y ESR)**

| Visita           | DAS28 (CRP)                                       |                                     | DAS28 (ESR)                                       |                                     |
|------------------|---|-------------------------------------|---|-------------------------------------|
|                  | Remsima i.v.<br>3 mg/kg <sup>b</sup><br>(N = 174) | Remsima s.c.<br>120 mg<br>(N = 165) | Remsima i.v.<br>3 mg/kg <sup>b</sup><br>(N = 174) | Remsima s.c.<br>120 mg<br>(N = 165) |
| <b>Inicio</b>    | 5,9 (0,8)   | 6,0 (0,8)                           | 6,6 (0,8)   | 6,7 (0,8)                           |
| <b>Semana 6</b>  | 4,1 (1,2)   | 4,0 (1,2)                           | 4,8 (1,3)   | 4,6 (1,2)                           |
| <b>Semana 22</b> | 3,5 (1,2) <sup>a</sup>                            | 3,3 (1,1) <sup>a</sup>              | 4,1 (1,3)   | 4,0 (1,1)                           |
| <b>Semana 54</b> | 2,9 (1,2) <sup>b</sup>                            | 2,8 (1,1)                           | 3,4 (1,3) <sup>b</sup>                            | 3,4 (1,2)                           |

a El IC bilateral del 95 % para la diferencia en la media del cambio con respecto al inicio para DAS28(CRP) en la Semana 22 estaba bien por encima del margen de no inferioridad definido previamente de -0,6

b Remsima i.v. se cambió a Remsima s.c. en la Semana 30

**Tabla 6**  
**Proporciones de pacientes que alcanzan la respuesta clínica según los criterios de ACR**

| Visita           | ACR20   |                                     | ACR50   |                                     | ACR70   |                                     |
|------------------|---|-------------------------------------|---|-------------------------------------|---|-------------------------------------|
|                  | Remsima i.v.<br>3 mg/kg <sup>a</sup><br>(N = 174) | Remsima s.c.<br>120 mg<br>(N = 165) | Remsima i.v.<br>3 mg/kg <sup>a</sup><br>(N = 174) | Remsima s.c.<br>120 mg<br>(N = 165) | Remsima i.v.<br>3 mg/kg <sup>a</sup><br>(N = 174) | Remsima s.c.<br>120 mg<br>(N = 165) |
| <b>Semana 6</b>  | 103 (59,2 %)                                      | 107 (64,8 %)                        | 45 (25,9 %)                                       | 47 (28,5 %)                         | 18 (10,3 %)                                       | 19 (11,5 %)                         |
| <b>Semana 22</b> | 137 (78,7 %)                                      | 139 (84,2 %)                        | 90 (51,7 %)                                       | 85 (51,5 %)                         | 49 (28,2 %)                                       | 46 (27,9 %)                         |
| <b>Semana 54</b> | 125 (71,8 %) <sup>a</sup>                         | 132 (80,0 %)                        | 101 (58,0 %) <sup>a</sup>                         | 108 (65,5 %)                        | 68 (39,1 %) <sup>a</sup>                          | 77 (46,7 %)                         |

a Remsima i.v. se cambió a Remsima s.c. en la Semana 30



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

### Enfermedad de Crohn en adultos

#### *Formulación intravenosa*

#### *Tratamiento de inducción en la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave*

La eficacia de un tratamiento de dosis única con la formulación intravenosa de infliximab se evaluó en 108 pacientes con enfermedad de Crohn activa (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI)  $\geq 220 \leq 400$ ), en un ensayo dosis-respuesta, aleatorizado, doble ciego y controlado con 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 tratamientos convencionales anteriores.

Se permitió el uso simultáneo de dosis estables de tratamientos convencionales, y el 92 % de los pacientes continuó recibiendo estos tratamientos.

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

En la semana 4, después de la administración de una dosis única, 22/27 (81 %) de los pacientes tratados con infliximab que recibieron una dosis de 5 mg/kg alcanzó una respuesta clínica, frente a 4/25 (16 %) de los pacientes tratados con placebo ( $p < 0,001$ ). Igualmente, a la semana 4, 13/27 (48 %) de los pacientes tratados con infliximab alcanzó la remisión clínica (CDAI  $< 150$ ), frente a 1/25 (4 %) de los pacientes tratados con placebo. Se observó respuesta dentro de las 2 semanas, con una respuesta máxima a las 4 semanas. En la última observación a las 12 semanas, 13/27 (48 %) de los pacientes tratados con infliximab seguían todavía respondiendo.

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

La eficacia de perfusiones repetidas con infliximab intravenoso se estudió en un ensayo clínico de 1 año (ACCENT I). Un total de 573 pacientes con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (CDAI  $\geq 220 \leq 400$ ) recibieron una única perfusión de 5 mg/kg a la semana 0. Se consideró que 178 de los 580 pacientes incluidos (30,7 %) presentaban enfermedad grave (CDAI  $> 300$  y corticosteroides y/o inmunosupresores concomitantes) los cuales corresponden a la población definida en la indicación (ver sección 4.1). A la semana 2, se evaluó la respuesta clínica de todos los pacientes y se aleatorizaron en uno de los 3 grupos de tratamiento; un grupo de mantenimiento con placebo, grupo de mantenimiento con 5 mg/kg y grupo de mantenimiento con 10 mg/kg. Los 3 grupos recibieron perfusiones repetidas en la semana 2, 6 y cada 8 semanas a partir de entonces.

De los 573 pacientes aleatorizados, 335 (58 %) alcanzaron respuesta clínica en la semana 2. A estos pacientes se les clasificó como respondedores a la semana 2 y se incluyeron en el análisis principal (ver Tabla 7). Entre los pacientes clasificados como no respondedores a la semana 2, el 32 % (26/81) en el grupo de mantenimiento con placebo y el 42 % (68/163) en el grupo de infliximab alcanzó respuesta clínica en la semana 6. A partir de entonces no hubo diferencia entre los grupos en el número de respondedores tardíos.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

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

Tabla 7

### Efectos sobre la tasa de respuesta y remisión, datos de ACCENT I (respondedores a la semana 2)

|   | ACCENT I (respondedores a la semana 2)    |  |   |
|---|---|--|---|
|   | Mantenimiento<br>con placebo<br>(n = 110) | % de pacientes   |   |
|   |   | Mantenimiento<br>con infliximab<br>5 mg/kg<br>(n = 113)<br>(valor p) | Mantenimiento<br>con infliximab<br>10 mg/kg<br>(n = 112)<br>(valor p) |
| Mediana del tiempo hasta la pérdida de respuesta hasta la semana 54 | 19 semanas                                | 38 semanas<br>(0,002)  | >54 semanas<br>(<0,001)   |
| <b>Semana 30</b>  |   |  |   |
| Respuesta Clínica <sup>a</sup>                                      | 27,3                                      | 51,3<br>(<0,001)   | 59,1<br>(<0,001)  |
| Remisión Clínica  | 20,9                                      | 38,9<br>(0,003)  | 45,5<br>(<0,001)  |
| Remisión sin esteroides   | 10,7 (6/56)                               | 31,0 (18/58)<br>(0,008)  | 36,8 (21/57)<br>(0,001)   |
| <b>Semana 54</b>  |   |  |   |
| Respuesta Clínica <sup>a</sup>                                      | 15,5                                      | 38,1<br>(<0,001)   | 47,7<br>(<0,001)  |
| Remisión Clínica  | 13,6                                      | 28,3<br>(0,007)  | 38,4<br>(<0,001)  |
| Remisión sostenida sin esteroides <sup>b</sup>                      | 5,7 (3/53)                                | 17,9 (10/56)<br>(0,075)  | 28,6 (16/56)<br>(0,002)   |

a Reducción en CDAI  $\geq 25$  % y  $\geq 70$  puntos.

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

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

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

Infliximab con o sin AZA se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, con comparador activo (SONIC) de 508 pacientes adultos con enfermedad de Crohn de moderada a grave ( $\text{CDAI} \geq 220 \leq 450$ ) que no se habían tratado previamente ni con productos biológicos ni con inmunosupresores y que tenían una mediana de duración de la enfermedad de 2,3 años. Al inicio del ensayo el 27,4 % de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides sistémicos, el 14,2 % de los pacientes estaban recibiendo budesonida, y el 54,3 % de los pacientes estaban recibiendo compuestos 5-ASA. Se aleatorizaron los pacientes para recibir AZA en monoterapia, infliximab en monoterapia o tratamiento combinado infliximab más AZA. Infliximab se administró a dosis de 5 mg/kg a las semanas 0, 2, 6, y posteriormente cada 8 semanas. AZA se administró a una dosis de 2,5 mg/kg al día.

La variable principal del ensayo fue la remisión clínica sin corticosteroides a la semana 26, definida como pacientes en remisión clínica ( $\text{CDAI} < 150$ ) quienes durante al menos 3 semanas no habían tomado corticosteroides sistémicos orales (prednisona o equivalente) o budesonida a dosis  $> 6$  mg/día. Ver resultados en tabla 8.

El porcentaje de pacientes con curación de la mucosa a la semana 26 fue significativamente superior en los grupos del combinación de infliximab más AZA (43,9 %,  $p < 0,001$ ) de infliximab en monoterapia (30,1 %,  $p = 0,023$ ) en comparación con el grupo de AZA en monoterapia (16,5 %).

**Tabla 8**  
**Porcentaje de pacientes que consiguieron remisión clínica sin corticosteroides en la semana 26, SONIC**

|                                   | AZA en monoterapia | Infliximab en monoterapia           | Infliximab + AZA en tratamiento combinado |
|-----------------------------------|--------------------|-------------------------------------|---|
| <b>Semana 26</b>                  |                    |                                     |   |
| Todos los pacientes aleatorizados | 30,0 % (51/170)    | 44,4 % (75/169)<br>( $p = 0,006$ )* | 56,8 % (96/169)<br>( $p < 0,001$ )*       |

\* Los valores p representan cada grupo de tratamiento con infliximab frente al de AZA en monoterapia.

A la semana 50 se observaron tendencias similares en cuanto a alcanzar una remisión clínica sin corticosteroides. Además, con infliximab se observaron mejoras en la calidad de vida según la puntuación IBDQ.

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

La eficacia se evaluó en un ensayo aleatorio, doble ciego y controlado con placebo en 94 pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fistulas de al menos 3 meses de duración. Treinta y uno de estos pacientes se trataron con infliximab la formulación intravenosa de 5 mg/kg. Aproximadamente el 93 % de los pacientes habían recibido previamente tratamiento antibiótico o inmunosupresor.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

Se permitió el uso concomitante de dosis estables de tratamientos convencionales, y el 83 % de los pacientes continuó recibiendo al menos uno de estos tratamientos. Los pacientes recibieron tres dosis, ya fuera de placebo o de infliximab, a las semanas 0, 2 y 6. Se hizo seguimiento a los pacientes durante 26 semanas. La variable principal fue el porcentaje de pacientes que experimentaban una respuesta clínica, definida como una reducción  $\geq 50$  % desde la evaluación basal en el número de fistulas que drenan después de una compresión suave en al menos dos visitas consecutivas (separadas por 4 semanas), sin un aumento en el uso de medicamentos o tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn.

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

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

Se estudió la eficacia de perfusiones repetidas de infliximab en un ensayo clínico de 1 año en pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante (ACCENT II). Un total de 306 pacientes recibieron 3 dosis de 5 mg/kg de infliximab intravenoso a la semana 0, 2 y 6. En la evaluación basal, el 87 % de los pacientes presentaba fistulas perianales, el 14 % fistulas abdominales, el 9 % fistulas rectovaginales. La mediana de la puntuación de CDAI fue de 180. A la semana 14, se evaluó la respuesta clínica de 282 pacientes y se aleatorizaron para recibir, ya fuera placebo o 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas hasta la semana 46.

Se analizaron a los respondedores a la semana 14 (195/282) para evaluar la variable principal, que era el tiempo desde la aleatorización hasta la pérdida de respuesta (ver Tabla 9). Después de la semana 6 se permitió la disminución de corticosteroides.

**Tabla 9**  
**Efectos sobre la tasa de respuesta, datos de ACCENT II (respondedores a la semana 14)**

|   | ACCENT II (respondedores a la semana 14) |   |         |
|---|--|---|---------|
|   | Mantenimiento con placebo (n = 99)       | Mantenimiento con infliximab (5 mg/kg) (n = 96) | Valor p |
| Mediana del tiempo hasta la pérdida de respuesta hasta la semana 54 | 14 semanas                               | >40 semanas                                     | <0,001  |
| <b>Semana 54</b>  |  |   |         |
| Respuesta en cuanto a fistulas (%) <sup>a</sup>                     | 23,5                                     | 46,2  | 0,001   |
| Respuesta completa en cuanto a fistulas (%) <sup>b</sup>            | 19,4                                     | 36,3  | 0,009   |

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

b Ausencia de fistulas que drenan.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

A partir de la semana 22, los pacientes que inicialmente habían respondido al tratamiento y que posteriormente habían perdido la respuesta pudieron pasar a un nuevo tratamiento activo cada 8 semanas con una dosis de infliximab 5 mg/kg superior a la dosis para la que se les había aleatorizado al principio. Entre los pacientes del grupo de 5 mg/kg de infliximab que pasaron a repetir el tratamiento por pérdida de respuesta en cuanto a fistulas después de la semana 22, el 57 % (12/21) respondieron a un nuevo tratamiento con 10 mg/kg de infliximab cada 8 semanas.

No hubo diferencia significativa entre el placebo e infliximab en el porcentaje de pacientes con cierre sostenido de todas las fistulas hasta la semana 54, en cuanto a síntomas como proctalgia, abscesos e infección del tracto urinario o en cuanto al número de fistulas de nueva aparición durante el tratamiento.

El tratamiento de mantenimiento con infliximab cada 8 semanas redujo significativamente las hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad y los tratamientos quirúrgicos en comparación con el placebo. Además se observó una reducción en el uso de corticosteroides y mejorías en la calidad de vida.

### *Formulación subcutánea*

La eficacia del infliximab subcutáneo en pacientes con enfermedad de Crohn activa y colitis ulcerosa activa se evaluó en un estudio de fase I abierto, aleatorizado y con grupos paralelos que consistió en dos partes: una parte 1 para determinar la dosis óptima de infliximab subcutáneo y una parte 2 para demostrar la no inferioridad en términos de la FC del infliximab subcutáneo en comparación con el tratamiento con infliximab intravenoso.

En la parte 1 de este estudio, fueron incluidos 45 pacientes con enfermedad de Crohn activa para recibir 2 dosis de Remsima 5 mg/kg por vía intravenosa en las semanas 0 y 2, y posteriormente, 44 pacientes fueron aleatorizados a cuatro cohortes para recibir Remsima 5 mg/kg por vía intravenosa (n = 13) en la semana 6 y cada 8 semanas hasta la semana 54, Remsima 120 mg por vía subcutánea (n = 11), Remsima 180 mg por vía subcutánea (n = 12) o Remsima 240 mg por vía subcutánea (n = 8) en la semana 6 y cada 2 semanas hasta la semana 54.

En la parte 2 de este estudio, de los 136 pacientes (57 pacientes con enfermedad de Crohn activa y 79 pacientes con colitis ulcerosa activa) que fueron incluidos para recibir 2 dosis de Remsima 5 mg/kg por vía intravenosa en las semanas 0 y 2, 66 pacientes (28 pacientes con enfermedad de Crohn activa y 38 pacientes con colitis ulcerosa activa) fueron aleatorizados para recibir Remsima 120/240 mg por vía subcutánea en la semana 6 y cada 2 semanas hasta la semana 54, mientras que 65 pacientes (25 pacientes con enfermedad de Crohn activa y 40 pacientes con colitis ulcerosa activa) fueron aleatorizados para recibir Remsima 5 mg/kg por vía intravenosa en la semana 6, 14 y 22 y luego cambiaron a la formulación subcutánea de Remsima 120/240 mg en la semana 30 una vez cada 2 semanas hasta la semana 54. La posología de la formulación subcutánea de Remsima 120/240 mg se determinó sobre la base del peso corporal en la semana 6 para quienes recibían Remsima por vía subcutánea y en la semana 30 para quienes cambiaron a la formulación subcutánea de Remsima (Remsima por vía subcutánea 120 mg para los pacientes <80 kg; 240 mg para pacientes ≥80 kg).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

En los pacientes con enfermedad de Crohn activa, los resultados descriptivos de la eficacia tras la formulación subcutánea de Remsima 120 mg fueron por lo general comparables a la formulación intravenosa de Remsima 5 mg/kg en términos de respuesta clínica (respuesta CDAI -70, definida como un descenso en la CDAI  $\geq 70$  puntos y respuesta CDAI-100, definida como  $\geq 100$  puntos desde el inicio), remisión clínica (definida como una puntuación absoluta en la CDAI  $< 150$  puntos) y evaluaciones endoscópicas (respuesta endoscópica, definida como un descenso  $\geq 50$  % de la puntuación total en la puntuación simplificada de la actividad endoscópica para la enfermedad de Crohn (SES-CD) respecto al valor inicial y remisión endoscópica, definida como una puntuación absoluta en la SES-CD  $\leq 2$  puntos).

### Colitis ulcerosa en adultos

#### *Formulación intravenosa*

La seguridad y la eficacia de infliximab intravenoso se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (ACT 1 y ACT 2) en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave (puntuación Mayo 6 a 12; subpuntuación endoscópica  $\geq 2$ ) con respuesta inadecuada a tratamientos convencionales [corticosteroides orales, aminosalicilatos e/o inmunomoduladores (6-MP, AZA)]. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos orales, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores. En ambos ensayos, los pacientes se aleatorizaron para recibir ya fuera placebo, 5 mg/kg de infliximab o 10 mg/kg de infliximab en las semanas 0, 2, 6, 14 y 22, y en ACT 1 en las semanas 30, 38 y 46. Se permitió la disminución de corticosteroides después de la semana 8.

**Tabla 10**  
**Efectos sobre la respuesta clínica, remisión clínica y curación de la mucosa en las semanas 8 y 30.**

**Datos combinados de ACT 1 y 2.**

|  | Infliximab |         |          | Combinado |
|--|------------|---------|----------|-----------|
|  | Placebo    | 5 mg/kg | 10 mg/kg |           |
| Pacientes aleatorizados  | 244        | 242     | 242      | 484       |
| <b>Porcentaje de pacientes con respuesta clínica y con respuesta clínica sostenida</b>       |            |         |          |           |
| Respuesta clínica en la semana 8 <sup>a</sup>  | 33,2 %     | 66,9 %  | 65,3 %   | 66,1 %    |
| Respuesta clínica en la semana 30 <sup>a</sup>   | 27,9 %     | 49,6 %  | 55,4 %   | 52,5 %    |
| Respuesta sostenida (respuesta clínica tanto a la semana 8 como a la semana 30) <sup>a</sup> | 19,3 %     | 45,0 %  | 49,6 %   | 47,3 %    |
| <b>Porcentaje de pacientes en remisión clínica y remisión sostenida</b>                      |            |         |          |           |
| Remisión clínica a la semana 8 <sup>a</sup>  | 10,2 %     | 36,4 %  | 29,8 %   | 33,1 %    |
| <hr/>  |            |         |          |           |
| Remisión clínica a la semana 30 <sup>a</sup>   | 13,1 %     | 29,8 %  | 36,4 %   | 33,1 %    |

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

### Remisión sostenida

(en remisión tanto a la

semana 8 como a la semana 30)<sup>a</sup>      5,3 %      19,0 %      24,4 %      21,7 %

### Porcentaje de pacientes con curación de la mucosa

Curación de la mucosa a la

semana 8<sup>a</sup>      32,4 %      61,2 %      60,3 %      60,7 %

Curación de la mucosa a la

semana 30<sup>a</sup>      27,5 %      48,3 %      52,9 %      50,6 %

a p <0,001, para cada grupo de tratamiento con infliximab frente a placebo.

La eficacia de infliximab hasta la semana 54 se evaluó en el ensayo ACT 1.

A las 54 semanas, el 44,9 % de los pacientes del grupo de tratamiento combinado con infliximab alcanzaba respuesta clínica en comparación con el 19,8 % del grupo de tratamiento con placebo (p <0,001). Se produjo remisión clínica y curación de la mucosa en un porcentaje mayor en pacientes del grupo de tratamiento combinado con infliximab en comparación con el grupo de tratamiento con placebo a la semana 54 (34,6 % frente a 16,5 %, p <0,001 y 46,1 % frente a 18,2 %, p <0,001, respectivamente). El porcentaje de pacientes con respuesta y remisión sostenidas a la semana 54 fue mayor en el grupo de tratamiento combinado con infliximab que en el grupo de tratamiento con placebo (37,9 % frente a 14,0 %, p <0,001; y 20,2 % frente a 6,6 %, p <0,001, respectivamente).

Un porcentaje mayor de pacientes en el grupo de tratamiento combinado con infliximab pudo interrumpir los corticosteroides mientras permanecía en remisión clínica en comparación con el grupo de tratamiento con placebo, tanto a la semana 30 (22,3 % frente a 7,2 %, p <0,001, datos combinados de ACT 1 y ACT 2) como a la semana 54 (21,0 % frente a 8,9 %, p = 0,022, datos de ACT 1).

El análisis de los datos combinados de los ensayos ACT 1 y ACT 2 y sus extensiones, analizados desde el inicio hasta las 54 semanas, demostró con el tratamiento con infliximab una reducción de las hospitalizaciones y de las intervenciones quirúrgicas relacionadas con colitis ulcerosa. El número de hospitalizaciones relacionadas con colitis ulcerosa fue significativamente inferior en los grupos de tratamiento de 5 y 10 mg/kg de infliximab que en el grupo placebo (media del número de hospitalizaciones por 100 años-paciente: 21 y 19 frente a 40 en el grupo placebo; p = 0,019 y p = 0,007, respectivamente). El número de intervenciones quirúrgicas relacionadas con colitis ulcerosa fue también inferior en los grupos de tratamiento de 5 y 10 mg/kg de infliximab que en el grupo placebo (media del número de intervenciones quirúrgicas por 100 años-paciente: 22 y 19 frente a 34; p = 0,145 y p = 0,022, respectivamente).

El porcentaje de pacientes a los que se les practicó colectomía en cualquier momento dentro de las 54 semanas después de la primera perfusión de la medicación, se recopiló y se combinó para los ensayos ACT 1 y ACT 2 y sus extensiones. El número de pacientes a los que se les practice colectomía fue inferior en el grupo de 5 mg/kg de infliximab (28/242 u 11,6 % [N.S.]) y en el grupo de 10 mg/kg de infliximab (18/242 o 7,4 % [p = 0,011]) que en el grupo placebo (36/244; 14,8 %).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

La reducción de la incidencia de colectomía también se evaluó en otro ensayo aleatorizado, doble ciego (C0168Y06) en pacientes hospitalizados (n = 45) con colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, que no habían mostrado respuesta a los corticosteroides intravenosos y que por lo tanto presentaban mayor riesgo de colectomía. Se practicaron significativamente menos colectomías dentro de los 3 meses de la perfusión en los pacientes del ensayo que recibieron una dosis única de 5 mg/kg de infliximab en comparación con los pacientes que recibieron placebo (29,2 % frente a 66,7 % respectivamente, p = 0,017). En ACT 1 y ACT 2, infliximab mejoró la calidad de vida, confirmada por una mejoría estadísticamente significativa tanto en el cuestionario específico de la enfermedad, IBDQ, como en el cuestionario genérico abreviado de 36 preguntas, SF-36.

### *Formulación subcutánea*

La eficacia de infliximab subcutáneo en pacientes con colitis ulcerosa activa se evaluó en la parte 2 de un estudio de fase I abierto, aleatorizado y con grupos paralelos. Para conocer los detalles del estudio, ver sección 5.1 sobre la enfermedad de Crohn, formulación subcutánea.

En los pacientes con colitis ulcerosa activa, los resultados descriptivos de la eficacia después de la formulación subcutánea de Remsima 120 mg fueron por lo general comparables a la formulación intravenosa de Remsima 5 mg/kg en términos de respuesta clínica (definida como un descenso desde el inicio en la puntuación total de Mayo de al menos 3 puntos y al menos el 30 % o un descenso desde el inicio en la puntuación parcial de Mayo de al menos 2 puntos, con un descenso correspondiente desde el inicio en la subpuntuación de hemorragia rectal de al menos 1 punto o una subpuntuación absoluta de hemorragia rectal de 0 o 1), remisión clínica (definida como una puntuación total de Mayo  $\leq 2$  puntos sin subpuntuaciones individuales superiores a 1 punto o puntuación parcial de Mayo  $\leq 1$  punto) y cicatrización de la mucosa (definida como una subpuntuación endoscópica absoluta de 0 o 1 en el sistema de puntuación de Mayo).

### *Espondilitis anquilosante en adultos*

#### *Formulación intravenosa*

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

En el primer ensayo (P01522), con una fase doble ciego de 3 meses, 70 pacientes recibieron, ya fuera 5 mg/kg de infliximab o placebo, a las semanas 0, 2, 6 (35 pacientes en cada grupo). A la semana 12, los pacientes con placebo cambiaron al infliximab 5 mg/kg cada 6 semanas hasta la semana 54.

Después del primer año del ensayo, 53 pacientes continuaron en una extensión de tipo abierto hasta la semana 102.



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

En el segundo ensayo clínico (ASSERT), 279 pacientes se aleatorizaron para recibir, ya fuera placebo (Grupo 1, n = 78) o 5 mg/kg de infliximab (Grupo 2, n = 201) a las 0, 2 y 6 semanas y cada 6 semanas hasta la semana 24. Posteriormente, todos los pacientes continuaron con infliximab cada 6 semanas hasta la semana 96. El Grupo 1 recibió 5 mg/kg de infliximab. En el Grupo 2, a partir de la perfusión de la semana 36, los pacientes que tenían un BASDAI  $\geq 3$  en 2 visitas consecutivas, recibieron

7,5 mg/kg de infliximab cada 6 semanas hasta la semana 96.

En ASSERT, se observó mejoría en los signos y síntomas ya en la semana 2. A la semana 24, el número de respondedores con evaluación de espondilitis anquilosante (ASAS) 20 fue 15/78 (19 %) en el grupo placebo, y 123/201 (61 %) en el grupo de 5 mg/kg de infliximab ( $p < 0,001$ ). 95 pacientes del grupo 2 continuaron con 5 mg/kg cada 6 semanas. A las 102 semanas todavía estaban en tratamiento con infliximab 80 pacientes, y entre ellos, 71 (89 %) eran respondedores con ASAS 20.

En P01522, también se observó mejoría en los signos y síntomas en la semana 2. A la semana 12, el número de respondedores con BASDAI 50 fue 3/35 (9 %) en el grupo placebo, y 20/35 (57 %) en el grupo de 5 mg/kg ( $p < 0,01$ ). 53 pacientes continuaron con 5 mg/kg cada 6 semanas. A las 102 semanas, 49 pacientes todavía estaban en tratamiento con infliximab, y entre ellos, 30 (61 %) eran respondedores con BASDAI 50.

En ambos ensayos, también mejoraron significativamente la función física y la calidad de vida medida con el Índice Funcional de la Enfermedad Espondilitis Anquilosante de Bath (BASFI) y la puntuación del componente físico del cuestionario SF-36.

### Artritis psoriásica en adultos

#### *Formulación intravenosa*

La eficacia y seguridad de la formulación intravenosa de infliximab se evaluó en dos ensayos multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con artritis psoriásica activa.

En el primer ensayo clínico (IMPACT), se estudió la eficacia y seguridad de infliximab en 104 pacientes con artritis psoriásica poliarticular activa. Durante la fase doble ciego de 16 semanas, los pacientes recibieron, ya fuera 5 mg/kg de infliximab o placebo a las semanas 0, 2, 6 y 14 (52 pacientes en cada grupo). Al iniciarla semana 16, los pacientes con placebo cambiaron a infliximab y todos los pacientes posteriormente recibieron 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas hasta la semana 46. Después el primer año del ensayo, 78 pacientes continuaron hasta la semana 98 en una ampliación del estudio de diseño abierto.

En el segundo ensayo clínico (IMPACT 2), se estudió la eficacia y seguridad de infliximab en 200 pacientes con artritis psoriásica activa ( $\geq 5$  articulaciones hinchadas y  $\geq 5$  articulaciones adoloridas). El cuarenta y seis por ciento de los pacientes continuaron con dosis estables de metotrexato ( $\leq 25$  mg/semana). Durante la fase doble ciego de 24 semanas, los pacientes recibieron, ya fuera 5 mg/kg de infliximab o placebo, a las semanas 0, 2, 6, 14 y 22 (100 pacientes en cada grupo). A la semana 16, cambiaron a una dosis de inducción con infliximab (rescate precoz) 47 pacientes en tratamiento con placebo con  $< 10$  % de mejoría en el recuento de articulaciones hinchadas y adoloridas desde el inicio.



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

En IMPACT e IMPACT 2 se observaron respuestas clínicas ya en la semana 2 y se mantuvieron hasta la semana 98 y semana 54, respectivamente. Se ha demostrado eficacia con o sin el uso concomitante de metotrexato. Se observaron disminuciones en los parámetros de actividad periférica característicos de la artritis psoriásica (como número de articulaciones hinchadas, número de articulaciones dolorosas/adoloridas, dactilitis y presencia de entesopatía) en los pacientes tratados con infliximab.

En IMPACT 2 se evaluaron los cambios radiográficos. Se hicieron radiografías de manos y pies en la evaluación basal, semanas 24 y 54. El tratamiento con infliximab redujo la tasa de progresión del daño articular periférico en comparación con el tratamiento con placebo según la variable principal a la semana 24, medida por el cambio en el índice modificado total Van der Heijde-Sharp (vdH-S) desde la evaluación basal (la media del índice  $\pm$  desviación estándar fue  $0,82 \pm 2,62$  en el grupo con placebo en comparación con  $-0,70 \pm 2,53$  en el grupo con infliximab;  $p < 0,001$ ). En el grupo con infliximab, la media del cambio en el índice modificado total vdH-S permaneció por debajo de 0 a la semana 54.

Los pacientes tratados con infliximab demostraron mejoría significativa en la función física evaluada por el HAQ. En IMPACT 2 también se demostraron mejorías significativas en la calidad de vida relacionada con la salud, medida por las puntuaciones del componente físico y mental, SF - 36.

### Psoriasis en adultos

#### *Formulación intravenosa*

La eficacia de la formulación intravenosa de infliximab se evaluó en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados y doble ciego: SPIRIT y EXPRESS. Los pacientes en ambos ensayos tenían psoriasis en placas (Área de Superficie Corporal [BSA]  $\geq 10$  % y la puntuación en el Índice de Gravedad y Área de la Psoriasis [PASI]  $\geq 12$ ). La variable principal de valoración en ambos ensayos fue el porcentaje de pacientes que alcanzó una mejoría en el PASI  $\geq 75$  % desde el inicio hasta la semana 10.

SPIRIT evaluó la eficacia del tratamiento de inducción con infliximab en 249 pacientes con psoriasis en placas que habían recibido previamente PUVA o tratamiento sistémico. Los pacientes recibieron perfusiones, ya fuera de 3 o 5 mg/kg de infliximab o de placebo en las semanas 0, 2 y 6. Los pacientes con una puntuación PGA (Physician's Global Assessment = Evaluación Global del Médico)  $\geq 3$  se pudieron elegir para recibir otra perfusión del mismo tratamiento en la semana 26.

En SPIRIT, el porcentaje de pacientes que alcanzó un PASI 75 en la semana 10 fue del 71,7 % en el grupo de 3 mg/kg de infliximab, del 87,9 % en el grupo de 5 mg/kg de infliximab, y del 5,9 % en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ). En la semana 26, veinte semanas después de la última dosis de inducción, el 30 % de los pacientes en el grupo de 5 mg/kg y el 13,8 % de los pacientes en el grupo de 3 mg/kg presentaron respuesta con un PASI 75. Entre las semanas 6 y 26, los síntomas de psoriasis regresaron gradualmente, con una mediana del tiempo hasta la recaída de la enfermedad de  $> 20$  semanas. No se observó rebote.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

EXPRESS evaluó la eficacia del tratamiento de inducción y de mantenimiento de infliximab en 378 pacientes con psoriasis en placas. Los pacientes recibieron perfusiones de 5 mg/kg de infliximab o placebo en las semanas 0, 2 y 6 seguidas de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas hasta la semana 22 en el grupo placebo y hasta la semana 46 en el grupo de infliximab. En la semana 24, el grupo placebo se pasó al tratamiento de inducción con infliximab (5 mg/kg) seguido del tratamiento de mantenimiento con infliximab (5 mg/kg). La psoriasis de las uñas se evaluó utilizando el Índice de Gravedad de Psoriasis Ungueal (NAPSI). El 71,4 % de los pacientes había recibido tratamiento previ o con PUVA, metotrexato, ciclosporina, o acitretina, aunque no eran necesariamente resistentes al tratamiento. Los resultados principales se presentan en la Tabla 12. En los pacientes tratados con infliximab, se evidenciaron respuestas PASI 50 significativas en la primera visita (semana 2) y respuestas en el PASI 75 en la segunda visita (semana 6). La eficacia fue similar en el subgrupo de pacientes que habían sido expuestos a tratamientos sistémicos previos en comparación con la población total del ensayo.

**Tabla 12**  
**Resumen de respuesta en el PASI, respuesta en la PGA y porcentaje de pacientes con todas las uñas sin lesiones a las semanas 10, 24 y 50. EXPRESS**

|  | Placebo → Infliximab<br>5 mg/kg<br>(en la semana 24) | Infliximab<br>5 mg/kg      |
|--|--|----------------------------|
| <b>Semana 10</b>                           |  |                            |
| N  | 77   | 301                        |
| ≥90 % de mejoría                           | 1 (1,3 %)  | 172 (57,1 %) <sup>a</sup>  |
| ≥75 % de mejoría                           | 2 (2,6 %)  | 242 (80,4 %) <sup>a</sup>  |
| ≥50 % de mejoría                           | 6 (7,8 %)  | 274 (91,0 %)               |
| PGA sin lesión (0) o mínima (1)            | 3 (3,9 %)  | 242 (82,9 %) <sup>ab</sup> |
| PGA sin lesión (0), mínima (1), o leve (2) | 14 (18,2 %)  | 275 (94,2 %) <sup>ab</sup> |
| <b>Semana 24</b>                           |  |                            |
| N  | 77   | 276                        |
| ≥90 % de mejoría                           | 1 (1,3 %)  | 161 (58,3 %) <sup>a</sup>  |
| ≥75 % de mejoría                           | 3 (3,9 %)  | 227 (82,2 %) <sup>a</sup>  |
| ≥50 % de mejoría                           | 5 (6,5 %)  | 248 (89,9 %)               |
| PGA sin lesión (0) o mínima (1)            | 2 (2,6 %)  | 203 (73,6 %) <sup>a</sup>  |
| PGA sin lesión (0), mínima (1), o leve (2) | 15 (19,5 %)  | 246 (89,1 %) <sup>a</sup>  |
| <b>Semana 50</b>                           |  |                            |
| N  | 68   | 281                        |
| ≥90 % de mejoría                           | 34 (50,0 %)  | 127 (45,2 %)               |
| ≥75 % de mejoría                           | 52 (76,5 %)  | 170 (60,5 %)               |
| ≥50 % de mejoría                           | 61 (89,7 %)  | 193 (68,7 %)               |
| PGA sin lesión (0) o mínima (1)            | 46 (67,6 %)  | 149 (53,0 %)               |
| PGA sin lesión (0), mínima (1), o leve (2) | 59 (86,8 %)  | 189 (67,3 %)               |

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

### Todas las uñas sin lesiones<sup>c</sup>

|           |                |                              |
|-----------|----------------|------------------------------|
| Semana 10 | 1/65 (1,5 %)   | 16/235 (6,8 %)               |
| Semana 24 | 3/65 (4,6 %)   | 58/223 (26,0 %) <sup>a</sup> |
| Semana 50 | 27/64 (42,2 %) | 92/226 (40,7 %)              |

a  $p < 0,001$ , para cada grupo de tratamiento con infliximab frente a control.

b  $n = 292$ .

c El análisis se basó en pacientes con psoriasis de las uñas en la visita basal (81,8 % de los pacientes). Las puntuaciones medias en el NAPSÍ al inicio fueron 4,6 y 4,3 en el grupo de infliximab y de placebo.

Se demostraron mejorías significativas respecto a la visita basal en DLQI ( $p < 0,001$ ) y en las puntuaciones del componente físico y mental del cuestionario SF 36 ( $p < 0,001$  para la comparación de cada componente).

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene infliximab en todos los grupos de la población pediátrica en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, psoriasis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción y distribución

Las inyecciones subcutáneas únicas de 120, 180 y 240 mg de infliximab produjeron aproximadamente aumentos proporcionales a la dosis en la concentración sérica máxima (C<sub>max</sub>) y en el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC). El volumen aparente de distribución durante la fase terminal (media de 7,3 a 8,8 litros) no fue dependiente de la dosis administrada.

Después de dosis únicas de 120, 180 y 240 mg de infliximab subcutáneo administrado a sujetos sanos, los valores medios de C<sub>max</sub> fueron 10,0, 15,1 y 23,1  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente, y para todas las dosis infliximab se podría detectar en el suero durante al menos 12 semanas a partir de ese momento.

La biodisponibilidad de infliximab subcutáneo, estimada en un modelo FC poblacional, fue del 58 % (IC del 95 %: 54 % - 62 %).

Después de la administración de infliximab 120 mg por vía subcutánea cada 2 semanas (desde la Semana 6 después de 2 dosis de infliximab intravenoso en las Semanas 0 y 2) a pacientes con artritis reumatoide activa que fueron tratados de manera concomitante con MTX, la mediana del nivel de (CV%) C<sub>mínima</sub> en la Semana 22 (estado estacionario) fue 12,8  $\mu\text{g/mL}$  (80,1 %).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

Después de la administración de infliximab 120 mg por vía subcutánea cada 2 semanas (desde la Semana 6 después de 2 dosis de infliximab intravenoso en las Semanas 0 y 2) a pacientes con enfermedad de Crohn activa y colitis ulcerosa activa, la mediana del nivel de (CV%) C<sub>mínima</sub> en la Semana 22 (estado estacionario) fue 20,1 µg/mL (48,9 %).

Basándose en los resultados FC de los estudios clínicos en pacientes con artritis reumatoide activa, enfermedad de Crohn activa y colitis ulcerosa activa y el modelado FC poblacional, los niveles de la C<sub>mínima</sub> en estado estacionario serían superiores después de la administración de la formulación subcutánea de infliximab 120 mg cada 2 semanas que con la administración de la formulación intravenosa de infliximab 5 mg/kg cada 8 semanas.

### Eliminación

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.

En estudios realizados en sujetos sanos, el aclaramiento medio aparente ( $\pm$  DE) de Remsima 120 mg administrado por vía subcutánea fue de  $19,3 \pm 6,9$  mL/h.

En los pacientes con AR, el aclaramiento medio aparente ( $\pm$  DE) de Remsima 120 mg por vía subcutánea en estado estacionario fue  $18,8 \pm 8,3$  mL/h. En los pacientes con enfermedad de Crohn activa y colitis ulcerosa activa, la media de la eliminación aparente ( $\pm$  DE) de Remsima 120 mg por vía subcutánea en estado estacionario fue de  $16,1 \pm 6,9$  mL/h.

La mediana de la vida media de eliminación osciló entre 11,3 días y 13,7 días para 120, 180 y 240 mg de infliximab subcutáneo administrado a sujetos sanos.

### Poblaciones especiales

#### Personas de edad avanzada

No se ha estudiado la farmacocinética de infliximab inyectado por vía subcutánea en pacientes de edad avanzada.

#### Población pediátrica

No se recomienda la administración subcutánea de Remsima para uso pediátrico y no se dispone de datos sobre el uso de Remsima administrado por vía subcutánea en la población pediátrica.

#### Disfunción hepática y renal

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Infliximab no tiene reacciones cruzadas con  $TNF_{\alpha}$  en especies distintas a la humana y chimpancés. 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, utilizando el mismo anticuerpo análogo frente al  $TNF_{\alpha}$  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  $TNF_{\alpha}$  demostraron que no había incremento en tumores cuando fueron estimulados con iniciadores y/o estimuladores tumorales conocidos.

La administración subcutánea de Remsima a conejos blancos de Nueva Zelanda se toleró bien a la concentración real que se iba a usar en humanos.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes Según lo aprobado en el registro sanitario

### 6.2 Incompatibilidades

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

### 6.3 Periodo de validez

~~36~~ 3 meses

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

~~X~~ meses

Conservar en nevera (entre 2°C – 8°C).

No congelar. Conservar el medicamento en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Según lo aprobado en el registro sanitario

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE 120 mg/1mL

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

### 6.6 Remsima 120 mg solución inyectable en jeringa precargada

#### Según lo aprobado en el registro sanitario

Remsima 120 mg solución inyectable de un solo uso en jeringa precargada

Envases de:

**X** jeringa precargada (1 mL solución estéril) con **X** toallitas impregnadas en alcohol.

Remsima 120 mg solución inyectable en jeringa precargada con protector de la aguja automática  
Remsima 120 mg solución inyectable de un solo uso en jeringa precargada con una protector de la aguja automática.

Envases de:

**X** jeringa precargada con protector automático de aguja (1 mL solución estéril) con **X** toallitas impregnadas en alcohol.

#### Remsima 120 mg solución inyectable en pluma precargada

Remsima 120 mg solución inyectable en pluma precargada de un solo uso.

Envases de:

- **X** pluma precargada (1 mL solución estéril) con **X** toallitas impregnadas en alcohol.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.7 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Remsima es una solución de transparente a opalescente, de incolora a marrón pálido. No usar si la solución está turbia, decolorada o contiene partículas visibles.

Después de su uso, colocar la jeringa precargada/jeringa precargada con protector de la aguja automática para la aguja/pluma precargada en un contenedor de objetos punzantes y desechar el dispositivo de acuerdo con los requisitos locales. No recicle el dispositivo de inyección. Mantener en todo momento este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.