

AVSOLA®  
INFLIXIMAB

Polvo para solución concentrada para infusión  
Frasco ampolla 100 mg  
Vía intravenosa

Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Infliximab	100 mg
Fosfato sódico monobásico monohidrato	2,2 mg
Fosfato sódico dibásico anhidro	4,9 mg
Polisorbato 80	0,5 mg
Sacarosa	500 mg

Tras la reconstitución con 10 mL de agua estéril para inyección, el pH resultante es de aproximadamente 7,2. Cada frasco ampolla contiene 100 mg de infliximab para un volumen de reconstitución final de 10 mL.

Producto de origen biotecnológico

Infliximab, el ingrediente activo de AVSOLA, es un anticuerpo monoclonal IgG1 $\kappa$  quimérico (compuesto por regiones constantes humanas y murinas variables) específico dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa humano (TNF $\alpha$ ). Tiene un peso molecular de aproximadamente 149,1 kilodaltons. Infliximab es producido en una línea celular recombinante de ovario de hámster chino (CHO) cultivada por infusión continua y es purificado por una serie de pasos que incluyen medidas para inactivar y retirar los virus.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Artritis reumatoidea

AVSOLA, en combinación con metotrexato, está indicado para reducir signos y síntomas en pacientes adultos con artritis reumatoidea activa de moderada a severa, ya que inhibe la progresión del daño estructural y mejora la función física.

Espondilitis anquilosante

AVSOLA está indicado para reducir signos y síntomas en pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa.

Artritis psoriásica

AVSOLA está indicado para reducir signos y síntomas de la artritis activa en pacientes adultos con artritis psoriásica, ya que inhibe la progresión del daño estructural y mejora la función física.

### Enfermedad de Crohn

AVSOLA está indicado para reducir signos y síntomas y para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada a severa que no han tenido una respuesta adecuada al tratamiento convencional. AVSOLA está indicado para reducir el número de fístulas enterocutáneas y rectovaginales y para mantener el cierre de las fístulas en pacientes adultos con enfermedad de Crohn fistulizante.

### Enfermedad de Crohn pediátrica

AVSOLA está indicado para reducir signos y síntomas y para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 a 17 años con enfermedad de Crohn activa moderada a severa que no han tenido una respuesta adecuada al tratamiento convencional.

### Colitis ulcerosa

AVSOLA está indicado para reducir signos y síntomas, produciendo y manteniendo la remisión clínica y la cicatrización de la mucosa, y eliminando el uso de corticosteroides en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a severa que no han tenido una respuesta adecuada al tratamiento convencional.

### Colitis ulcerosa pediátrica

AVSOLA está indicado para reducir los signos y los síntomas y para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 a 17 años con colitis ulcerosa activa de moderada a severa que no han tenido una respuesta adecuada al tratamiento convencional.

### Psoriasis en placas

AVSOLA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas crónica severa (es decir, extensa y/o incapacitante) que son candidatos para la terapia sistémica y cuando otras terapias sistémicas resultan clínicamente menos adecuadas. AVSOLA sólo debe ser administrado en pacientes estrechamente monitoreados que realizarán visitas de seguimiento regulares con un médico [ver Advertencias y Precauciones].

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

Se han observado concentraciones elevadas de TNF $\alpha$  en tejidos y fluidos de pacientes con artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis en placas. En la artritis reumatoidea, el tratamiento con infliximab redujo la infiltración de las células inflamatorias en áreas inflamadas de la articulación así como la expresión de la adhesión celular mediada por moléculas [E-selectina, molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM1) y molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1)], quimioatracción [IL-8 y la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1)] y la degradación de los tejidos [metaloproteinasa de matriz (MMP) 1 y 3]. En la enfermedad de Crohn, el tratamiento con infliximab redujo la infiltración de las células inflamatorias y la producción de TNF $\alpha$  en áreas inflamadas del intestino, y redujo la proporción de las células mononucleares de la lámina propia capaces de expresar TNF $\alpha$  e interferón. Luego del tratamiento con infliximab, los pacientes con artritis reumatoidea o enfermedad de Crohn presentaron disminución de los niveles de IL-6 en suero y Proteína C reactiva (CRP) en comparación con el nivel basal. Los linfocitos de sangre periférica de pacientes tratados con infliximab no mostraron una disminución significativa en el número ni en las respuestas proliferativas a la estimulación mitogénica in vitro cuando se los comparó con las células de pacientes no tratados. En la artritis psoriásica, el tratamiento con

infiximab produjo una reducción en el número de células T y vasos sanguíneos en el líquido sinovial y en las lesiones de la piel psoriásica, así como una reducción de macrófagos en el líquido sinovial. En la psoriasis en placas, el tratamiento con fármacos con infiximab puede reducir el grosor epidérmico y la infiltración de células inflamatorias. Se desconoce la relación entre estas actividades farmacodinámicas y los mecanismos a través de los cuales los fármacos con infiximab ejercen sus efectos clínicos.

#### Mecanismo de acción

Los fármacos con infiximab neutralizan la actividad biológica de TNF $\alpha$  uniéndose con alta afinidad a la forma soluble y a la forma transmembrana de TNF $\alpha$  e inhiben la unión de TNF $\alpha$  con sus receptores. Los fármacos con infiximab no neutralizan a TNF $\beta$  (linfotóxina- $\alpha$ ), una citocina relacionada que utiliza los mismos receptores que TNF $\alpha$ . Las actividades biológicas atribuidas a TNF $\alpha$  incluyen: inducción de citoquinas proinflamatorias como las interleuquinas (IL) 1 y 6, aumento de la migración leucocitaria a través del incremento de la permeabilidad de las capas endoteliales y la expresión de las moléculas de adhesión por células endoteliales y leucocitos, la activación de la actividad funcional de los neutrófilos y los eosinófilos, la inducción de reactantes de fase aguda y otras proteínas hepáticas, así como las enzimas que degradan los tejidos producidas por sinoviocitos y/o condrocitos. Las células que expresan TNF $\alpha$  transmembrana unidas por infiximab pueden ser lisadas in vitro o in vivo. Fármacos con infiximab inhiben la actividad funcional de TNF $\alpha$  en una gran variedad de bioensayos in vitro que utilizan fibroblastos humanos, células endoteliales, neutrófilos, linfocitos B y T y células epiteliales. Se desconoce la relación de estos marcadores de respuesta biológica con los mecanismos a través de los cuales infiximab ejerce sus efectos clínicos. Los anticuerpos anti-TNF $\alpha$  reducen la actividad de la enfermedad en el modelo de colitis en mono tití cabeza blanca, y disminuyen la sinovitis y las erosiones de las articulaciones en un modelo murino de artritis inducida por colágeno. Fármacos con infiximab previenen la enfermedad en ratones transgénicos que desarrollan poliartrosis como resultado de la expresión constitutiva de TNF $\alpha$  humana y, cuando se administran después de la aparición de la enfermedad, permiten que las articulaciones erosionadas se curen.

#### Propiedades farmacocinéticas

En los adultos, las infusiones intravenosas (IV) únicas de 3 mg/kg a 20 mg/kg de infiximab mostraron una relación lineal entre la dosis administrada y la concentración máxima en suero. El volumen de distribución en estado estable fue independiente de la dosis e indicó que infiximab se distribuyó principalmente dentro del compartimento vascular. Los resultados farmacocinéticos de las dosis únicas de 3 mg/kg a 10 mg/kg en la artritis reumatoidea, 5 mg/kg en la enfermedad de Crohn, y 3 mg/kg a 5 mg/kg en la psoriasis en placas indican que la mediana de la vida media terminal de infiximab es de 7,7 a 9,5 días.

Luego de una dosis inicial de infiximab, las infusiones repetidas a las 2 y 6 semanas produjeron perfiles de concentración-tiempo predecibles después de cada tratamiento. No se produjo acumulación sistémica de infiximab con el tratamiento repetido continuo de 3 mg/kg o 10 mg/kg a intervalos de 4 u 8 semanas. El desarrollo de anticuerpos de infiximab aumentó el clearance de infiximab. A las 8 semanas después de una dosis de mantenimiento de 3 mg/kg a 10 mg/kg de infiximab, la mediana de las concentraciones séricas de infiximab oscilaron entre aproximadamente 0,5 mcg/mL y 6 mcg/mL; no obstante, las concentraciones de infiximab no fueron detectables (< 0,1 mcg/mL) en pacientes que dieron positivo para los anticuerpos de infiximab. No se observaron diferencias significativas en el clearance ni en el volumen de distribución en subgrupos de pacientes definidos por edad, peso o género. Se desconoce si hay diferencias en el clearance o en el volumen de distribución en pacientes con deterioro marcado de la función hepática o renal.

Las características farmacocinéticas de infliximab (incluidas la concentración máxima y la mínima y la vida media terminal) fueron similares en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) y pacientes adultos con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa luego de la administración de 5 mg/kg infliximab.

El análisis farmacocinético de la población mostró que en los niños con artritis idiopática juvenil (AIJ) con un peso corporal de hasta 35 kg que recibieron 6 mg/kg de infliximab y los niños con AIJ con un peso corporal mayor a 35 kg hasta el peso corporal adulto que recibieron 3 mg/kg de infliximab, el área bajo la curva de concentración en estado estacionario ( $AUC_{ss}$ ) fue similar a la que se observó en los adultos que recibieron 3 mg/kg de infliximab.

La farmacocinética de AVSOLA es similar a la de Remicade (infliximab).

#### Datos de eficacia para AVSOLA

##### Estudio comparativo entre AVSOLA e infliximab (Estudio 20140111):

El estudio 20140111 es un estudio randomizado, doble ciego, con control activo en pacientes adultos con artritis reumatoidea moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada al metotrexato (MTX). El estudio fue diseñado para comparar la eficacia, la seguridad, la inmunogenicidad y la farmacocinética de AVSOLA con infliximab.

Los sujetos elegibles tenían un diagnóstico de artritis reumatoidea activa de al menos 3 meses, definido como al menos 6 articulaciones inflamadas y 6 articulaciones dolorosas a la palpación y una tasa elevada de eritrosedimentación [ESR ( $\geq 28$  mm/h)] o Proteína C reactiva en suero [CRP ( $> 1,0$  mg/dL)] al ingresar en el estudio. Los sujetos elegibles también tenían un factor reumatoideo positivo y/o anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados en la selección, habían tomado MTX durante  $\geq 12$  semanas consecutivas, y habían permanecido con una dosis estable de MTX (7,5 a 25 mg/semana) durante  $\geq 8$  semanas.

Para AVSOLA e infliximab, la edad promedio fue de 55 y 54,8 años, respectivamente, 76,7% y 79,9% eran mujeres, y 27,6% y 29,0% habían utilizado anteriormente productos biológicos para la artritis reumatoidea.

Un total de 558 sujetos fueron randomizados en una proporción 1:1 para recibir 3 mg/kg de dosis IV ya sea de AVSOLA o de infliximab el día 1, en las semanas 2 y 6, y cada 8 semanas posteriormente hasta la Semana 22. En la Semana 22, los sujetos inicialmente randomizados para recibir infliximab fueron randomizados nuevamente en una proporción 1:1 ya sea para continuar recibiendo infliximab cada 8 semanas (denominados el grupo de tratamiento infliximab/infliximab) o para la transición a AVSOLA cada 8 semanas (denominados el grupo de tratamiento infliximab/AVSOLA). Los sujetos inicialmente randomizados para recibir AVSOLA continuaron recibiendo el mismo tratamiento cada 8 semanas (denominados el grupo de tratamiento AVSOLA/AVSOLA). Los sujetos continuaron en tratamiento hasta la semana 46. La transición única de infliximab a AVSOLA fue incorporada en el diseño del estudio para evaluar todo impacto potencial de dicha transición sobre la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad.

#### Resultados del estudio

El endpoint de eficacia primario fue la diferencia en la respuesta (RD) de la mejora del 20% en las mediciones básicas (ACR20) del Colegio Americano de Reumatología (ACR) evaluadas en la Semana 22 en el conjunto de análisis por intención de tratar (ITT) con la imputación de los no

respondedores (NRI) para los pacientes con una respuesta ACR20 faltante en la Semana 22. Los endpoints de eficacia secundaria fueron la RD de ACR20 en las visitas programadas distintas de la Semana 22; RD de ACR50 y ACR70, y el Puntaje de Actividad de la Enfermedad en el cambio en 28 articulaciones-proteína C reactiva (DAS28-CRP) desde el nivel basal durante todo el estudio. La equivalencia clínica para el endpoint de eficacia primario fue la evaluación comparando el CI del 90% bilateral para la RD de ACR20 en la Semana 22 entre AVSOLA e infliximab con un margen de equivalencia de (-15%, 15%).

En la Semana 22, 190 (68,1%) sujetos en el grupo de tratamiento AVSOLA y 165 (59,1%) sujetos en el grupo de tratamiento infliximab se encontraron en los criterios de respuesta de ACR20. La RD estimada de ACR20 entre AVSOLA e infliximab en la Semana 22 (Tabla 1) fue 9,37% con un CI del 90% bilateral de (2,67%, 15,96%). El CI del 90% superó levemente el límite superior del margen de equivalencia predeterminado (-15%, 15%). Se realizaron análisis adicionales adhoc de ACR20 en la Semana 22 para ajustar el impacto del desequilibrio aleatorio en los datos demográficos basales y las características de la enfermedad entre los 2 grupos de tratamiento. Luego del ajuste con respecto a las características basales, disminuyó la diferencia observada y se redujo el CI del 90% (7,18 [0,75; 13,62]), y se encuentra dentro del margen de equivalencia predeterminado.

Tabla 1. Análisis de eficacia en la Semana 22 por tratamiento (Conjunto de análisis ITT con NRI)

Estadística	AVSOLA (N = 279)	infliximab (N = 279)
Respondedor ACR20, n/N1 (%)	190/279 (68,1)	165/279 (59,1)
95% CI para respondedor ACR20	(62,63; 73,57)	(53,37; 64,91)
RD de ACR20 (%) <sup>a</sup>	9,37	
90% CI <sup>a</sup>	(2,67; 15,96)	
95% CI <sup>a</sup>	(1,39; 17,19)	
ACR20 después del ajuste basal		
RD de ACR20 (%) <sup>b</sup>	7,18	
90% CI <sup>b</sup>	(0,75; 13,62)	
95% CI <sup>b</sup>	(-0,49; 14,85)	
Cambio medio en DAS28-CRP desde el nivel basal	-2,06	-2,06
95% CI	(-2,22; -1,90)	(-2,22; -1,90)
Diferencia entre medias <sup>c</sup>	-0,01	
90% CI <sup>c</sup>	(-0,20; 0,17)	
95% CI <sup>c</sup>	(-0,24; 0,21)	
Respondedor ACR50, n/N1 (%)	120/279 (43,0)	101/279 (36,2)
95% CI para respondedor ACR50	(37,20; 48,82)	(30,56; 41,84)
RD de ACR50 (%) <sup>a</sup>	7,09	
90% CI <sup>a</sup>	(0,27; 13,83)	
95% CI <sup>a</sup>	(-1,03; 15,09)	

Respondedor ACR70, n/N1 (%)	67/279 (24,0)	55/279 (19,7)
95% CI para respondedor ACR70	(19,00; 29,03)	(15,05; 24,38)
RD de ACR70 (%) <sup>a</sup>	4,58	
90% CI <sup>a</sup>	(-1,21; 10,34)	
95% CI <sup>a</sup>	(-2,32; 11,44)	

<sup>a</sup> La diferencia en la respuesta (RD) fue calculada utilizando la estimación de Mantel-Haenszel, y los intervalos de confianza (CI) del 90% y 95% fueron estimados a través de los límites de confianza estratificados de Newcombe, con ajustes para los factores de estratificación reales.

<sup>b</sup> Las variables incluidas en el ajuste basal comprenden los 7 ajustes para las covariables basales (recuento de articulaciones sensibles, recuento de articulaciones inflamadas, Evaluación de la Salud Global del Paciente, Evaluación del Investigador de la Salud Global, Evaluación del Paciente del Dolor relacionado con la Enfermedad, HAQ-DI, CRP), además de la edad, el uso de corticosteroides orales, el uso de NSAID, las categorías de BMI de < 25, 25-30, y ≥ 30, y la dosis de metotrexato.

<sup>c</sup> La diferencia entre las medias y los CI de 90% y 95% correspondientes se basa en un modelo ANCOVA con el cambio de DAS28-CRP desde el nivel basal como la respuesta y ajustado para la medición basal de DAS28CRP y los factores de estratificación reales: región geográfica y uso biológico previo para la artritis reumatoidea.

ACR20 = mejora del 20% en las mediciones básicas del Colegio Americano de Reumatología; ACR50 = mejora del 50% en las mediciones básicas del Colegio Americano de Reumatología; ACR70 = mejora del 70% en las mediciones básicas del Colegio Americano de Reumatología; DAS28-CRP = puntaje de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones – Proteína C reactiva; ITT = intención de tratar; n = número de pacientes que cumplieron con los criterios en la visita; N1 = número de pacientes que fueron randomizados y a los que se les realizó una evaluación en la visita; NRI = imputación de no respondedores.

La respuesta ACR20 siguió la misma estructura a través de todo el estudio con superposición de CIs del 95% entre los grupos de tratamiento en todos los intervalos de tiempo, lo que indicó una eficacia similar entre los brazos de tratamiento antes y después de la transición única de infliximab a AVSOLA.

Tabla 2. Análisis de ACR20 por tratamiento y visita – durante todo el estudio (Conjunto de análisis ITT con NRI)

	Semana 2	Semana 6	Semana 14	Semana 22	Semana 30 <sup>b</sup>	Semana 34 <sup>b</sup>	Semana 38 <sup>b</sup>	Semana 46 <sup>b</sup>	Semana 50 <sup>b</sup>
RD de ACR20 (%) <sup>a</sup>	8,03	4,96	6,22	9,37	3,05	3,31	0,82	-3,74	-5,25
90% CI <sup>a</sup>	1,15; 14,81	-1,80; 11,64	-0,51; 12,87	2,67; 15,96	-5,26; 11,73	-4,61; 11,70	-7,34; 9,40	-12,27; 5,17	-13,24; 3,29
95% CI <sup>a</sup>	-0,17; 16,08	-3,08; 12,90	-1,79; 14,12	1,39; 17,19	-6,79; 13,39	-6,06; 13,33	-8,83; 11,06	-13,84; 6,88	-14,68; 4,96

<sup>a</sup> La diferencia en la respuesta (RD) fue calculada utilizando la estimación de Mantel-Haenszel, y los intervalos de confianza (CI) del 90% y 95% fueron estimados a través de los límites de confianza estratificados de Newcombe, con ajustes para los factores de estratificación reales.

<sup>b</sup> Para los resúmenes posteriores a la Semana 22, sólo se incluyeron los pacientes nuevamente randomizados. Los datos del grupo de tratamiento infliximab/AVSOLA no se incluyen en esta tabla.

ACR20 = mejora del 20% en las mediciones básicas del Colegio Americano de Reumatología; ITT = intención de tratar; NRI = imputación de no respondedores.

Durante todo el estudio, las diferencias entre las medias en el endpoint clave de eficacia secundaria de DAS28-CRP fueron mínimas en todos los intervalos de tiempo. Específicamente,

en la Semana 22 (Tabla 3), la diferencia entre los grupos de tratamiento de AVSOLA e infliximab en el cambio medio de DAS28-CRP desde el nivel basal fue -0,01 con un intervalo de confianza (CI) del 90% de (-0,20; 0,17), lo que demuestra una similitud clínica.

Tabla 3. Cambio en DAS28-CRP desde el nivel basal por tratamiento y visita – durante todo el estudio (Conjunto de análisis ITT)

Cambio en DAS28CRP desde el nivel basal diferencia entre las medias <sup>a</sup>	Semana 2	Semana 6	Semana 14	Semana 22	Semana 30 <sup>b</sup>	Semana 34 <sup>b</sup>	Semana 38 <sup>b</sup>	Semana 46 <sup>b</sup>	Semana 50 <sup>b</sup>
	-0,07	0,00	-0,04	-0,01	0,16	0,11	0,06	0,11	-0,00
90% CI <sup>a</sup>	-0,20; 0,07	-0,17; 0,16	-0,21; 0,14	-0,20; 0,17	-0,08; 0,40	-0,12; 0,35	-0,18; 0,30	-0,14; 0,37	-0,24; 0,24
95% CI <sup>a</sup>	-0,23; 0,10	-0,20; 0,20	-0,25; 0,17	-0,24; 0,21	-0,13; 0,44	-0,17; 0,40	-0,23; 0,34	-0,19; 0,42	-0,29; 0,29

<sup>a</sup> La estimación puntual y los intervalos de confianza (CI) del 90% y 95% para la diferencia entre las medias se basaron en el modelo ANCOVA (análisis de covarianza) ajustado para DAS28-CRP basal y los factores de estratificación reales.

<sup>b</sup> Para los resúmenes posteriores a la Semana 22, sólo se incluyeron los pacientes nuevamente randomizados. Los datos del grupo de tratamiento infliximab/AVSOLA no se incluyen en esta tabla. DAS28-CRP = Puntaje de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones – Proteína C reactiva; ITT = intención de tratar.

En general, los resultados estadísticos del análisis de la eficacia primaria en la Semana 22 confirmaron que AVSOLA no es inferior a infliximab pero no pudieron confirmar la no superioridad debido a que el CI predeterminado excedió ligeramente el límite superior del margen de equivalencia. Luego del ajuste por el leve desequilibrio en las características basales, la diferencia en la respuesta ACR20 en la Semana 22 se redujo y estuvo comprendida dentro del margen de equivalencia predeterminado. La totalidad de los datos de la eficacia de ACR20, ACR50, ACR70 y DAS28-CRP en todos los intervalos de tiempo respaldan una conclusión de similitud donde no hay diferencias clínicamente significativas en la eficacia entre AVSOLA e infliximab. La transición única de infliximab a AVSOLA tampoco afectó la eficacia.

#### Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial inmunogenicidad. Las diferencias en la metodología de ensayo para medir la inmunogenicidad impiden la comparación directa de las tasas de inmunogenicidad entre AVSOLA e infliximab u otros productos biológicos en los diferentes estudios. En el Estudio 20140111 se determinó la actividad de unión de los anticuerpos anti-drogas (ADA) utilizando un inmunoensayo de unión basado en electroquimioluminiscencia capaz de detectar anticuerpos de unión de pacientes a los que se les administró AVSOLA e infliximab, y se determinó la actividad neutralizante de ADA empleando un ensayo de unión a un objetivo único de AVSOLA capaz de determinar el anticuerpo neutralizante.

En el Estudio 20140111 en pacientes con artritis reumatoidea moderada a severa, la incidencia de anticuerpos contra AVSOLA fue similar a la de infliximab. Después del nivel basal (hasta la Semana 22), 149 (57,1%) sujetos en el grupo de tratamiento AVSOLA y 160 (60,6%) sujetos en

el grupo de tratamiento infliximab dieron positivo para el desarrollo de ADA de unión; los resultados fueron transitorios (es decir, los resultados negativos en el último intervalo de tiempo del sujeto analizados dentro del período de estudio) para 18 (6,9%) sujetos en el grupo de tratamiento AVSOLA y 12 (4,5%) sujetos en el grupo de tratamiento infliximab. Después del nivel basal (hasta la Semana 22), 47 (18,0%) sujetos en el grupo de tratamiento AVSOLA y 55 (20,8%) sujetos en el grupo de tratamiento infliximab dieron positivo para el desarrollo de ADA neutralizantes; los resultados fueron transitorios (es decir, los resultados negativos en el último intervalo de tiempo del sujeto, analizados dentro del período de estudio) para 5 (1,9%) sujetos en el grupo de tratamiento AVSOLA y 3 (1,1%) sujetos en el grupo de tratamiento infliximab.

Después de la Semana 22, un total de 66 (35,5%) sujetos (29 [30,2%] en el grupo de tratamiento AVSOLA/AVSOLA, 19 [42,2%] en el grupo de tratamiento infliximab/infliximab, y 18 [40,0%] en el grupo de tratamiento infliximab/AVSOLA) dieron positivo para el desarrollo de ADA de unión. Los resultados fueron transitorios (es decir, el resultado de ADA fue negativo en el último intervalo de tiempo del sujeto, analizados dentro del período de estudio) para 8 [8,3%] sujetos en el grupo de tratamiento AVSOLA/AVSOLA, 7 [15,6%] sujetos en el grupo de tratamiento infliximab/infliximab y 9 [20,0%] sujetos en el grupo de tratamiento infliximab/AVSOLA.

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del método de ensayo y pueden estar influenciados por diversos factores, que incluyen el manejo de las muestras, el momento de la recolección de muestras, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra AVSOLA con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Posología

#### Enfermedad de Crohn

La dosis recomendada de AVSOLA para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada a severa o con enfermedad de Crohn fistulizante es de 5 mg/kg administrados como régimen de inducción intravenoso a las 0, 2 y 6 semanas, seguido de un régimen de mantenimiento posterior de 5 mg/kg cada 8 semanas. Para los pacientes adultos que responden y luego pierden respuesta, se puede considerar el tratamiento con 10 mg/kg. Es improbable que los pacientes que no responden para la Semana 14 lo hagan en forma posterior con una dosis continua; por lo tanto, en estos pacientes se debe considerar la discontinuación de AVSOLA.

#### Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de AVSOLA para los pacientes pediátricos a partir de los 6 años con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa es 5 mg/kg administrados como régimen de inducción intravenoso a las 0, 2 y 6 semanas, seguido de un régimen de mantenimiento posterior de 5 mg/kg cada 8 semanas.

#### Colitis ulcerosa

Para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a severa, la dosis recomendada de AVSOLA es de 5 mg/kg administrados como régimen de inducción intravenoso a las 0, 2 y 6 semanas, seguido de un régimen de mantenimiento posterior de 5 mg/kg cada 8 semanas.



### Colitis ulcerosa pediátrica

La dosis recomendada de AVSOLA para los pacientes pediátricos a partir de los 6 años con colitis ulcerosa activa de moderada a severa es de 5 mg/kg administrados como régimen de inducción intravenoso a las 0, 2 y 6 semanas, seguido de un régimen de mantenimiento posterior de 5 mg/kg cada 8 semanas.

### Artritis reumatoidea

La dosis recomendada de AVSOLA para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa moderada a severa es de 3 mg/kg administrados como régimen de inducción intravenoso a las 0, 2 y 6 semanas, seguido de un régimen de mantenimiento posterior de 3 mg/kg cada 8 semanas. AVSOLA debe administrarse en combinación con metotrexato. Para los pacientes que presentan una respuesta incompleta, se puede considerar el ajuste de la dosis hasta 10 mg/kg o el tratamiento cada 4 semanas teniendo en cuenta que el riesgo de una infección seria aumenta con dosis mayores [ver Reacciones Adversas].

### Espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de AVSOLA para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa es de 5 mg/kg administrados como régimen de inducción intravenoso a las 0, 2 y 6 semanas, seguido de un régimen de mantenimiento posterior de 5 mg/kg cada 6 semanas.

### Artritis psoriásica

La dosis recomendada de AVSOLA para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica es de 5 mg/kg administrados como régimen de inducción intravenoso a las 0, 2 y 6 semanas, seguido de un régimen de mantenimiento posterior de 5 mg/kg cada 8 semanas. AVSOLA puede utilizarse con o sin metotrexato.

### Psoriasis en placas

La dosis recomendada de AVSOLA para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas crónica severa (es decir, extensa y/o incapacitante) es de 5 mg/kg administrados como régimen de inducción intravenoso a las 0, 2 y 6 semanas, seguido de un régimen de mantenimiento posterior de 5 mg/kg cada 8 semanas.

### Modo de administración

#### Control para evaluar la seguridad

Antes de comenzar con AVSOLA, y de manera periódica durante el tratamiento, se debe evaluar a los pacientes para detectar tuberculosis activa y se los debe analizar para detectar una infección latente [ver Advertencias y Precauciones].

#### Instrucciones para la administración con respecto a las reacciones a la infusión

Los efectos adversos durante la administración de infliximab han incluido síntomas gripales, cefalea, disnea, hipotensión, fiebre transitoria, escalofríos, síntomas gastrointestinales y erupciones cutáneas. Se puede producir anafilaxis en cualquier momento durante la infusión de AVSOLA. Aproximadamente el 20% de los pacientes en todos los ensayos clínicos de infliximab experimentaron una reacción a la infusión en comparación con el 10% de los pacientes tratados con placebo [ver Reacciones Adversas]. Antes de la infusión con AVSOLA, se puede administrar una medicación previa a criterio del médico. La medicación previa puede incluir antihistamínicos (anti-H1 +/- anti-H2), acetaminofeno y/o corticosteroides.

Durante la infusión, las reacciones a la infusión leves a moderadas pueden mejorar luego de reducir la velocidad o suspender la infusión, y luego de la resolución de la reacción, el reinicio a una velocidad de infusión más lenta y/o la administración terapéutica de antihistamínicos, acetaminofeno, y/o corticosteroides. Para los pacientes que no toleran la infusión luego de estas intervenciones, se debe discontinuar AVSOLA.

Durante o luego de la infusión, los pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad severas relacionadas con la infusión deben discontinuar el tratamiento con AVSOLA. El manejo de las reacciones severas a la infusión debe estar determinado por los signos y síntomas de la reacción. El personal adecuado y la medicación correcta deben estar disponibles para tratar la anafilaxis, si se produce.

#### Consideraciones generales e instrucciones para la preparación y la administración

AVSOLA está previsto para utilizarse bajo la guía y la supervisión de un médico. La solución para la infusión reconstituida debe ser preparada por un profesional médico capacitado empleando la técnica aséptica a través del siguiente procedimiento:

1. Calcular la dosis, el volumen total de la solución reconstituida de AVSOLA que se requiere y el número de frascos ampolla de AVSOLA que se necesitan. Cada frasco ampolla de AVSOLA contiene 100 mg del anticuerpo infliximab.
2. Reconstituir cada frasco ampolla de AVSOLA con 10 mL de Agua Estéril para Inyección utilizando una jeringa de la siguiente manera: retirar la tapa flip-top del frasco ampolla y limpiar la parte superior con un hisopo con alcohol. Insertar la aguja de la jeringa dentro del frasco ampolla a través del centro del tapón de goma y dirigir la corriente de Agua Estéril para Inyección hacia la pared vidrio del frasco ampolla. Girar suavemente rotando el frasco ampolla para disolver el polvo liofilizado. Evitar el movimiento prolongado o vigoroso. NO AGITAR. La formación de espuma sobre la solución de reconstitución no es inusual. Dejar reposar la solución reconstituida durante 5 minutos. La solución debe ser incolora a amarilla clara y opalescente, y puede desarrollar algunas partículas translúcidas ya que infliximab es una proteína. No utilizar si la torta liofilizada no se ha disuelto completamente o si hay partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas presentes.
3. Diluir el volumen total de la dosis de solución reconstituida de AVSOLA a 250 mL con Inyección de Cloruro de Sodio estéril al 0,9% retirando un volumen igual al volumen de AVSOLA reconstituido del frasco o la bolsa de 250 mL de la Inyección de Cloruro de Sodio al 0,9%. No diluir la solución reconstituida de AVSOLA con ningún otro diluyente. Agregar lentamente el volumen total de la solución reconstituida de AVSOLA al frasco o a la bolsa de infusión de 250 mL. Mezclar suavemente. La concentración de la infusión resultante debe oscilar entre 0,4 mg/mL y 4 mg/mL.
4. La infusión de AVSOLA debe comenzar dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. La infusión debe administrarse durante un período no inferior a 2 horas y se debe emplear un equipo de infusión con un filtro en línea, estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño del poro 1,2  $\mu$ m o menor). Los frascos ampolla no contienen conservantes antibacterianos. Por lo tanto, no se debe almacenar para reutilizar ninguna porción no utilizada de la solución para infusión.
5. No se han realizado estudios de compatibilidad bioquímica-física para evaluar la administración concomitante de AVSOLA con otros agentes. AVSOLA no debe infundirse en forma concomitante en la misma línea intravenosa con otros agentes.
6. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente antes y después de la reconstitución para verificar que no haya material particulado ni decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Si se observan partículas visiblemente opacas, decoloración u otras partículas extrañas, no se debe utilizar la solución.

## CONTRAINDICACIONES

No se debe administrar AVSOLA en dosis > 5 mg/kg a los pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a severa. En un estudio randomizado que evaluó infliximab en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a severa (Clase Funcional III/IV de New York Heart Association [NYHA]), el tratamiento con infliximab a 10 mg/kg fue asociado con un aumento en la incidencia de muerte y hospitalización debido al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca [ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas].

No debe volver a administrarse AVSOLA a los pacientes que han experimentado una reacción de hipersensibilidad severa a fármacos con infliximab. Además, no debe administrarse AVSOLA a los pacientes con hipersensibilidad conocida a los componentes inactivos del producto o a las proteínas murinas.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Infecciones serias

Los pacientes tratados con infliximab presentan mayor riesgo de desarrollar infecciones serias que comprometan diferentes órganos y tejidos que puedan llevar a la hospitalización o a la muerte.

Se han reportado infecciones oportunistas causadas por organismos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales o parasitarios, que incluyen aspergillosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, criptococcosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis, salmonelosis y tuberculosis con bloqueadores de TNF. A menudo los pacientes se han presentado con enfermedad diseminada en vez que localizada.

No debe iniciarse el tratamiento con AVSOLA en pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas clínicamente importantes. Los pacientes mayores de 65 años de edad, los pacientes con enfermedades comórbidas y/o los pacientes que reciben inmunosupresores concomitantes como corticosteroides o metotrexato pueden presentar un riesgo mayor de infección. Deben considerarse los riesgos y beneficios del tratamiento antes de comenzar con la terapia en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente;
- que han sido expuestos a tuberculosis;
- con antecedentes de una infección oportunista;
- que han vivido en áreas de tuberculosis endémica o micosis endémicas, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, o que han viajado a estas áreas; o
- con enfermedades subyacentes que pueden predisponerlos a sufrir una infección.

### Tuberculosis

Se han observado casos de reactivación de la tuberculosis o nuevas infecciones por tuberculosis en pacientes que recibieron infliximab, incluidos los pacientes que han recibido tratamiento previo para la tuberculosis latente o activa. También se han producido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con infliximab durante el tratamiento para la tuberculosis latente.

Los pacientes deben ser evaluados para detectar factores de riesgo de tuberculosis y se los debe analizar para detectar una infección latente antes de comenzar con AVSOLA y de manera

periódica durante el tratamiento. El tratamiento de la infección latente por tuberculosis antes del tratamiento con los agentes bloqueadores de TNF ha demostrado que reduce el riesgo de reactivación de la tuberculosis durante el tratamiento. La induración de 5 mm o más con las pruebas cutáneas de la tuberculina debe considerarse un resultado de prueba positivo cuando se analice si se necesita el tratamiento para la tuberculosis latente antes de comenzar con AVSOLA, incluso para los pacientes previamente vacunados con Bacille Calmette-Guérin (BCG).

La terapia antituberculosis debe ser considerada antes del inicio de AVSOLA para los pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un tratamiento adecuado, y para los pacientes con una prueba negativa de tuberculosis latente pero que presentan factores de riesgo para la infección de tuberculosis. Se recomienda la consulta con un médico con conocimiento experto en el tratamiento de tuberculosis para colaborar en la decisión de si es adecuado iniciar la terapia antituberculosis para un paciente determinado.

La tuberculosis debe considerarse seriamente en pacientes que desarrollan una nueva infección durante el tratamiento con AVSOLA, especialmente en pacientes que han viajado previa o recientemente a países con un alto predominio de tuberculosis, o que han estado en contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

#### Monitoreo

Se debe monitorear a los pacientes para detectar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con AVSOLA, incluido el desarrollo de tuberculosis en pacientes que dieron negativo en el análisis de la infección de tuberculosis latente antes de comenzar con el tratamiento. Las pruebas para la infección de tuberculosis latente pueden dar un falso negativo durante el tratamiento con AVSOLA.

Se debe discontinuar AVSOLA si un paciente desarrolla una infección seria o sepsis. Un paciente que desarrolle una infección nueva durante el tratamiento con AVSOLA debe ser monitoreado de cerca, sometido a un estudio diagnóstico rápido y completo, adecuado para un paciente inmunocomprometido y debe iniciar un tratamiento antimicrobiano apropiado.

#### Infecciones fúngicas invasivas

Para los pacientes que viven en regiones donde las micosis son endémicas o que viajan a ellas, debe haber sospecha de infección fúngica invasiva si desarrollan una enfermedad sistémica seria. Se debe considerar el tratamiento antifúngico empírico adecuado mientras se realiza un estudio diagnóstico. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para la histoplasmosis pueden dar un resultado negativo en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar el tratamiento antifúngico empírico en estos pacientes debe ser consultada con un médico con conocimiento experto en el diagnóstico y el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas y debe tener en cuenta tanto el riesgo de infección fúngica severa como los riesgos del tratamiento antifúngico.

#### Neoplasias

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con agentes bloqueadores de TNF (inicio del tratamiento  $\leq$  18 años de edad), incluido infliximab. Aproximadamente la mitad de estos casos fueron linfomas, incluidos linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. Los otros casos representaron una variedad de neoplasias, incluidas las neoplasias raras que se suelen asociar con la inmunosupresión y las neoplasias que no se suelen observar en niños y adolescentes. Las neoplasias se produjeron después de una mediana de 30 meses (rango de 1 a 84 meses) luego de la primera dosis del tratamiento con bloqueadores de TNF. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo

inmunosupresores concomitantes. Estos casos fueron reportados posteriormente a la comercialización y fueron derivados de una variedad de fuentes, incluidos los registros y los informes espontáneos posteriores a la comercialización.

#### Linfomas

En las porciones controladas de los ensayos clínicos de todos los agentes bloqueadores de TNF, se han observado más casos de linfoma entre los pacientes que recibieron un bloqueador de TNF que en los pacientes de control. En las porciones controlada y abierta de los ensayos clínicos de infliximab, 5 pacientes desarrollaron linfomas entre los 5707 pacientes tratados con infliximab (mediana de la duración del seguimiento 1,0 años) frente a 0 linfomas en 1600 pacientes de control (mediana de la duración del seguimiento 0,4 años). En los pacientes con artritis reumatoidea se observaron 2 linfomas para un índice de 0,08 casos cada 100 años-paciente de seguimiento, que es aproximadamente tres veces mayor de lo esperado en la población general. En la población del ensayo clínico combinado para la artritis reumatoidea, la enfermedad de Crohn, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la colitis ulcerosa y la psoriasis en placas, se observaron 5 linfomas para un índice de 0,10 casos cada 100 años-paciente de seguimiento, que es aproximadamente cuatro veces mayor de lo esperado en la población general. Los pacientes con enfermedad de Crohn, artritis reumatoidea o psoriasis en placas, particularmente los pacientes con enfermedad altamente activa y/o exposición crónica a los tratamientos con inmunosupresores, pueden presentar un riesgo más elevado (varias veces mayor) que la población general para el desarrollo de linfoma, incluso ante la ausencia del tratamiento con bloqueadores de TNF. Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica con el uso de bloqueadores de TNF en forma posterior a la comercialización en la artritis reumatoidea y en otras indicaciones. Incluso ante la ausencia del tratamiento con bloqueadores de TNF, los pacientes con artritis reumatoidea pueden presentar un riesgo mayor (aproximadamente el doble) que la población general para el desarrollo de leucemia.

#### Linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL)

Se han reportado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), un tipo raro de linfoma de células T, posteriores a la comercialización, en pacientes tratados con bloqueadores de TNF, incluido infliximab. Estos casos han tenido un curso de la enfermedad muy agresivo y han sido fatales. Casi todos los pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina o 6-mercaptopurina en forma concomitante con un bloqueador de TNF al momento del diagnóstico o previo a éste. La mayoría de los casos reportados de infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte se produjo en hombres adolescentes y adultos jóvenes. No es seguro si el acontecimiento de HSTCL está relacionado con los bloqueadores de TNF o con bloqueadores de TNF en combinación con estos otros inmunosupresores. Cuando se trata a los pacientes, la consideración de si se utiliza AVSOLA solo o en combinación con otros inmunosupresores como azatioprina o 6-mercaptopurina debe tener en cuenta una posibilidad de que haya un riesgo mayor de HSTCL con el tratamiento combinado frente a un aumento observado en el riesgo de inmunogenicidad y las reacciones de hipersensibilidad con la monoterapia de infliximab proveniente de los datos de los ensayos clínicos de estudios con infliximab [ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas].

#### Cáncer de piel

Se han reportado melanoma y carcinoma de células de Merkel en los pacientes tratados con el tratamiento de bloqueadores de TNF, incluido infliximab [ver Reacciones Adversas]. Se recomienda el examen cutáneo periódico para todos los pacientes, particularmente para aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

### Cáncer cervical

Un estudio de cohortes retrospectivo basado en la población que utilizó datos de los registros de salud nacionales suecos encontró un aumento de 2 a 3 veces en la incidencia del cáncer cervical invasivo en mujeres con artritis reumatoidea tratadas con infliximab en comparación con pacientes que nunca recibieron productos biológicos o con la población general, particularmente aquellos mayores de 60 años de edad. No se puede excluir una relación causal entre fármacos con infliximab y el cáncer cervical. Se debe continuar con los análisis periódicos en las mujeres tratadas con AVSOLA [ver Reacciones Adversas].

### Otras neoplasias

En las porciones controladas de los ensayos clínicos de algunos agentes bloqueadores de TNF, incluido infliximab, se observaron más neoplasias (sin incluir linfoma y cáncer de piel no melanoma [NMSC]) en los pacientes que recibieron esos bloqueadores de TNF en comparación con los pacientes de control. Durante las porciones controladas de los ensayos con infliximab en pacientes con artritis reumatoidea moderada a severamente activa, enfermedad de Crohn, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa y psoriasis en placas, 14 pacientes fueron diagnosticados con neoplasias (sin incluir linfoma y NMSC) entre 4019 pacientes tratados con infliximab frente a 1 entre 1597 pacientes de control (a una tasa de 0,52/100 años-paciente entre los pacientes tratados con infliximab frente a una tasa de 0,11/100 años-paciente entre los pacientes de control), con una mediana de la duración del seguimiento de 0,5 años para los pacientes tratados con infliximab y de 0,4 años para los pacientes de control. De estos, las neoplasias más frecuentes fueron cáncer de mama, cáncer colorrectal y melanoma. La tasa de neoplasias entre los pacientes tratados con infliximab fue similar a la tasa esperada en la población general, mientras que la tasa en los pacientes de control fue menor de lo esperado.

En un ensayo clínico que exploró el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) moderada a severa se reportaron más neoplasias, la mayoría de origen pulmonar, o de la cabeza y del cuello, en pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes de control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo de alto grado [ver Reacciones Adversas]. Quienes prescriben deben tener precaución al considerar el uso de AVSOLA en pacientes con COPD moderada a severa.

Los pacientes con psoriasis deben ser controlados para detectar cánceres de piel no melanoma (NMSCs), particularmente aquellos pacientes que han tenido un tratamiento de fototerapia previo prolongado. En la porción de mantenimiento de los ensayos clínicos de infliximab, los NMSCs fueron más frecuentes en los pacientes con fototerapia previa [ver Reacciones Adversas].

Se desconoce el rol potencial del tratamiento con bloqueadores de TNF en el desarrollo de neoplasias [ver Reacciones Adversas]. Los índices en los ensayos clínicos de infliximab no se pueden comparar con los índices en los ensayos clínicos de otros bloqueadores de TNF y no pueden predecir los índices observados en una población de pacientes más amplia. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con AVSOLA en pacientes con antecedentes de neoplasia o la continuación de tratamiento en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben AVSOLA.

### Reactivación del virus de la hepatitis B

El uso de bloqueadores de TNF, incluido infliximab, ha sido asociado con la reactivación del virus de la hepatitis B (HBV) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunas instancias, la reactivación HBV que se produjo junto con el tratamiento de los bloqueadores de TNF ha sido fatal. La mayoría de estos informes han ocurrido en pacientes que recibieron, en

forma concomitante, otras medicaciones que inhiben el sistema inmune, que también puede contribuir a la reactivación del HBV. Los pacientes deben ser evaluados para detectar infección de HBV antes de iniciar el tratamiento de bloqueadores de TNF, incluido AVSOLA. Para los pacientes que tuvieron un resultado positivo en la prueba del antígeno de superficie de la hepatitis B, se recomienda la consulta con un médico con conocimiento experto en el tratamiento de la hepatitis B. No se cuenta con datos adecuados disponibles sobre la seguridad o la eficacia de tratar a los pacientes que son portadores de HBV con un tratamiento antiviral junto con el tratamiento de bloqueadores de TNF para prevenir la reactivación de HBV. Los pacientes que son portadores de HBV y necesitan tratamiento con bloqueadores de TNF deben ser monitoreados en forma estrecha para detectar signos clínicos y de laboratorio de la infección activa de HBV a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses luego de terminar el tratamiento. En los pacientes que desarrollan la reactivación HBV, se deben discontinuar los bloqueadores de TNF e iniciar la terapia antiviral con un tratamiento de soporte adecuado. Se desconoce la seguridad de reanudar el tratamiento de los bloqueadores de TNF después de haber controlado la reactivación de HBV. Por lo tanto, quienes prescriben deben tener precaución cuando consideren la reanudación del tratamiento con los bloqueadores de TNF en esta situación y deben monitorear de cerca a los pacientes.

#### Hepatotoxicidad

Se han reportado reacciones hepáticas severas, que incluyen insuficiencia hepática aguda, ictericia, hepatitis y colestasis en los datos posteriores a la comercialización en pacientes que reciben infliximab. Se ha diagnosticado hepatitis autoinmune en algunos de estos casos. Se produjeron reacciones hepáticas severas entre 2 semanas a más de 1 año después del inicio de infliximab; no se observaron elevaciones en los niveles de aminotransferasa hepática antes del descubrimiento de la lesión hepática en muchos de estos casos. Algunos de estos casos fueron fatales o necesitaron trasplante de hígado. Los pacientes con síntomas o signos de insuficiencia hepática deben ser evaluados para detectar evidencia de lesión hepática. Si se desarrolla ictericia y/o se observan elevaciones marcadas de las enzimas hepáticas (por ej.,  $\geq 5$  veces el límite superior de lo normal), se debe discontinuar AVSOLA, y se debe llevar a cabo una investigación exhaustiva de la anomalía. En los ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de ALT y AST en pacientes que recibieron infliximab sin progresión a la lesión hepática severa [ver Reacciones Adversas].

#### Pacientes con insuficiencia cardíaca

Infliximab ha sido asociado con resultados adversos en pacientes con insuficiencia cardíaca, y deben ser utilizados en pacientes con insuficiencia cardíaca sólo después de considerar otras opciones de tratamiento. Los resultados de un estudio randomizado que evaluó el uso de infliximab en pacientes con insuficiencia cardíaca (Clase Funcional III/IV de NYHA) sugirieron una mayor mortalidad en pacientes que recibieron 10 mg/kg de infliximab, y mayores tasas de eventos adversos cardiovasculares con dosis de 5 mg/kg y 10 mg/kg. Ha habido informes de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca posteriores a la comercialización, con y sin factores desencadenantes identificables, en pacientes que reciben infliximab. También ha habido informes posteriores a la comercialización de nuevas apariciones de insuficiencia cardíaca, incluida la insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años de edad. Si se toma una decisión de administrar AVSOLA a los pacientes con insuficiencia cardíaca, éstos deben ser controlados en forma estrecha durante el tratamiento, y se debe discontinuar AVSOLA si aparecen síntomas nuevos o si hay empeoramiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca [ver Contraindicaciones y Reacciones Adversas].

### Reacciones hematológicas

Se han reportado casos de leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia, algunos con un resultado fatal, en pacientes que recibieron infliximab. La relación causal con el tratamiento de infliximab continúa sin ser clara. Aunque no se han identificado grupos de alto riesgo, se debe tener precaución en pacientes tratados con AVSOLA que presentan anomalías hematológicas significativas en curso o antecedentes de estas anomalías. Se les debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias o infecciones sanguíneas (por ej., fiebre persistente) mientras reciben AVSOLA. Se debe considerar la discontinuación del tratamiento con AVSOLA en pacientes que desarrollan anomalías hematológicas significativas.

### Hipersensibilidad

Infliximab ha sido asociado con reacciones de hipersensibilidad que varían en su momento de inicio y que requirieron hospitalización en algunos casos. La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxis, urticaria, disnea, y/o hipotensión, han ocurrido durante o dentro de las 2 horas de la infusión.

No obstante, en algunos casos, se han observado reacciones que se asemejan a la enfermedad del suero en pacientes después del tratamiento inicial con infliximab (es decir, a partir de la segunda dosis), y cuando el tratamiento con infliximab fue restituido luego de un período extendido sin tratamiento. Los síntomas asociados con estas reacciones incluyen fiebre, erupción, cefalea, dolor de garganta, mialgias, polartralgias, edema en las manos y facial y/o disfagia. Estas reacciones estuvieron asociadas con un aumento marcado en los anticuerpos contra fármacos con infliximab, la pérdida de las concentraciones séricas detectables de estos últimos, y la posible pérdida de la eficacia del medicamento.

Se debe discontinuar AVSOLA ante la aparición de reacciones severas de hipersensibilidad. Las medicaciones para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad (por ej., acetaminofeno, antihistamínicos, corticosteroides y/o epinefrina) deben estar disponibles para su uso inmediato en el caso de que se produzca una reacción [ver Reacciones Adversas].

En los ensayos clínicos de la artritis reumatoidea, la enfermedad de Crohn y la psoriasis, la readministración de infliximab después de un período sin tratamiento produjo una incidencia mayor de reacciones a la infusión relativas al tratamiento de mantenimiento regular [ver Reacciones Adversas]. En general, se debe considerar cuidadosamente el riesgo-beneficio de la readministración de AVSOLA después de un período sin tratamiento, especialmente como régimen de reinducción administrado en las semanas 0, 2 y 6. En el caso en el que se interrumpe la terapia de mantenimiento de AVSOLA para la psoriasis, se debe reiniciar AVSOLA como dosis única seguida de una terapia de mantenimiento.

### Reacciones cardiovasculares y cerebrovasculares durante y después de la infusión

Se han reportado accidentes cerebrovasculares serios, isquemia miocárdica/infarto (algunas fatales), hipotensión, hipertensión y arritmias durante y dentro de las 24 horas del inicio de la infusión de fármacos con infliximab. Se han reportado casos de pérdida transitoria de la visión durante o dentro de las 2 horas de la infusión de infliximab. Se debe controlar a los pacientes durante la infusión y, si se producen reacciones serias, se debe discontinuar la infusión. El abordaje de las reacciones debe estar determinado por los signos y síntomas [ver Reacciones Adversas].



### Reacciones neurológicas

Agentes que inhiben el TNF han sido asociados con manifestaciones en sistema nervioso central (CSN) de vasculitis sistémica, convulsiones y nuevo inicio o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del CNS, que incluyen esclerosis múltiple y neuritis óptica, y trastornos desmielinizantes periféricos, incluido el síndrome de Guillain-Barré. Quienes prescriben deben tener precaución al considerar el uso de AVSOLA en pacientes con estos trastornos neurológicos y deben considerar la discontinuación de AVSOLA si se desarrollan estos trastornos.

### Uso en combinación con anakinra

Se han observado infecciones serias y neutropenia en estudios clínicos con uso concurrente de anakinra y otro agente bloqueador de TNF $\alpha$ , etanercept, sin un beneficio clínico adicional en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con la combinación de etanercept y el tratamiento con anakinra, también se pueden producir toxicidades similares debido a la combinación de anakinra y otros agentes bloqueadores de TNF $\alpha$ . Por lo tanto, no se recomienda la combinación de AVSOLA y anakinra.

### Uso en combinación con abatacept

En los estudios clínicos, la administración concurrente de agentes bloqueadores de TNF y abatacept ha sido asociada con un aumento en el riesgo de infecciones, incluidas las infecciones serias en comparación con agentes bloqueadores de TNF solo, sin un aumento en el beneficio clínico. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de AVSOLA y abatacept [ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción].

### La administración concurrente con otras terapias biológicas

No hay información suficiente con respecto al uso concomitante de infliximab con otras terapias biológicas empleadas para tratar las mismas enfermedades que AVSOLA. No se recomienda el uso concomitante de AVSOLA con estos productos biológicos debido a la posibilidad de un aumento en el riesgo de infección [ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción].

### Cambio entre medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) de origen biológico

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

### Autoinmunidad

El tratamiento con infliximab puede producir la formación de autoanticuerpos y el desarrollo de un síndrome similar al lupus. Si un paciente desarrolla síntomas que sugieren un síndrome lupuslike luego del tratamiento con AVSOLA, se debe discontinuar el tratamiento [ver Reacciones Adversas].

### Vacunas vivas/Agentes infecciosos terapéuticos

En pacientes que reciben tratamiento anti-TNF, son limitados los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas. El uso de vacunas vivas puede causar infecciones clínicas, incluidas las infecciones diseminadas. No se recomienda la administración concurrente de vacunas vivas con AVSOLA.

Un resultado fatal debido a la infección diseminada por BCG ha sido reportado en un niño que recibió una vacuna de BCG después de la exposición a fármacos con infliximab en el útero. Se

sabe que estos atraviesan la placenta y han sido detectados hasta 6 meses después del nacimiento. Se recomienda esperar durante un período de al menos seis meses luego del nacimiento antes de administrar cualquier vacuna viva en bebés expuestos a fármacos con infliximab en el útero. Otros usos de agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ej., instilación vesical de BCG para el tratamiento de cáncer) podrían producir infecciones clínicas, incluidas las infecciones diseminadas. Se recomienda no administrar agentes infecciosos terapéuticos en forma concomitante con AVSOLA.

Se recomienda que todos los pacientes pediátricos sean actualizados con todas las vacunas antes de comenzar con el tratamiento con AVSOLA. El intervalo entre la vacunación y el inicio del tratamiento con AVSOLA debe estar de acuerdo con las guías sobre la vacunación en vigencia.

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

##### Uso en combinación con anakinra o abatacept

Se observó un aumento en el riesgo de infecciones serias en estudios clínicos de otros agentes bloqueadores de TNF $\alpha$  utilizados en combinación con anakinra o abatacept, sin un beneficio clínico adicional. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con estas combinaciones de tratamiento con bloqueadores de TNF, también se pueden producir toxicidades similares debido a la combinación de anakinra o abatacept con otros agentes bloqueadores del TNF $\alpha$ . Por lo tanto, no se recomienda la combinación de AVSOLA y anakinra o abatacept [ver Advertencias y Precauciones].

##### Uso en combinación con tocilizumab

Se debe evitar el uso de tocilizumab en combinación con los DMARDs como antagonistas de TNF, incluido AVSOLA, debido a la posibilidad de aumento en la inmunosupresión y en el riesgo de infección.

##### Uso en combinación con otros tratamientos biológicos

No se recomienda la combinación de AVSOLA con otros tratamientos biológicos empleados para tratar las mismas condiciones que AVSOLA [ver Advertencias y Precauciones].

##### Metotrexato (MTX) y otras medicaciones concomitantes

No se han realizado estudios de interacción con medicamentos específicos, incluidas las interacciones con MTX. La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos de artritis reumatoidea o enfermedad de Crohn recibieron una o más medicaciones concomitantes. En la artritis reumatoidea, las medicaciones concomitantes, además de MTX, fueron agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), ácido fólico, corticosteroides y/o narcóticos. Las medicaciones concomitantes en la enfermedad de Crohn fueron antibióticos, antivirales, corticosteroides, 6-MP/AZA y aminosalicilatos. En ensayos clínicos de la artritis psoriásica, las medicaciones concomitantes incluyeron MTX en aproximadamente la mitad de los pacientes, así como NSAIDs, ácido fólico y corticosteroides. El uso concomitante de MTX puede disminuir la incidencia de la producción de ADA y aumentar las concentraciones de infliximab.

##### Inmunosupresores

Los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron inmunosupresores generalmente experimentaron menos reacciones a la infusión en comparación con pacientes sin inmunosupresores [ver Reacciones Adversas]. Las concentraciones séricas de infliximab permanecieron no afectadas por el uso basal de las medicaciones para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, que incluyen corticosteroides, antibióticos (metronidazol o ciprofloxacina) y aminosalicilatos.

### Sustratos del citocromo P450

Se puede detener la formación de enzimas de CYP450 mediante el aumento de los niveles de citoquinas (por ej., TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10, IFN) durante la inflamación crónica. Por lo tanto, se espera que para una molécula que antagoniza la actividad de la citoquina, como infliximab, la formación de enzimas CYP450 podría ser normalizada. Luego del inicio o la discontinuación de AVSOLA en pacientes tratados con sustratos de CYP450 con un índice terapéutico estrecho, se recomienda el control del efecto (por ej., warfarina) o la concentración del medicamento (por ej., ciclosporina o teofilina) y se puede ajustar su dosis individual según sea necesario.

### Vacunas vivas/Agentes infecciosos terapéuticos

Se recomienda no administrar vacunas vivas en forma concurrente con AVSOLA. También se recomienda no administrar vacunas vivas en bebés después de la exposición a fármacos con infliximab en el útero durante al menos 6 meses luego del nacimiento [ver Advertencias y Precauciones].

Se recomienda no administrar agentes infecciosos terapéuticos en forma concurrente con AVSOLA [ver Advertencias y Precauciones].

## TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Se desconoce la importancia de los resultados de los estudios no clínicos para el riesgo humano. Se realizó un estudio de toxicidad de la dosis repetida con ratones a los que se les administró TNF $\alpha$  cV1q anti-ratón para evaluar la tumorigenicidad. cV1q es un anticuerpo análogo que inhibe la función de TNF $\alpha$  en ratones. Los animales fueron asignados a 1 de 3 grupos de dosis: control, 10 mg/kg o 40 mg/kg de cV1q, administrados una vez por semana durante 6 meses. Las dosis semanales de 10 mg/kg y 40 mg/kg son 2 y 8 veces mayores, respectivamente, para la dosis humana de 5 mg/kg para la enfermedad de Crohn. Los resultados indicaron que cV1q no causó tumorigenicidad en ratones. No se observaron efectos clastogénicos ni mutagénicos de infliximab en la prueba de micronúcleo del ratón in vivo ni en el ensayo de Salmonella-Escherichia coli (Ames), respectivamente. No se observaron aberraciones cromosómicas en un ensayo realizado utilizando linfocitos humanos. Se desconoce si fármacos con infliximab pueden afectar la fertilidad en los humanos. No se observó ningún deterioro de la fertilidad en un estudio de toxicidad en la fertilidad y en la reproducción general con el anticuerpo análogo del ratón empleado en un estudio de toxicidad crónica de 6 meses.

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### Embarazo

#### Resumen de los riesgos

Los datos disponibles de la literatura publicada sobre el uso de infliximab durante el embarazo no han reportado una asociación clara entre infliximab y los resultados adversos en el embarazo. Infliximab atraviesa la placenta, no se les debe administrar vacunas vivas a los bebés expuestos en el útero, durante al menos 6 meses después del nacimiento [ver Consideraciones clínicas]. En un estudio de desarrollo realizado en ratones utilizando un anticuerpo análogo, no se observó evidencia de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad [ver Datos].

Todos los embarazos presentan un riesgo de defecto de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. Se desconoce el riesgo estimado de los defectos de nacimiento significativos y los abortos espontáneos para las poblaciones indicadas.

#### Consideraciones clínicas

##### Reacciones adversas fetales/neonatales

Infliximab atraviesa la placenta y ha sido detectados en el suero de los bebés hasta 6 meses después del nacimiento. Por consiguiente, estos bebés pueden presentar un riesgo mayor de infección, incluida la infección diseminada, que puede ser fatal. Se recomienda esperar un período de al menos seis meses después del nacimiento antes de administrar vacunas vivas (por ej., la vacuna BCG u otras vacunas vivas, como la vacuna del rotavirus) a estos bebés [ver Advertencias y Precauciones]. También se han reportado casos de agranulocitosis en bebés expuestos dentro del útero [ver Reacciones Adversas].

#### Datos Datos de animales

Debido a que infliximab no presenta reacción cruzada con TNF $\alpha$  en especies distintas a las de los humanos y los monos, no se han realizado estudios sobre la reproducción animal con infliximab. Se llevó a cabo un estudio de desarrollo embrionario en ratones en período de embarazo utilizando un anticuerpo análogo que inhibe en forma selectiva la actividad funcional del TNF $\alpha$  en el ratón.

Este anticuerpo, administrado durante el período de organogénesis el día 6 y el día 12 de la gestación en dosis IV de hasta 40 mg/kg no produjo ninguna evidencia de toxicidad materna, embriotoxicidad ni teratogenicidad. Las dosis de 10 a 15 mg/kg en los modelos animales farmacodinámicos con el anticuerpo análogo anti-TNF produjeron una efectividad farmacológica máxima.

#### Lactancia Resumen de los riesgos

La información disponible no es suficiente para informar la cantidad de infliximab presente en la leche humana, y los efectos sobre el bebé amamantado. No hay datos sobre los efectos de infliximab sobre la producción de leche.

Los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de recibir infliximab y todo efecto adverso potencial sobre el bebé amamantado proveniente de infliximab o de la enfermedad materna subyacente.

#### Uso pediátrico

Se han establecido la seguridad y la efectividad de infliximab en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad para la inducción y el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa. No obstante, no ha sido estudiado infliximab en niños con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa < 6 años de edad.

#### Enfermedad de Crohn pediátrica

AVSOLA está indicado para reducir los signos y los síntomas y para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn moderada a severamente activa que no han tenido una respuesta adecuada al tratamiento convencional [ver Advertencias y Precauciones, Indicaciones, Posología y Modo de Administración, Datos de Eficacia para AVSOLA y Reacciones Adversas].

Se ha estudiado infliximab solamente en combinación con el tratamiento inmunosupresor convencional en la enfermedad de Crohn pediátrica. La seguridad y la eficacia de infliximab a

un plazo mayor (más de 1 año) en los pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica, no se han establecido en los ensayos clínicos.

#### Colitis ulcerosa pediátrica

La seguridad y la efectividad de infliximab para reducir los signos y síntomas y producir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos mayores de 6 años con colitis ulcerosa moderada a severamente activa que no han tenido una respuesta adecuada al tratamiento convencional están respaldadas por la evidencia de los estudios adecuados y bien controlados de infliximab en adultos. Se reunieron datos adicionales de seguridad y farmacocinéticos en 60 pacientes pediátricos mayores de 6 años [ver Propiedades Farmacológicas, Posología y Modo de Administración, y Reacciones Adversas]. No se pudo establecer la efectividad de infliximab en la inducción y el mantenimiento de la cicatrización de la mucosa. Aunque 41 pacientes tuvieron una subpuntuación de 0 ó 1 en la escala Mayo para endoscopías, en la endoscopia de la Semana 8, la fase de inducción fue abierta y no tuvo un grupo de control. Sólo 9 pacientes tuvieron una endoscopia opcional en la Semana 54.

En el ensayo UC pediátrico, aproximadamente la mitad de los pacientes recibieron inmunomoduladores concomitantes (AZA, 6-MP, MTX) al inicio del estudio. Debido al riesgo de HSTCL, se debe elaborar un análisis cuidadoso del riesgo-beneficio cuando se utiliza AVSOLA en combinación con otros inmunosupresores.

La seguridad y la eficacia de infliximab a un plazo mayor (más de 1 año) en los pacientes con colitis ulcerosa pediátrica, no se han establecido en los ensayos clínicos.

#### Uso geriátrico

En los ensayos clínicos de artritis reumatoidea y psoriasis en placas, no se observaron diferencias generales en la efectividad ni en la seguridad en 181 pacientes con artritis reumatoidea y en 75 pacientes con psoriasis en placa de 65 años o mayores que recibieron infliximab, en comparación con pacientes más jóvenes, aunque la incidencia de reacciones adversas serias en pacientes mayores de 65 años fue superior tanto en el grupo de infliximab como en el grupo de control en comparación con los pacientes más jóvenes. En los estudios de la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica hubo números insuficientes de pacientes mayores de 65 para determinar si responden de manera diferente a los pacientes de 18 a 65. Hay una incidencia mayor de infecciones en la población de edad avanzada en general. La incidencia de infecciones serias en pacientes tratados con infliximab mayores de 65 años fue superior a la de los pacientes menores de 65 años de edad; por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a la población de edad avanzada [ver Reacciones Adversas].

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

AVSOLA puede tener una influencia menor sobre la capacidad de conducir y de utilizar maquinarias. Se pueden producir mareos luego de la administración de AVSOLA [ver Reacciones Adversas].

## REACCIONES ADVERSAS

#### Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, los índices de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden

ser comparados directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco y no pueden reflejar las tasas observadas en la práctica.

#### Reacciones adversas en los adultos

Los datos aquí descritos reflejan la exposición a infliximab en 4779 pacientes adultos (1304 pacientes con artritis reumatoidea, 1106 pacientes con enfermedad de Crohn, 202 con espondilitis anquilosante, 293 con artritis psoriásica, 484 con colitis ulcerosa, 1373 con psoriasis en placas y 17 pacientes con otras enfermedades), incluidos 2625 pacientes expuestos durante más de 30 semanas y 374 expuestos durante más de 1 año. [Para información sobre reacciones adversas en pacientes pediátricos ver Reacciones Adversas]. Uno de los motivos más frecuentes para la discontinuación del tratamiento fueron las reacciones relacionadas con la infusión (por ej., disnea, enrojecimiento, cefalea y erupción).

#### Las reacciones relacionadas con la infusión

Una reacción a la infusión fue definida en los ensayos clínicos como todo evento adverso que se produce durante una infusión o dentro de 1 hora después la infusión. En los estudios clínicos de Fase 3, 18% de los pacientes tratados con infliximab experimentaron una reacción a la infusión en comparación con 5% de los pacientes tratados con placebo. De los pacientes tratados con infliximab que tuvieron una reacción a la infusión durante el período de inducción, 27% experimentaron una reacción a la infusión durante el período de mantenimiento. De los pacientes que no tuvieron una reacción a la infusión durante el período de inducción, 9% experimentaron una reacción a la infusión durante el período de mantenimiento.

De todas las infusiones de infliximab, el 3% estuvieron acompañadas por síntomas no específicos, como fiebre o escalofríos, el 1% estuvo acompañado de reacciones cardiopulmonares (principalmente dolor en el pecho, hipotensión, hipertensión o disnea), y < 1% estuvo acompañado de prurito, urticaria, o los síntomas combinados de prurito/urticaria y reacciones cardiopulmonares. Se produjeron reacciones serias a la infusión en < 1% de los pacientes e incluyeron anafilaxis, convulsiones, erupción eritematosa e hipotensión. Aproximadamente 3% de los pacientes discontinuaron el tratamiento con infliximab debido a las reacciones a la infusión, y todos los pacientes se recuperaron con el tratamiento y/o la discontinuación de la infusión. Las infusiones de infliximab posteriores a la infusión inicial no estuvieron asociadas a una incidencia mayor de las reacciones. Las tasas de reacción a la infusión permanecieron estables en la psoriasis durante 1 año en el Estudio I de psoriasis. En el Estudio II de psoriasis, las tasas fueron variables con el transcurso del tiempo y un poco más elevadas después de la infusión final que luego de la infusión inicial. En los 3 estudios de psoriasis, el porcentaje de infusiones totales que produce reacciones a la infusión (es decir, un evento adverso que se produce dentro de 1 hora) fue 7% en el grupo de 3 mg/kg, 4% en el grupo de 5 mg/kg y 1% en el grupo placebo.

Los pacientes que tuvieron un resultado positivo para los anticuerpos de infliximab fueron los más propensos (aproximadamente dos a tres veces) a tener una reacción a la infusión que aquellos que tuvieron resultado negativo. El uso de agentes inmunosupresores concomitantes redujo la frecuencia tanto de los anticuerpos contra infliximab como de las reacciones a la infusión [ver Reacciones Adversas e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción].

#### Reacciones a la infusión luego de la nueva administración

En un ensayo clínico de los pacientes con psoriasis moderada a severa diseñado para evaluar la eficacia de la terapia de mantenimiento a largo plazo frente al nuevo tratamiento con un régimen de inducción de infliximab luego del brote de la enfermedad, 4% (8/219) de los pacientes en el

grupo del nuevo tratamiento experimentaron reacciones serias a la infusión en comparación con < 1% (1/222) en el grupo de mantenimiento. Los pacientes incorporados en este ensayo no recibieron ningún tratamiento inmunosupresor concomitante. En este estudio, la mayoría de las reacciones serias a la infusión se produjeron durante la segunda infusión en la Semana 2. Los síntomas incluyeron, pero sin limitarse a ellos, disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, el tratamiento con infliximab fue discontinuado y/o se estableció otro tratamiento con resolución completa de signos y síntomas.

#### Reacciones tardías/Reacciones posteriores a la nueva administración

En los estudios de psoriasis, aproximadamente 1% de los pacientes tratados con infliximab experimentó una posible reacción tardía de hipersensibilidad, generalmente reportada como la enfermedad del suero o una combinación de artralgia y/o mialgia con fiebre y/o erupción. Estas reacciones generalmente se produjeron dentro de las 2 semanas posteriores a la infusión repetida.

#### Infecciones

En los estudios clínicos de infliximab, se reportaron infecciones tratadas en el 36% de los pacientes tratados con infliximab (promedio de 51 semanas de seguimiento) y en el 25% de los pacientes tratados con placebo (promedio de 37 semanas de seguimiento). Las infecciones reportadas con mayor frecuencia fueron las infecciones de las vías respiratorias (que incluyen sinusitis, faringitis y bronquitis) y las infecciones del tracto urinario. Entre los pacientes tratados con infliximab, las infecciones serias incluyeron neumonía, celulitis, absceso, úlcera cutánea, sepsis e infección bacteriana. En los ensayos clínicos, se reportaron 7 infecciones oportunistas; 2 casos de coccidioidomicosis (1 caso fue fatal) y 2 de histoplasmosis (1 caso fue fatal) y 1 caso de neumocistosis, 1 caso de nocardiosis y 1 uno de citomegalovirus. Se reportó tuberculosis en 14 pacientes, 4 de los cuales murieron debido a tuberculosis miliar. También se han reportado otros casos de tuberculosis, incluida la tuberculosis diseminada, posteriormente a la comercialización. La mayoría de estos casos de tuberculosis se produjeron dentro de los primeros 2 meses después del inicio del tratamiento con infliximab y pueden reflejar el agravamiento de la enfermedad latente [ver Advertencias y Precauciones]. En los estudios controlados con placebo RA I y RA II de 1 año, 5,3% de los pacientes que recibieron infliximab cada 8 semanas con MTX desarrollaron infecciones serias en comparación con 3,4% de los pacientes con placebo que recibieron MTX. De los 924 pacientes que recibieron infliximab, 1,7% desarrollaron neumonía y 0,4% desarrollaron TB, cuando se los comparó con 0,3% y 0,0% en el grupo placebo, respectivamente. En un estudio más breve (de 22 semanas) controlado con placebo de 1082 pacientes RA randomizados para recibir placebo, infusiones de infliximab de 3 mg/kg o 10 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas, seguidas cada 8 semanas por MTX, las infecciones serias fueron más frecuentes en el grupo infliximab de 10 mg/kg (5,3%) en comparación con el grupo de 3 mg/kg o el grupo placebo (1,7% en ambos). Durante el estudio de Crohn II de 54 semanas, 15% de los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante desarrollaron un nuevo absceso relacionado con la fístula.

En los estudios clínicos de infliximab en pacientes con colitis ulcerosa, se notificaron infecciones tratadas con antimicrobianos en 27% de los pacientes tratados con infliximab (promedio de 41 semanas de seguimiento) y en 18% de los pacientes tratados con placebo (promedio de 32 semanas de seguimiento). Los tipos de infecciones, incluidas las infecciones serias, reportados en pacientes con colitis ulcerosa, fueron similares a las que se reportaron en otros estudios clínicos.

La aparición de infecciones serias puede ser precedida por síntomas constitucionales como fiebre, escalofríos, pérdida de peso y fatiga. No obstante, la mayoría de las infecciones serias, también pueden ser precedidas por signos o síntomas localizados en el sitio de la infección.

#### Anticuerpos/Síndrome similar al lupus

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab en ensayos clínicos que eran negativos al anticuerpo antinuclear (ANA) en el nivel basal desarrollaron un ANA positivo durante el ensayo en comparación con aproximadamente un quinto de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsDNA recientemente en alrededor de un quinto de pacientes tratados con infliximab en comparación con 0% de los pacientes tratados con placebo. Los informes sobre el lupus y el síndrome similar al lupus, no obstante, permanecen poco frecuentes.

#### Neoplasias

En los ensayos controlados, más pacientes tratados con infliximab desarrollaron neoplasias que los pacientes tratados con placebo [ver Advertencias y Precauciones].

En un ensayo clínico controlado randomizado que exploró el uso de infliximab en pacientes con COPD moderada a severa que eran fumadores actuales o ex-fumadores, 157 pacientes fueron tratados con infliximab en dosis similares a las que se utilizaron en la artritis reumatoidea y en la enfermedad de Crohn. De estos pacientes tratados con infliximab, 9 desarrollaron una neoplasia, incluido 1 linfoma, para una tasa de 7,67 casos cada 100 años-paciente de seguimiento (mediana de la duración del seguimiento 0,8 años; 95% CI 3,51 – 14,56). Se reportó 1 neoplasia entre 77 pacientes de control para una tasa de 1,63 casos cada 100 años paciente de seguimiento (mediana de la duración del seguimiento de 0,8 años; 95% CI 0,04 - 9,10). La mayoría de las neoplasias se desarrollaron en el pulmón o en la cabeza y en el cuello.

#### Pacientes con insuficiencia cardíaca

En un estudio randomizado que evaluó infliximab en insuficiencia cardíaca moderada a severa (Clase III/IV NYHA; fracción de eyección ventricular izquierda  $\leq 35\%$ ), 150 pacientes fueron randomizados para recibir el tratamiento con 3 infusiones de infliximab de 10 mg/kg, 5 mg/kg o placebo a las 0, 2 y 6 semanas. Se observaron incidencias mayores de mortalidad y hospitalización debido al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes que recibieron la dosis de 10 mg/kg de infliximab. Al año, 8 pacientes en el grupo de infliximab de 10 mg/kg habían fallecido, en comparación con 4 muertes en el grupo de infliximab de 5 mg/kg y en el grupo placebo. Hubo tendencias hacia un aumento en la disnea, la hipotensión, la angina y los mareos tanto en el grupo de tratamiento de infliximab de 10 mg/kg y en el de 5 mg/kg, frente a placebo. No se ha estudiado infliximab en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (Clase I/II de NYHA) [ver Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones].

#### Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un ensayo (incluyendo anticuerpos neutralizantes) puede verse influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo y momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros fármacos con infliximab puede ser engañosa.

El tratamiento con infliximab puede estar asociado al desarrollo de anticuerpos contra fármacos con infliximab. Originalmente se utilizó un método de inmunoensayo por enzimas (EIA) para medir los anticuerpos anti-infliximab en los estudios clínicos de infliximab. El método EIA está sujeto a la interferencia de infliximab en suero, lo que posiblemente dé como resultado una



subestimación de la tasa de formación de anticuerpos del paciente. Posteriormente se desarrolló y validó un método separado de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) tolerante al medicamento para detectar anticuerpos contra infliximab. Este método es 60 veces más sensible que el EIA original. Con el método ECLIA, todas las muestras clínicas se pueden clasificar ya sea en positivas o negativas para los anticuerpos contra infliximab sin necesidad de una categoría inclusiva.

La incidencia de anticuerpos contra infliximab está basada en el método EIA original en todos los estudios clínicos de infliximab excepto en el estudio de Fase 3 en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa donde la incidencia de anticuerpos contra infliximab se detectó utilizando tanto el método EIA como el ECLIA [ver Reacciones Adversas, Colitis ulcerosa pediátrica].

La incidencia de anticuerpos contra infliximab en pacientes a los que se les administró un régimen de inducción de 3 dosis seguido de una dosis de mantenimiento fue aproximadamente 10% según lo analizado hasta 1 a 2 años de tratamiento con infliximab. Se observó una incidencia mayor de anticuerpos contra infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron infliximab después de intervalos sin fármaco > 16 semanas. En un estudio de artritis psoriásica en el que 191 pacientes recibieron 5 mg/kg con o sin MTX, se produjeron anticuerpos contra infliximab en 15% de los pacientes. La mayoría de los pacientes que dieron positivo para los anticuerpos tuvieron titulaciones bajas. Los pacientes que dieron positivo para los anticuerpos fueron más propensos a presentar tasas más elevadas de clearance, a tener una menor eficacia y a experimentar una reacción a la infusión [ver Reacciones Adversas] que los pacientes que dieron negativo para los anticuerpos. El desarrollo de anticuerpos fue menor entre los pacientes con artritis reumatoidea y con enfermedad de Crohn que reciben tratamientos inmunosupresores como 6-MP/AZA o MTX.

En el Estudio II de psoriasis, que incluyó tanto la dosis de 5 mg/kg como la de 3 mg/kg, se observaron anticuerpos en el 36% de los pacientes tratados con 5 mg/kg cada 8 semanas durante 1 año, y en el 51% de los pacientes tratados con 3 mg/kg cada 8 semanas durante 1 año. En el Estudio III de psoriasis, que también incluyó la dosis de 5 mg/kg y la de 3 mg/kg, se observaron anticuerpos en el 20% de los pacientes tratados con inducción de 5 mg/kg (semanas 0, 2 y 6) y en el 27% de los pacientes tratados con inducción de 3 mg/kg. A pesar del aumento en la formación de anticuerpos, las tasas de reacción a la infusión en los Estudios I y II en los pacientes tratados con inducción de 5 mg/kg, seguida de un mantenimiento cada 8 semanas durante 1 año y en el Estudio III en los pacientes tratados con inducción de 5 mg/kg (14,1%-23,0%) las tasas de reacciones serias a la infusión (< 1%) fueron similares a las que se observaron en otras poblaciones de estudio. Se desconoce la importancia clínica del aumento en la inmunogenicidad en la eficacia y en las reacciones a la infusión en los pacientes con psoriasis, en comparación con los pacientes con otras enfermedades tratados con infliximab a largo plazo.

#### Hepatotoxicidad

Se ha reportado lesión hepática severa, incluidas insuficiencia hepática aguda y hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron infliximab [ver Advertencias y Precauciones]. La reactivación del virus de la hepatitis B se produjo en pacientes que recibieron agentes bloqueadores de TNF, incluido infliximab, que son portadores crónicos de este virus [ver Advertencias y Precauciones].

En ensayos clínicos de artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, psoriasis en placas y artritis psoriásica, se observaron elevaciones de las aminotransferasas (ALT fue más frecuente que AST) en una proporción mayor de los pacientes que recibieron infliximab que en los controles (Tabla 4), cuando infliximab se administró como

monoterapia y cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de ALT y AST fueron asintomáticos, y las anomalías disminuyeron o se resolvieron, ya sea con la continuación o la discontinuación de infliximab, o con la modificación de las medicaciones concomitantes.

Tabla 4. Proporción de pacientes con ALT elevada en ensayos clínicos

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

<sup>a</sup> Los pacientes con placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes tratados con infliximab recibieron tanto infliximab como metotrexato. La mediana del seguimiento fue de 58 semanas. <sup>b</sup> Los pacientes con placebo en los 2 ensayos de Fase 3 en la enfermedad de Crohn recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infliximab al comienzo del estudio y continuaron con placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron randomizados al grupo de mantenimiento con placebo y luego fueron cruzados al grupo infliximab se incluyen en el grupo infliximab en el análisis de ALT. La mediana del seguimiento fue de 54 semanas. <sup>c</sup> La mediana del seguimiento fue de 30 semanas. Específicamente, la mediana de la duración del seguimiento fue de 30 semanas para el placebo y de 31 semanas para infliximab. <sup>d</sup> La mediana del seguimiento fue de 24 semanas para el grupo placebo y de 102 semanas para el grupo infliximab. <sup>e</sup> La mediana del seguimiento fue de 39 semanas para el grupo infliximab y de 18 semanas para el grupo placebo.

<sup>f</sup> Los valores de ALT se obtienen en los 2 estudios de psoriasis de Fase 3 con una mediana de seguimiento de 50 semanas para infliximab y 16 semanas para el placebo.

#### Reacciones adversas en los estudios de psoriasis

Durante la porción controlada con placebo en los 3 ensayos clínicos hasta la Semana 16, la proporción de pacientes que experimentaron al menos 1 reacción adversa seria (SAE; definido como reacción que condujo a la muerte, presentó amenaza de vida, requiere hospitalización, o presenta discapacidad/incapacidad persistente o significativa) fue 0,5% en el grupo infliximab de 3 mg/kg, 1,9% en el grupo placebo, y 1,6% en el grupo infliximab de 5 mg/kg.

Entre los pacientes en los 2 estudios de Fase 3, 12,4% de los pacientes que recibieron 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas hasta 1 año de tratamiento de mantenimiento experimentaron al menos 1 SAE en el Estudio I. En el Estudio II, 4,1% y 4,7% de los pacientes que recibieron 3 mg/kg y 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas, respectivamente, hasta 1 año de tratamiento de mantenimiento, experimentaron al menos 1 SAE.

Se produjo una muerte debido a la sepsis bacteriana 25 días después de la segunda infusión de 5 mg/kg de infliximab. Las infecciones serias incluyeron sepsis y abscesos. En el Estudio I, 2,7% de los pacientes que recibieron 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas hasta 1 año de tratamiento de mantenimiento experimentaron al menos 1 infección seria. En el Estudio II, 1,0% y 1,3% de los pacientes que recibieron 3 mg/kg y 5 mg/kg de infliximab, respectivamente, hasta 1 año de

tratamiento experimentaron al menos 1 infección seria. La infección seria más frecuente (que requirió hospitalización) fueron los abscesos (cutáneos, en la garganta y perirrectales) reportados por 5 (0,7%) pacientes en el grupo infliximab de 5 mg/kg. Se reportaron dos casos activos de tuberculosis: 6 semanas y 34 semanas después de comenzar con infliximab.

En la porción de los estudios de psoriasis controlada con placebo, 7 de 1123 pacientes que recibieron infliximab en cualquier dosis fueron diagnosticados con al menos un NMSC en comparación con 0 de 334 pacientes que recibieron placebo.

En los estudios de psoriasis, 1% (15/1373) de los pacientes experimentaron enfermedad del suero o una combinación de artralgia y/o mialgia con fiebre, y/o erupción, generalmente al inicio del tratamiento. De estos pacientes, 6 requirieron hospitalización a causa de fiebre, mialgia severa, artralgia, articulaciones inflamadas a inmovilidad.

#### Otras reacciones adversas

Hay datos de seguridad disponibles de 4779 pacientes adultos tratados con infliximab, incluidos 1304 con artritis reumatoidea, 1106 con enfermedad de Crohn, 484 con colitis ulcerosa, 202 con espondilitis anquilosante, 293 con artritis psoriásica, 1373 con psoriasis en placas y 17 con otras enfermedades. [Para información sobre otras reacciones adversas en pacientes pediátricos, ver Reacciones Adversas]. Las reacciones adversas reportadas en  $\geq 5\%$  de todos los pacientes con artritis reumatoidea que recibieron 4 o más infusiones se encuentran en la Tabla 5. Los tipos y las frecuencias de reacciones adversas que se observaron fueron similares en los pacientes con artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis en placas y enfermedad de Crohn tratados con infliximab excepto por el dolor abdominal, que se produjo en 26% de los pacientes con enfermedad de Crohn. En los estudios de la enfermedad de Crohn, fueron insuficientes los números y la duración del seguimiento para los pacientes que nunca recibieron infliximab como para proporcionar comparaciones significativas.

Tabla 5. Reacciones adversas que se produjeron en 5% o más de los pacientes que recibieron 4 o más infusiones para la artritis reumatoidea

	Placebo (n = 350)	Infliximab (n = 1129)
Promedio de semanas al seguimiento	59	66
Gastrointestinales		
Náuseas	20%	21%
Dolor abdominal	8%	12%
Diarrea	12%	12%
Dispepsia	7%	10%
Respiratorias		
Infección de las vías respiratorias superiores	25%	32%
Sinusitis	8%	14%
Faringitis	8%	12%
Tos	8%	12%
Bronquitis	9%	10%
Trastornos de la piel y anexos		
Erupción	5%	10%

	Placebo (n = 350)	Infliximab (n = 1129)
Prurito	2%	7%
Organismo completo-trastornos generales		
Fatiga	7%	9%
Dolor	7%	8%
Trastornos del mecanismo de resistencia		
Fiebre	4%	7%
Moniliasis	3%	5%
Trastornos de sistema nervioso central y periférico		
Cefalea	14%	18%
Trastornos del sistema músculoesquelético		
Artralgia	7%	8%
Trastornos del sistema urinario		
Infección del tracto urinario	6%	8%
Trastornos cardiovasculares, general		
Hipertensión	5%	7%

Las reacciones adversas serias más frecuentes observadas en ensayos clínicos fueron las infecciones [ver Reacciones Adversas]. Otras reacciones adversas serias, médicamente relevantes  $\geq 0,2\%$  o reacciones adversas clínicamente significativas por sistema corporal, fueron las siguientes:

- Organismo Completo: reacción alérgica, edema
- Sanguíneas: pancitopenia
- Cardiovasculares: hipotensión
- Gastrointestinales: estreñimiento, obstrucción intestinal
- Nervioso Central y Periférico: mareos
- Frecuencia Cardíaca y Ritmo: bradicardia
- Hígado y Bilis: hepatitis
- Metabólico y Nutricional: deshidratación
- Plaquetas, Sangrado y Coagulación: trombocitopenia
- Neoplasias: linfoma
- Glóbulos Rojos: anemia, anemia hemolítica
- Mecanismo de Resistencia: celulitis, sepsis, enfermedad del suero, sarcoidosis
- Respiratorias: infección de las vías respiratorias inferiores (incluida la neumonía), pleuresía, edema pulmonar
- Piel y Anexos: aumento de la sudoración
- Vasculares (Extracardíacas): tromboflebitis
- Glóbulos Blancos y Reticuloendoteliales: leucopenia, linfadenopatía

#### Reacciones adversas en pacientes pediátricos

Enfermedad de Crohn pediátrica

Hubo algunas diferencias en las reacciones adversas observadas en los pacientes pediátricos que recibieron infliximab en comparación con aquellas observadas en los adultos con enfermedad de Crohn. Estas diferencias están analizadas en los párrafos que se encuentran a continuación. Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas con mayor frecuencia en 103 pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn randomizados a quienes se les administró 5 mg/kg de infliximab durante 54 semanas que en los 385 pacientes adultos con enfermedad de Crohn que recibieron un régimen de tratamiento similar: anemia (11%), leucopenia (9%), enrojecimiento (9%), infección viral (8%), neutropenia (7%), fractura ósea (7%), infección bacteriana (6%) y reacciones alérgicas de las vías respiratorias (6%).

Se reportaron infecciones en 56% de los pacientes pediátricos randomizados en el Estudio Peds Crohn's y en 50% de los pacientes adultos en el Estudio Crohn's I. En el Estudio Peds Crohn's, se reportaron infecciones con mayor frecuencia para los pacientes que recibieron infusiones cada 8 semanas frente a los que recibieron infusiones cada 12 semanas (74% y 38%, respectivamente), mientras que se reportaron infecciones serias para 3 pacientes en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y 4 pacientes en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. Las infecciones reportadas con mayor frecuencia fueron infección de las vías respiratorias superiores y faringitis, y la infección seria reportada con mayor frecuencia fue absceso. Se reportó neumonía para 3 pacientes, (2 en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y 1 en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas). Se reportó herpes zoster para 2 pacientes en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas.

En el Estudio Peds Crohn's, 18% de los pacientes randomizados experimentaron 1 o más reacciones a la infusión, sin diferencias notables entre los grupos de tratamiento. De los 112 pacientes en el Estudio Peds Crohn's, no hubo reacciones serias a la infusión, y 2 pacientes presentaron reacciones anafilactoides no serias.

En el Estudio Peds Crohn's, en el que todos los pacientes recibieron dosis estables de 6-MP, AZA, o MTX, sin incluir muestras inconclusas, 3 de 24 pacientes presentaron anticuerpos contra infliximab. Aunque 105 pacientes fueron evaluados para detectar anticuerpos contra infliximab, 81 pacientes fueron clasificados como inconclusos debido a que no pudieron ser clasificados como negativos a causa de interferencia en el ensayo debido a la presencia de infliximab en la muestra.

Se observaron elevaciones de ALT hasta 3 veces el límite superior de lo normal (ULN) en el 18% de los pacientes pediátricos en los ensayos clínicos de la enfermedad de Crohn; 4% tuvieron elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  ULN, y 1% tuvo elevaciones  $\geq 5 \times$  ULN. (La mediana del seguimiento fue de 53 semanas).

#### Colitis ulcerosa pediátrica

En general, las reacciones adversas reportadas en el ensayo de colitis ulcerosa pediátrica y en los estudios de la colitis ulcerosa adulta (Estudio UC I y Estudio UC II) fueron generalmente consistentes. En un ensayo de UC pediátrica, las reacciones adversas más frecuentes fueron infección de las vías respiratorias superiores, faringitis, dolor abdominal, fiebre y cefalea.

Se reportaron infecciones en 31 (52%) de los 60 pacientes tratados en el ensayo de colitis ulcerosa pediátrica y 22 (37%) requirieron tratamiento antimicrobiano oral o parenteral. La proporción de los pacientes con infecciones en el ensayo de colitis ulcerosa pediátrica fue similar a la del estudio de la enfermedad de Crohn pediátrica (Estudio Peds Crohn's) pero fue mayor que la proporción en los estudios de colitis ulcerosa en adultos (Estudio UC I y Estudio UC II). La incidencia general de las infecciones en el ensayo UC pediátrico fue 13/22 (59%) en el grupo

de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas. La infección de las vías respiratorias superiores (7/60 [12%]) y la faringitis (5/60 [8%]) fueron las infecciones del sistema respiratorio reportadas con mayor frecuencia. Se reportaron infecciones serias en 12% (7/60) de todos los pacientes tratados. En el ensayo UC pediátrico, se evaluaron 58 pacientes para detectar anticuerpos contra infliximab utilizando EIA además de ECLIA tolerante al fármaco. Con EIA, 4 de 58 (7%) pacientes presentaron anticuerpos contra infliximab. Con ECLIA, 30 de 58 (52%) pacientes presentaron anticuerpos contra infliximab [ver Reacciones Adversas, Inmunogenicidad]. La incidencia mayor de anticuerpos contra infliximab a través del método ECLIA se debió a la sensibilidad 60 veces superior en comparación con el método EIA. Mientras que los pacientes positivos con EIA generalmente tuvieron concentraciones mínimas de infliximab indetectables, los pacientes positivos con ECLIA pudieron tener concentraciones mínimas detectables de infliximab debido a que el ensayo ECLIA es más sensible y tolerante al fármaco.

Se observaron elevaciones de ALT de hasta 3 veces el límite superior de lo normal (ULN) en 17% (10/60) de los pacientes pediátricos en el ensayo UC pediátrico; 7% (4/60) tuvo elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  ULN, y 2% (1/60) tuvo elevaciones  $\geq 5 \times$  ULN. (La mediana del seguimiento fue de 49 semanas).

En general, 8 de 60 (13%) pacientes tratados experimentaron una o más reacciones a la infusión, incluidos 4 de 22 (18%) pacientes en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas. No se reportaron reacciones a la infusión serias.

En el ensayo UC pediátrico, 45 pacientes estuvieron en el grupo etario de 12 a 17 años y 15 en el grupo etario de 6 a 11 años. Los números de los pacientes en cada subgrupo son demasiado pequeños como para extraer conclusiones definitivas sobre el efecto de la edad en los eventos de seguridad. Hubo mayores proporciones de pacientes con eventos adversos serios (40% frente a 18%) y discontinuación debido a eventos adversos (40% frente a 16%), en el grupo etario más joven que en el grupo etario mayor. Mientras que la proporción de pacientes con infecciones también fue mayor en el grupo etario más joven (60% frente a 49%), para las infecciones serias, las proporciones fueron similares en los dos grupos etarios (13% en el grupo etario de 6 a 11 años frente a 11% en el grupo etario de 12 a 17 años). En general, las proporciones de reacciones adversas, incluidas las reacciones a la infusión, fueron similares entre los grupos etarios de 6 a 11 años y de 12 a 17 años (13%).

#### Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado reacciones adversas durante el uso de infliximab en pacientes adultos y pediátricos post-registro. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar la frecuencia de las reacciones adversas ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Las siguientes reacciones adversas, algunas con un resultado fatal, han sido reportadas luego del uso post-registro de infliximab: neutropenia [ver Advertencias y Precauciones], agranulocitosis (incluye bebés expuestos a fármacos con infliximab dentro del útero), enfermedad pulmonar intersticial (incluye fibrosis pulmonar/neumonitis intersticial y enfermedad rápidamente progresiva), púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, derrame pericárdico, vasculitis sistémica y cutánea, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, trastornos desmielinizantes periféricos (como el síndrome de Guillain-Barré, la polineuropatía desmielinizante crónica y la neuropatía motora multifocal), nuevo comienzo y empeoramiento de la psoriasis (todos los subtipos, incluidos el pustular, principalmente palmoplantar), mielitis transversa y neuropatías (también se han observado

reacciones neurológicas adicionales) [ver Advertencias y Precauciones], insuficiencia hepática aguda, ictericia, hepatitis y colestasis [ver Advertencias y Precauciones], infecciones serias [ver Advertencias y Precauciones], neoplasias, incluidos leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel y cáncer cervical [ver Advertencias y Precauciones] e infección posterior a la vacunación, incluida la tuberculosis bovina (infección de BCG diseminada) luego de la vacunación en un bebé expuesto a fármacos con infliximab en el útero [ver Advertencias y Precauciones].

#### Reacciones relacionadas con la infusión

En la experiencia posterior a la comercialización, los casos de reacciones anafilácticas, que incluyen shock anafiláctico, edema laríngeo/faríngeo y broncoespasmo severo, y convulsiones, han sido asociados con la administración de infliximab.

Se han reportado casos de pérdida transitoria de la visión en asociación con infliximab durante o dentro de las 2 horas de la infusión. También se han reportado accidentes cerebrovasculares, isquemia miocárdica/infarto (algunos fatales) y arritmia, que se produjeron dentro de las 24 horas del inicio de la infusión [ver Advertencias y Precauciones].

#### Reacciones adversas en pacientes pediátricos

Se han reportado las siguientes reacciones adversas serias en niños en la experiencia posterior a la comercialización: infecciones (algunos fatales) incluidas las infecciones oportunistas y la tuberculosis, reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones adversas serias en la experiencia posterior a la comercialización con infliximab en la población pediátrica también han incluido neoplasias, incluso linfomas hepatoesplénicos de células T [ver Advertencias y Precauciones], anomalías de las enzimas hepáticas transitorias, síndrome similar al lupus y desarrollo de anticuerpos.

### SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Se han administrado dosis únicas de infliximab de hasta 20 mg/kg sin ningún efecto tóxico directo. En el caso de sobredosis, se recomienda que el paciente sea controlado para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones o efectos adversos y para que se inicie de inmediato el tratamiento sintomático adecuado.

En caso de sobredosis, concurra al hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

#### Hospital Pediátrico Ricardo Gutiérrez

Teléfono: (011) 4962-6666/2247

#### A. Posadas Hospital

Teléfono: (011) 4654-6648/4658-7777

Opcionalmente, se puede recurrir a otros centros toxicológicos.

### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Guarde el frasco ampolla de AVSOLA sin abrir en la heladera de 2 °C a 8 °C. Protéjalo de la luz. No utilice AVSOLA después de la fecha de vencimiento ubicada en la caja de cartón y en el frasco ampolla. Este medicamento no contiene conservantes.

El frasco ampolla de AVSOLA sin abrir también puede ser almacenado a temperaturas hasta un máximo de 30 °C durante un período único de hasta 6 meses, pero que no exceda la fecha de vencimiento. La nueva fecha de vencimiento debe estar escrita en la caja de cartón. Una vez retirado de la heladera, AVSOLA no se puede volver a guardarse en la misma.

Después de la reconstitución y dilución:

Desde un punto de vista microbiológico, al no haber conservantes presentes, se recomienda que la administración de la solución para infusión se inicie tan pronto como sea posible y dentro de las 3 horas posteriores a la reconstitución y dilución. Se ha demostrado la estabilidad física y química de la solución reconstituida y diluida preparada en condiciones asépticas controladas y validadas, hasta 28 días de 2 °C a 8 °C y durante 24 horas adicionales a 25 °C luego de retirarlo de la heladera.

Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación y las condiciones de almacenamiento antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder las 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C, a menos que la reconstitución/dilución hayan sido llevadas a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

No se debe almacenar para reutilizar ninguna porción no utilizada de la solución para infusión.

**PRESENTACIONES**

Cada frasco ampolla de dosis única contiene 100 mg de infliximab para un volumen de reconstitución final de 10 mL.

Cada frasco ampolla para inyección de AVSOLA está envasado individualmente en una caja de cartón.

AVSOLA se suministra como un polvo liofilizado estéril, blanco a ligeramente amarillo, para infusión intravenosa. Tras la reconstitución con 10 mL de agua estéril para inyección, el pH resultante es de aproximadamente 7,2.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION  
Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA  
NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° XXXXX



Director técnico: Ignacio Di Pietro, Farmacéutico.

Importado y Distribuido por:  
Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.  
Domingo de Acassuso 3780/90  
(1636) Olivos, Vicente López  
Buenos Aires, Argentina

Elaboración y Acondicionamiento Primario:  
Baxter Oncology GmbH  
Kantstrasse 2, Building P1, area PPB  
33790 Halle/Westfalen  
Alemania

Acondicionamiento Secundario:  
Amgen Manufacturing Limited  
State Road 31, Km 24.6  
Juncos, PR 00777  
Estados Unidos

Fecha de la Última Revisión: XX/XX/XXXX



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** PROYECTO DE PROSPECTO AVSOLA

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 33 pagina/s.