

REMSIMA[®] SC
(influximabe)

Celltrion Healthcare Distribuição de
Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.

Solução injetável
120 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

REMSIMA® SC
infliximabe

REMSIMA® SC é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao Remicade®. O desenvolvimento do **REMSIMA® SC** demonstrou que ele é comparável ao Remicade® em termos de qualidade, segurança e eficácia.

APRESENTAÇÃO

REMSIMA® SC 120 mg solução injetável na caneta aplicadora

- Caixa com 2 canetas aplicadoras com 2 envelopes com lenço umedecido em álcool;

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Remsima® SC 120 mg solução injetável na caneta aplicadora

Cada caneta aplicadora de dose única com 1 mL contém 120 mg de infliximabe*.

* Infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico IgG1 humano-murino produzido em células de hibridomas murinos por tecnologia de DNA recombinante.

Excipientes: ácido acético, acetato de sódio trihidratado, sorbitol, polissorbato 80 e água para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

As informações disponíveis nesta bula aplicam-se exclusivamente a **Remsima® SC**.

1. INDICAÇÕES

Artrite Reumatoide

REMSIMA® SC é uma "Terapia Antirreumática Controladora da Doença" (DCART - *Disease- Controlling Anti-Rheumatic Therapy*) indicada para:

- redução de sinais e sintomas;
- prevenção de lesão articular estrutural (erosões e estreitamento do espaço articular);
- melhora na função física;

em pacientes com doença ativa já tratados com metotrexato (artrite reumatoide estabelecida) e com doença ativa ainda não tratados com metotrexato (artrite reumatoide inicial).

Espondilite Anquilosante

REMSIMA® SC é indicado para:

- redução dos sinais e sintomas;
- melhora na função física;

em pacientes com doença ativa.

Artrite Psoriásica

REMSIMA® SC é indicado para:

Tratamento da artrite psoriásica ativa e progressiva em adultos, que tiveram resposta inadequada às drogas modificadoras da doença (DMARDs).

REMSIMA® SC deve ser administrado:

- em associação com metotrexato;
- ou em monoterapia em pacientes que demonstraram intolerância ao metotrexato ou aqueles para os quais o metotrexato é contraindicado.

REMSIMA® SC demonstrou melhorar a função física e inibir a progressão da lesão estrutural da artrite ativa, de acordo com a avaliação de radiografias dos pacientes com artrite psoriásica.

Psoríase em placa

REMSIMA® SC é indicado para:

- redução dos sinais e sintomas da psoríase em placa;
- melhora na qualidade de vida;

no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placa grave candidatos à terapia sistêmica, e para aqueles com psoríase moderada em que a fototerapia é inadequada ou imprópria.

Doença de Crohn

REMSIMA® SC é indicado para:

- redução de sinais e sintomas;
- indução e manutenção da remissão clínica;
- indução da cicatrização da mucosa em adultos;
- melhora da qualidade de vida;

em pacientes adultos com doença de Crohn de moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada às terapias convencionais. A terapia com **REMSIMA® SC** permite a redução ou suspensão do uso de corticosteroides pelos pacientes.

Doença de Crohn Fistulizante

REMSIMA® SC é indicado para:

- redução no número de fístulas enterocutâneas com drenagem e fístulas retovaginais e manutenção da fístula cicatrizada;
- redução dos sinais e sintomas;
- melhora na qualidade de vida;

em pacientes com doença de Crohn fistulizante.

Colite ou Retocolite Ulcerativa

REMSIMA® SC é indicado para:

- redução dos sinais e sintomas;
- indução e manutenção de remissão clínica;
- indução e manutenção de cicatrização da mucosa;
- melhora na qualidade de vida em adultos;
- redução ou descontinuação do uso de corticosteroides;
- redução da hospitalização relacionada à colite ou retocolite ulcerativa em adultos;
- redução da incidência de colectomia em adultos;

em pacientes com colite ou retocolite ulcerativa ativa com resposta inadequada aos tratamentos convencionais.

REMSIMA® SC é também indicado para a redução da incidência de colectomia em pacientes adultos com colite ou retocolite ulcerativa moderada ou gravemente ativa, refratária a corticosteroides intravenosos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

REMSIMA® é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre **REMSIMA®** e o medicamento comparador (Remicade®).

Infliximabe intravenoso

- Um estudo central de Fase 1 de Equivalência Farmacocinética, realizado em 250 pacientes com espondilite anquilosante (EA), 125 dos quais randomizaram-se para **REMSIMA®**.
- Um estudo central de Fase 3 de Equivalência de Eficácia e Segurança, realizado em 606 pacientes com artrite reumatoide (AR), 302 pacientes dos quais randomizaram-se para **REMSIMA®**.

Infliximabe subcutâneo

- Um estudo central de Fase 1 de Farmacocinética, Eficácia e Segurança, realizado em 131 pacientes com doença de Crohn (DC) ou colite ulcerativa (UC), 66 pacientes dos quais foram randomizados para **REMSIMA® SC**;
- Um estudo central de Fase 1/3 de Eficácia, Farmacocinética e Segurança, realizado em 343 pacientes com artrite reumatoide (AR), 167 pacientes dos quais foram randomizados para **REMSIMA® SC**.

Resultados de Eficácia de REMSIMA®

Artrite reumatoide

Infliximabe intravenoso

O estudo central de Equivalência de Eficácia e Segurança comparando **REMSIMA**[®] e o comparador Remicade[®] foi um estudo prospectivo de Fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, em pacientes adultos com artrite reumatoide ativa que não tiveram resposta adequada ao metotrexato isoladamente.

Não houve diferenças relevantes entre **REMSIMA**[®] e o medicamento comparador Remicade[®]. Com relação ao desfecho primário, uma proporção similar de pacientes no grupo **REMSIMA**[®] [60,9% (184/302)] e no grupo Remicade[®] [58,9% (179/304)] atingiu uma resposta clínica de 20% de melhora (ACR20) na Semana 30, de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) em toda a população randomizada, com intervalos de confiança de 95% para a diferença entre **REMSIMA**[®] e Remicade[®] na faixa de -6% a 10%.

Infliximabe subcutâneo

A eficácia de **REMSIMA**[®] SC em pacientes de artrite reumatoide foi avaliada em um estudo central de Fase I/III, randomizado, de grupo paralelo, consistindo em duas partes: Parte 1 para determinar a dose ideal de **REMSIMA**[®] SC (infliximabe subcutâneo) e Parte 2 para demonstrar não inferioridade em termos de eficácia do **REMSIMA**[®] SC (infliximabe subcutâneo) em comparação ao tratamento com **REMSIMA**[®] IV (infliximabe intravenoso).

Na Parte 2 deste estudo, entre os 357 pacientes que foram inscritos para receber 2 doses de **REMSIMA**[®] (via intravenosa) 3 mg/kg nas Semanas 0 e 2, 167 pacientes foram randomizados para receber **REMSIMA**[®] SC 120 mg na Semana 6 e a cada 2 semanas até a Semana 54, enquanto 176 pacientes foram randomizados para receber **REMSIMA**[®] IV (via intravenosa) 3 mg/kg nas Semanas 6, 14 e 22 e depois trocaram para **REMSIMA**[®] SC 120 mg na Semana 30 uma vez a cada 2 semanas até a Semana 54. O metotrexato foi administrado concomitantemente.

O desfecho primário do estudo foi a diferença de tratamento da alteração a partir da avaliação inicial da DAS28 (CRP) na Semana 22. A estimativa da diferença de tratamento foi de 0,27, com o limite inferior correspondente do intervalo de confiança [IC] bilateral de 95% sendo 0,02 (IC 95%: 0,02; 0,52), superior à margem de não inferioridade pré-especificada de -0,6, indicando a não inferioridade de **REMSIMA**[®] SC para **REMSIMA**[®] IV (via intravenosa).

A análise de outros desfechos de eficácia mostrou que o perfil de eficácia de **REMSIMA**[®] SC em comparação com **REMSIMA**[®] IV em pacientes com AR era geralmente comparável em termos de atividade da doença medida por resposta da DAS28 (CRP e ESR) e de ACR até a Semana 54. As pontuações médias da DAS28 (CRP) e da DAS28 (ESR) diminuíram gradualmente desde a avaliação inicial em cada período até a Semana 54 em cada braço de tratamento (Tabela 1 e Tabela 2, respectivamente).

Tabela 15: Valores reais médios (DP) da DAS28 (CRP e ESR)

	DAS28 (CRP)		DAS28 (ESR)	
	REMSIMA [®] IV 3 mg/kg ^b (N=174)	REMSIMA [®] SC 120 mg (N=165)	REMSIMA [®] IV 3 mg/kg ^b (N=174)	REMSIMA [®] SC 120 mg (N=165)
Consulta				
Avaliação inicial	5,9 (0,8)	6,0 (0,8)	6,6 (0,8)	6,7 (0,8)
Semana 6	4,1 (1,2)	4,0 (1,2)	4,8 (1,3)	4,6 (1,2)
Semana 22	3,5 (1,2) ^a	3,3 (1,1) ^a	4,1 (1,3)	4,0 (1,1)
Semana 54	2,9 (1,2) ^b	2,8 (1,1)	3,4 (1,3) ^b	3,4 (1,2)

^a O IC 95% bilateral para a diferença na alteração média da avaliação inicial para DAS 28 (CRP) na Semana 22 foi bem acima da margem pré-definida de não inferioridade de -0,6

^b REMSIMA[®] IV foi trocado para REMSIMA[®] SC na Semana 30

Tabela 16: Proporções de pacientes alcançando resposta clínica de acordo com os critérios ACR

	ACR20		ACR50		ACR70	
	REMSIMA IV	REMSIMA SC	REMSIMA IV	REMSIMA SC	REMSIMA IV	REMSIMA SC
	3 mg/kg ^a	120 mg	3 mg/kg ^a	120 mg	3 mg/kg ^a	120 mg
Consulta	(N=174)	(N=165)	(N=174)	(N=165)	(N=174)	(N=165)
Semana 6	103 (59,2%)	107 (64,8%)	45 (25,9%)	47 (28,5%)	18 (10,3%)	19 (11,5%)
Semana 22	137 (78,7%)	139 (84,2%)	90 (51,7%)	85 (51,5%)	49 (28,2%)	46 (27,9%)
Semana 54	125 (71,8%) ^a	132 (80,0%)	101 (58,0%) ^a	108 (65,5%)	68 (39,1%) ^a	77 (46,7%)

^a REMSIMA® IV foi trocado para REMSIMA® SC na Semana 30

Não existem ensaios clínicos com REMSIMA® SC 120 mg sem doses de carga intravenosas de REMSIMA® (infliximabe) em pacientes com artrite reumatoide. No entanto, a simulação e a modelagem farmacocinética/farmacodinâmica e farmacocinética da população previram exposição e eficácia comparáveis ao REMSIMA® (incluindo resposta DAS28 e ACR20) em pacientes com artrite reumatoide tratados com REMSIMA® SC 120 mg administrado a cada 2 semanas quando comparado com REMSIMA® 3 mg/kg administrado por via intravenosa nas Semanas 0, 2 e 6 e, em seguida, a cada 8 semanas.

Espondilite anquilosante

Infliximabe intravenoso

A segurança e a eficácia de REMSIMA® foram avaliadas em um estudo prospectivo de Fase 1, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com infusão intravenosa (IV) em dose única, realizado basicamente para demonstrar a equivalência farmacocinética de REMSIMA® e o produto comparador Remicade® em pacientes com espondilite anquilosante.

Os resultados da eficácia do REMSIMA® foram comparáveis aos do produto comparador Remicade®. A proporção de pacientes que obtiveram a resposta clínica de acordo com o critério de ASAS20 nas Semanas 14, 30 e 54 foi semelhante entre os grupos do tratamento com REMSIMA® (72 [62,6%] pacientes, 79 [70,5%] pacientes e 71 (67,0%) pacientes nas semanas 14, 30 e 54, respectivamente) e com Remicade® (79 [64,8%] pacientes, 84 [72,4%] pacientes e 75 [69,4%] pacientes nas semanas 14, 30 e 54, respectivamente). Os resultados da análise indicaram que nenhuma diferença entre REMSIMA® e Remicade® na Semana 14 (odds ratio 0,91; CI 95% [0,53, 1,54]), a Semana 30 (razão de probabilidade 0,91; CI 95% [0,51, 1,62]), e semana 54 (razão de probabilidade 0,89; CI 95% [0,50, 1,59]). As variações médias em relação ao basal na pontuação no Índice de Atividade da Doença de Espondilite Anquilosante de Bath (BASDAI), a pontuação no Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Bath (BASFI) e a pontuação no índice métrico de Bath para a espondilite anquilosante. (BASMI), bem como na expansão torácica no grupo de tratamento com REMSIMA® foram comparáveis às variações médias no grupo de tratamento com Remicade®. As alterações no questionário de qualidade de vida (QoL) SF-36 (*Medical Outcomes Study Short-term Health Survey* [SF-36]) também foram similares.

Doença de Crohn ativa

Infliximabe subcutâneo

A eficácia do REMSIMA® SC (infliximabe subcutâneo) em pacientes com doença de Crohn ativa e com colite ulcerativa ativa foi avaliada em um estudo de Fase I, aberto, randomizado e de grupo paralelo consistindo em duas partes: Parte 1 para determinar a dose ideal de REMSIMA® SC (infliximabe subcutâneo) e Parte 2 para demonstrar não inferioridade em termos de PK do REMSIMA® SC (infliximabe subcutâneo) em comparação ao tratamento com REMSIMA® IV (infliximabe intravenoso).

Na Parte 1 deste estudo, 45 pacientes com doença de Crohn ativa foram incluídos para receber 2 doses de REMSIMA® IV 5 mg/kg nas Semanas 0 e 2 e, posteriormente, 44 pacientes foram randomizados em quatro coortes para receber REMSIMA® IV 5 mg/kg (n=13) na Semana 6 e a cada 8 semanas até a Semana 54, REMSIMA® SC 120 mg (n=11), REMSIMA® SC 180 mg (n=12) ou REMSIMA® SC 240 mg (n=8) na Semana 6 e a cada 2 semanas até a Semana 54.

Na Parte 2 deste estudo, entre os 136 pacientes (57 pacientes com doença de Crohn ativa e 79 pacientes com colite ulcerativa ativa) que foram inscritos para receber 2 doses de REMSIMA® 5 mg/kg por via intravenosa nas Semanas 0 e 2, 66 pacientes (28 pacientes com doença de Crohn ativa e 38 pacientes com colite ulcerativa ativa) foram randomizados para receber REMSIMA® SC 120/240 mg na Semana 6 e a cada 2 semanas até a Semana 54, enquanto 65 pacientes (25 pacientes com doença de Crohn ativa e 40 pacientes com colite ulcerativa ativa) foram randomizados

para receber **REMSIMA® IV** 5 mg/kg nas semanas 6, 14 e 22 e depois trocaram para **REMSIMA® SC** 120/240 mg na Semana 30, uma vez a cada 2 semanas até a Semana 54. A dosagem de **REMSIMA® SC** 120/240 mg foi determinada com base no peso corporal do paciente na Semana 6 para aqueles que receberam **REMSIMA® SC** e na Semana 30 para aqueles que trocaram para **REMSIMA® SC** (**REMSIMA® SC** 120 mg para pacientes <80 kg; 240 mg para pacientes ≥80 kg).

Em pacientes com doença de Crohn ativa, os resultados descritivos de eficácia após **REMSIMA® SC** 120 mg geralmente foram comparáveis à **REMSIMA® IV** 5 mg/kg em termos de resposta clínica (resposta CDAI-70 definida como uma diminuição em CDAI em ≥70 pontos e resposta CDAI-100 definida como ≥100 pontos da linha de base), remissão clínica (definida como um resultado CDAI absoluto de <150 pontos) e avaliações de endoscopia (resposta endoscópica definida como uma redução em ≥50% do Resultado Geral da Atividade Endoscópica Simplificada para resultado da Doença de Crohn (SES-CD) do valor basal e remissão endoscópica definido como um resultado SES-CD absoluto de ≤2 pontos).

Colite ou retocolite ulcerativa

Infliximabe subcutâneo

A eficácia do **REMSIMA® SC** (infliximabe subcutâneo) em pacientes com colite ulcerativa ativa foi avaliada na Parte 2 de um estudo de Fase I aberto, randomizado e de grupo paralelo.

Em pacientes com colite ulcerativa ativa, os resultados descritivos da eficácia após **REMSIMA® SC** 120 mg foram geralmente comparáveis à **REMSIMA® IV** 5 mg/kg em termos de resposta clínica (definida como uma diminuição da linha de base na pontuação total de Mayo de pelo menos 3 pontos e em pelo menos 30% ou uma diminuição da linha basal na pontuação parcial de Mayo de pelo menos 2 pontos, com uma diminuição da linha basal na subpontuação para sangramento retal de pelo menos 1 ponto, ou uma subpontuação absoluta para sangramento retal de 0 ou 1), remissão clínica (definido como uma pontuação total de Mayo de ≤2 pontos sem subpontuação individual superior a 1 ponto, ou pontuação parcial de Mayo de ≤1 ponto) e cicatrização da mucosa (definida como subpontuação endoscópica absoluta de 0 ou 1 do Mayo Scoring System).

Resultado de Eficácia do comparador

Artrite reumatoide

Infliximabe intravenoso

A segurança e a eficácia do Remicade® foram avaliadas em 2 estudos pivotais, multicêntricos, randomizados, duplo-cego: ATTRACT (Estudo AR I) e ASPIRE (Estudo AR II). Foi permitido uso concomitante de doses estáveis de ácido fólico, corticosteroides orais (≤ 10 mg/dia) e/ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

O Estudo AR I foi um estudo controlado com placebo em 428 pacientes com artrite reumatoide ativa, apesar do tratamento com metotrexato (MTX). Os pacientes incluídos no estudo tinham uma idade mediana de 54 anos, duração mediana da doença de 8,4 anos, mediana de articulações dolorosas e edemaciadas de 20 e 31, respectivamente, e estavam sob tratamento com dose mediana de metotrexato de 15 mg por semana. Os pacientes receberam tanto placebo + metotrexato ou um de 4 doses/esquemas de tratamento com o Remicade® + MTX: 3 mg/kg ou 10 mg/kg do Remicade® por infusão intravenosa nas semanas 0, 2 e 6, seguidas por infusões adicionais a cada 4 ou 8 semanas, em combinação com metotrexato.

O Estudo AR II foi um estudo controlado com placebo, de 3 braços ativos, em 1.004 pacientes com artrite reumatoide ativa com duração mediana da doença de 3 anos ou menos, virgens de tratamento com metotrexato. Os pacientes incluídos tinham idade mediana de 51 anos com mediana de duração da doença de 0,6 anos e mediana de contagem de articulações dolorosas e edemaciadas de 19 e 31, respectivamente. Mais de 80% dos pacientes tinham erosões articulares no nível basal. Durante a randomização, todos os pacientes receberam metotrexato (otimizado com 20 mg/semana, até a semana 8) e também placebo, 3 mg/kg ou 6 mg/kg do Remicade® nas semanas 0, 2 e 6; e depois a cada 8 semanas.

Os dados do uso do Remicade® sem uso concomitante com metotrexato são limitados.

- Resposta clínica:

No Estudo AR I todas as doses/esquemas do Remicade® + MTX resultaram em uma melhora nos sinais e sintomas, conforme medido pelo critério de resposta do Colégio Americano de Reumatologia (ACR 20), com uma maior porcentagem dos pacientes alcançando respostas ACR 20, 50 e 70 comparado com placebo + MTX (Tabela 3). Esta melhora foi observada na semana 2 e foi mantida até a semana 102. Foram observados maiores efeitos em cada componente do ACR 20 em todos os pacientes tratados com Remicade® + MTX, comparado com placebo + MTX

(Tabela 4). Mais pacientes tratados com Remicade® alcançaram maior resposta clínica do que os pacientes tratados com placebo (Tabela 3).

No Estudo AR II, após 54 semanas de tratamento, ambas as doses do Remicade® + MTX resultaram em maior resposta estatisticamente significativa nos sinais e sintomas, quando comparado com MTX em monoterapia, conforme medido pela proporção de pacientes que alcançaram respostas ACR 20, 50 e 70 (Tabela 3). Mais pacientes tratados com o Remicade® alcançaram uma resposta clínica melhor do que os pacientes tratados com placebo (Tabela 3).

Tabela 17: Resposta ACR (porcentagem de pacientes)								
Resposta	Estudo AR I					Estudo AR II		
	Remicade® + MTX					Remicade® + MTX		
	Placebo + MTX (n = 88)	3 mg/kg		10 mg/kg		Placebo +MTX (n = 274)	3 mg/kg	6 mg/kg
		q 8 Semanas (n = 86)	q 4 Semanas (n = 86)	q 8 Semanas (n = 87)	q 4 Semanas (n = 81)		q 8 Semanas (n = 351)	q 8 Semanas (n = 355)
ACR 20								
Semana 30	20%	50% ^a	50% ^a	52% ^a	58% ^a	N/A	N/A	N/A
Semana 54	17%	42% ^a	48% ^a	59% ^a	59% ^a	54%	62% ^c	66% ^a
ACR 50								
Semana 30	5%	27% ^a	29% ^a	31% ^a	26% ^a	N/A	N/A	N/A
Semana 54	9%	21% ^c	34% ^a	40% ^a	38% ^a	32%	46% ^a	50% ^a
ACR 70								
Semana 30	0%	8% ^b	11% ^b	18% ^a	11% ^a	N/A	N/A	N/A
Semana 54	2%	11% ^c	18% ^a	26% ^a	19% ^a	21%	33% ^b	37% ^a
Melhor resposta								
clínica [#]	0%	7% ^c	8% ^b	15% ^a	6% ^c	8%	12%	17% ^a
[#] Melhor resposta clínica definida como uma resposta ACR 70% por 6 meses consecutivos (visitas consecutivas abrangendo pelo menos 26 semanas) até a semana 102 para o Estudo AR I e até a semana 54 para o Estudo AR II.								
^a p ≤ 0,001								
^b p < 0,01								
^c p < 0,05								

Tabela 18: Componentes ACR 20 no nível basal e 54 semanas (Estudo AR I)

Parâmetros (medianas)	Placebo + MTX (n = 88)		Remicade® + MTX ^a (n = 340)	
	Nível Basal	Semana 54	Nível Basal	Semana 54
Nº de Articulações Dolorosas	24	16	32	8
Nº de Articulações Edemaciadas	19	13	20	7
Dor ^b	6,7	5,2	6,8	3,3
Avaliação Médica Global ^b	6,5	5,2	6,2	2,1
Avaliação Global do Paciente ^b	6,2	6,2	6,3	3,2
Índice de Incapacidade (HAQ-DI) ^c	1,8	1,5	1,8	1,3
PCR (mg/dL)	3,0	2,3	2,4	0,6

^a Todas as doses/esquemas do Remicade® + MTX

^b Escala Analógica Visual (0 = melhor, 10 = pior)

^c Questionário de Avaliação de Saúde, medida de 8 categorias: vestir-se e limpar-se, levantar-se, comer, locomover, higienizar, alcançar, segurar e atividades (0 = melhor, 3 = pior)

- Resposta radiográfica

O dano estrutural em ambas as mãos e pés foi avaliado radiograficamente na semana 54, pela alteração em relação ao nível basal na pontuação total van der Heijde modificado por Sharp (vdH-S), uma pontuação composta para dano estrutural que mede o número e tamanho de articulações com erosão, bem como o grau de estreitamento no espaço articular nas mãos/punhos e pés.

No Estudo AR I, aproximadamente 80% dos pacientes tiveram dados pareados de Raio-X combinados nas 54 semanas e aproximadamente 70% nas 102 semanas. A inibição na progressão do dano estrutural foi observada na semana 54 (Tabela 5) e mantida pelas 102 semanas.

No Estudo AR II, > 90% dos pacientes tinham ao menos 2 avaliações de Raio-X. A inibição na progressão do dano estrutural foi observada na semana 30 e na semana 54 (Tabela 5) nos grupos do Remicade® + MTX, comparado com MTX em monoterapia. Os pacientes tratados com o Remicade® + MTX demonstraram menor progressão no dano estrutural comparado com MTX em monoterapia, quando os níveis basais de proteínas de fase aguda [Proteína C reativa (PCR) e Velocidade de hemossedimentação (VHS)] estavam normais ou elevados: os pacientes com níveis basais elevados proteínas de fase aguda tratados com MTX em monoterapia demonstraram uma progressão média na pontuação total vdH-S de 4,2 unidades comparado com pacientes tratados com o Remicade® + MTX, que apresentaram 0,5 unidade de progressão. Pacientes com níveis basais normais de PCR tratados com MTX em monoterapia demonstraram progressão média na pontuação total vdH-S de 1,80 unidades, comparado com o Remicade® + MTX que apresentaram 0,2 unidades de progressão. Dos pacientes recebendo o Remicade® + MTX, 59% não tiveram progressão (pontuação total vdH-S ≤ 0 unidades) no dano estrutural comparado a 45% dos pacientes recebendo MTX em monoterapia. Em um subgrupo de pacientes que iniciaram o estudo sem erosões articulares, os pacientes tratados com o Remicade® + MTX mantiveram o estado de “sem erosão articular” no primeiro ano em uma maior proporção de pacientes, do que no grupo de MTX em monoterapia, 79% (77/98) vs. 58% (23/40), respectivamente (p < 0,01). Menos pacientes nos grupos o Remicade® + MTX (47%) desenvolveram erosões nas articulações não comprometidas, comparado ao MTX em monoterapia (59%).

Tabela 19: Alteração radiográfica em relação ao basal na semana 54

Estudo AR I			Estudo AR II		
Placebo + MTX (n = 64)	Remicade® + MTX		Placebo + MTX (n = 282)	Remicade® + MTX	
	3 mg/kg q8 semanas (n = 71)	10 mg/kg q8 semanas (n = 77)		3 mg/kg q8 semanas (n = 359)	6 mg/kg q8 semanas (n = 363)

Pontuação total						
Nível basal						
Média	79	78	65	11,3	11,6	11,2
Mediana	55	57	56	5,1	5,2	5,3
Alteração em relação ao nível basal						
Média	6,9	1,3 ^a	0,2 ^a	3,7	0,4 ^a	0,5 ^a
Mediana	4,0	0,5	0,5	0,4	0,0	0,0
Pontuação de erosão ao nível basal						
Média	44	44	33	8,3	8,8	8,3
Mediana	25	29	22	3,0	3,8	3,8
Alteração em relação ao nível basal						
Média	4,1	0,2 ^a	0,2 ^a	3,0	0,3 ^a	0,1 ^a
Mediana	2,0	0,0	0,5	0,3	0,0	0,0
Pontuação JSN ao nível basal						
Média	36	34	31	3,0	2,9	2,9
Mediana	26	29	24	1,0	1,0	1,0
Alteração em relação ao nível basal						
Média	2,9	1,1 ^a	0,0 ^a	0,6	0,1 ^a	0,2
Mediana	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

^a p < 0,001 para cada resultado contra placebo.

- Resposta na função física

A função física e incapacidade foram avaliadas usando o Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ-DI) e o questionário geral de qualidade de vida relacionado à saúde, SF-36.

No Estudo AR I todas as doses/esquemas do Remicade® + MTX apresentaram melhora significativamente maior em relação ao nível basal no HAQ-DI e na pontuação do componente físico resumido SF-36 observado ao longo do tempo até a semana 54 comparado ao placebo + MTX. Não houve piora nas pontuações do componente mental resumido. A mediana (faixa interquartil) de melhora em relação ao nível basal até a semana 54 no HAQ-DI foi 0,1 (-0,1; 0,5) para o grupo placebo + MTX e 0,4 (0,1; 0,9) para o Remicade® + MTX (p < 0,001). Os efeitos em ambos HAQ-DI e SF-36 foram mantidos até a semana 102. Aproximadamente 80 % dos pacientes em todas as doses/esquemas do Remicade® + MTX permaneceram no estudo até a semana 102.

No Estudo AR II ambos os grupos do Remicade® demonstraram maior melhora no HAQ-DI em relação aos níveis basais, observado ao longo do tempo até a semana 54, comparado ao MTX em monoterapia; 0,7 para o Remicade® + MTX vs. 0,6 para MTX em monoterapia (p < 0,001). Não foi observada piora na pontuação do componente mental resumido SF-36.

Espondilite anquilosante

Infliximabe intravenoso

A segurança e a eficácia do Remicade® foram avaliadas em um estudo controlado com placebo, duplo-cego, multicêntrico, randomizado em 279 pacientes com espondilite anquilosante ativa: ASSERT (Estudo EA II). Os pacientes tinham entre 18 e 74 anos de idade e tinham espondilite anquilosante, conforme definido pelo critério modificado New York para Espondilite Anquilosante. Os pacientes tinham que ter doença ativa, conforme evidenciado pela pontuação no Índice de Atividade da Doença de Espondilite Anquilosante de Bath (BASDAI) ≥ 4 (faixa possível de 0-10 mg/kg) e dor espinhal ≥ 4 [Escala Visual Analógica (VAS) de 0-10]. Os pacientes com anquilose completa da coluna foram excluídos do estudo e foi proibido o uso de drogas modificadoras da doença (DMARDs) e corticosteroides de uso sistêmico. As doses do Remicade® 5 mg/kg ou placebo foram administradas por via intravenosa nas semanas 0, 2, 6, 12 e 18.

Em 24 semanas, foi observada melhora nos sinais e sintomas da espondilite anquilosante em 61% dos pacientes do grupo tratado com o Remicade® vs. 19% dos pacientes do grupo placebo (p < 0,001), conforme medido pela proporção de pacientes alcançando uma melhora de 20% no critério de resposta ASAS (ASAS 20). A diferença entre os grupos do Remicade® e de placebo foi observada na semana 2 e mantida até a semana 24 (Figura 1 e Tabela 6).

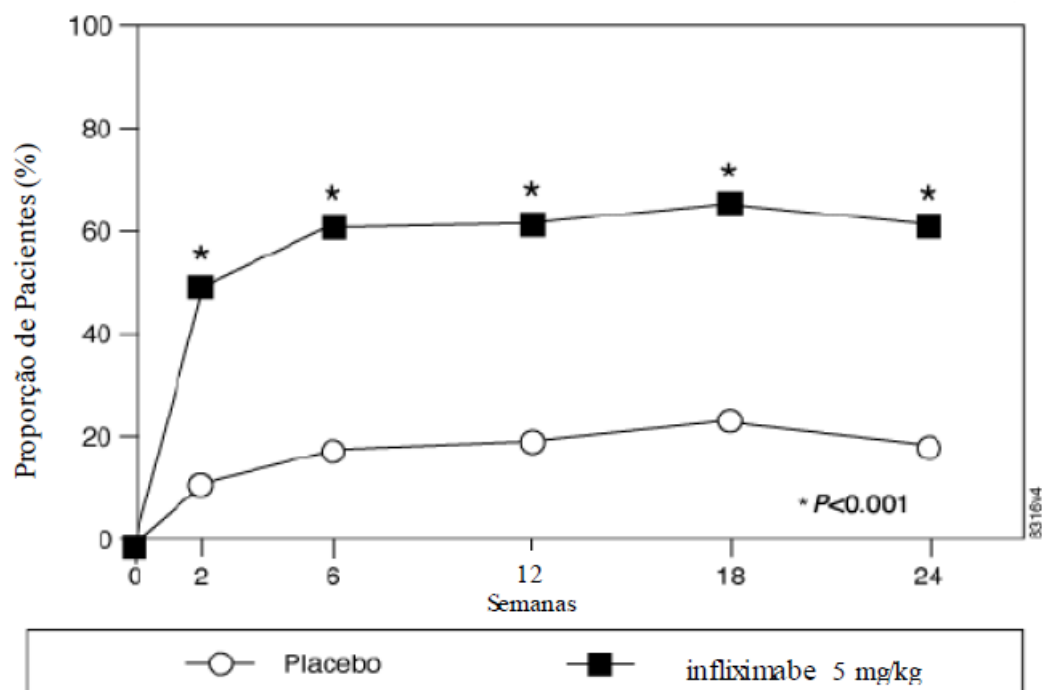


Figura 5: Proporção de pacientes alcançando resposta ASAS 20

Em 24 semanas, a proporção de pacientes alcançando uma melhora nos sinais e sintomas de espondilite anquilosante de 50 % e 70%, conforme medido pelo critério de resposta ASAS (ASAS 50 e ASAS 70, respectivamente), foi de 44% e 28%, respectivamente, para os pacientes recebendo o Remicade®, comparado com 9% e 4%, respectivamente, para pacientes recebendo placebo ($p < 0,001$, o Remicade® vs. placebo). Um menor nível de atividade da doença [definido como um valor < 20 (na escala de 0-100 mm) em cada um dos 4 parâmetros de resposta ASAS) foi alcançado em 22% dos pacientes tratados com o Remicade® vs. 1% nos pacientes tratados com placebo ($p < 0,001$).

Tabela 20: Componentes da atividade da doença espondilite anquilosante

	Placebo (n = 78)		Remicade® 5 mg/kg ^a (n = 201)		Valor de p
	Nível basal	24 semanas	Nível basal	24 semanas	
Critério de resposta ASAS 20					
Avaliação Global do Paciente ^a	6,6	6,0	6,8	3,8	< 0,001
Dor espinhal ^a	7,3	6,5	7,6	4,0	< 0,001
BASFI ^b	5,8	5,6	5,7	3,6	< 0,001
Inflamação ^c	6,9	5,8	6,9	3,4	< 0,001
Respondedores de fase aguda					
PCR média (mg/dL) ^d	1,7	1,5	1,5	0,4	< 0,001
Mobilidade espinhal (cm, média)					
Teste modificado de Schober ^e	4,0	5,0	4,3	4,4	0,75
Expansão torácica ^e	3,6	3,7	3,3	3,9	0,04
Trago à parede ^e	17,3	17,4	16,9	15,7	0,02

Flexão espinal lateral ^c	10,6	11,0	11,4	12,9	0,03
-------------------------------------	------	------	------	------	------

^a Medida pela VAS, com 0 = nenhuma e 10 = grave

^b Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Bath (BASFI), média de 10 questões

^c Inflamação, média das 2 últimas questões das 6 questões do BASDAI

^f Faixa normal de PCR 0 – 1,0 mg/dL

^g Valores normais de mobilidade espinal: teste modificado de Schober: > 4 cm; expansão torácica: > 6 cm; trago < 15 cm; flexão espinal lateral: > 10 cm

A melhora mediana em relação ao nível basal na pontuação do componente físico resumido no questionário geral de qualidade de vida relacionado à saúde, SF-36 na semana 24 foi de 10,2 para o grupo de tratamento com o Remicade® vs. 0,8 para o grupo placebo ($p < 0,001$). Não houve alteração na pontuação do componente mental resumido tanto para o grupo do Remicade® como para o grupo placebo.

Os resultados deste estudo foram semelhantes àqueles observados em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo em 70 pacientes com espondilite anquilosante.

Artrite psoriásica

Infliximabe intravenoso

A segurança e a eficácia do Remicade® foram avaliadas em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo em 200 pacientes adultos com artrite psoriásica ativa, apesar do tratamento com DMARDs ou AINE (≥ 5 articulações edemaciadas e ≥ 5 articulações dolorosas), com 1 ou mais dos seguintes subtipos: artrite acometendo articulações interfalângianas distais (DIP) ($n = 49$), artrite mutilante ($n = 3$), artrite periférica assimétrica ($n = 40$), artrite poliarticular ($n = 100$) e espondilite com artrite periférica ($n = 8$). Os pacientes também tinham psoríase em placa com uma lesão alvo de qualificação de diâmetro ≥ 2 cm. Quarenta e seis por cento dos pacientes continuaram em doses estáveis de metotrexato (≤ 25 mg/semana). Durante a fase duplo-cega de 24 semanas, os pacientes receberam tanto 5 mg/kg do Remicade® ou placebo nas semanas 0, 2, 6, 14 e 22 (100 pacientes em cada grupo). Na semana 16, os pacientes com < 10% de melhora em relação aos níveis basais, em ambas as contagens de articulações edemaciadas e articulações dolorosas, passaram a receber indução com o Remicade® (escape precoce). Na semana 24, todos os pacientes do grupo placebo passaram a receber indução com o Remicade®. A administração continuou para todos os pacientes até a semana 46.

- Resposta clínica

O tratamento com o Remicade® resultou em melhora nos sinais e sintomas, conforme avaliado pelo critério ACR, com 58% dos pacientes do grupo tratado com o Remicade® alcançando ACR 20 na semana 14, comparado com 11% dos pacientes tratados com placebo ($p < 0,001$). A resposta foi semelhante, independente do uso concomitante de metotrexato. Foi observada melhora no início da semana 2. Em 6 meses, as respostas ACR 20/50/70 foram alcançadas por 54%, 41% e 27%, respectivamente, dos pacientes recebendo o Remicade® comparado com 16%, 4% e 2%, respectivamente, dos pacientes recebendo placebo. Respostas semelhantes foram observadas em pacientes com cada subtipo de artrite psoriásica, entretanto, poucos pacientes com os subtipos artrite mutilante e espondilite com artrite periférica foram incluídos.

Quando comparado ao placebo, o tratamento com o Remicade® resultou em melhora nos componentes do critério de resposta ACR, assim como em dactilites e entesopatia (Tabela 7). A resposta clínica foi mantida ao longo das 54 semanas. Respostas semelhantes foram observadas na fase inicial do estudo randomizado, controlado com placebo em 104 pacientes com artrite psoriásica e as respostas foram mantidas ao longo de 98 semanas na fase de extensão aberta.

Tabela 21: Componentes ACR20 e porcentagem de pacientes com 1 ou mais articulações com dactilite e porcentagem de pacientes com entesopatia no nível basal e na semana 24

Pacientes randomizados	Placebo (n = 100)		Remicade® 5 mg/kg (n = 100)	
	Nível basal	24 semanas	Nível basal	24 semanas
Parâmetros (medianas)				
Nº de articulações dolorosas ^b	24	20	20	6
Nº de articulações edemaciadas ^c	12	9	12	3
Dor ^d	6,4	5,6	5,9	2,6
Avaliação Médica Global ^d	6,0	4,5	5,6	1,5
Avaliação Global do Paciente ^d	6,1	5,0	5,9	2,5
Índice de Incapacidade (HAQ-DI) ^e	1,1	1,1	1,1	0,5

PCR (mg/dL) ^f	1,2	0,9	1,0	0,4
de pacientes com 1 ou mais dedos com dactilite	41	33	40	15
% de pacientes com entesopatia	35	36	42	22

^a $p < 0,001$ para a % alteração em relação ao nível basal para todos os componentes ACR 20 na semana 24, $p < 0,05$ para a % de pacientes com dactilite; e $p = 0,004$ para a % de pacientes com entesopatia na semana 24

^b Escala de 0 – 68

^c Escala de 0 – 66

^d Escala Visual Analógica (0 = melhor; 10 = pior)

^e Questionário de Avaliação de Saúde, medida de 8 categorias: vestir-se e arrumar-se, levantar-se, comer, andar, higienizar, alcançar, segurar e atividades (0 = melhor; 3 = pior)

^f Faixa normal 0 – 0,6 mg/dL

A melhora no Índice de Gravidade e Área de Psoríase (PASI) em pacientes com artrite psoriásica com área de superfície corporal (BSA) ≥ 3 (placebo $n = 87$, Remicade[®] $n = 83$) foi alcançada na semana 14, independente do uso concomitante de metotrexato, com 64% dos pacientes tratados com o Remicade[®] alcançando 75% de melhora em relação aos níveis basais vs. 2% dos pacientes tratados com placebo. Uma melhora foi observada em alguns pacientes no início da semana 2. Em 6 meses, as respostas PASI 75 e PASI 90 foram alcançadas por 60% e 39%, respectivamente, para os pacientes tratados com o Remicade[®] comparado a 1% e 0%, respectivamente, dos pacientes recebendo placebo. A resposta PASI foi em geral mantida até a semana 54.

- Respostas radiográficas

O dano estrutural em ambas as mãos e pés foi avaliado radiograficamente pela alteração em relação aos níveis basais na pontuação total modificada vdH-S incluindo articulações DIP. A pontuação total modificada vdH-S é uma pontuação composta de dano estrutural que mede o número e extensão das erosões nas articulações e o grau de estreitamento do espaço articular (JSN) nas mãos e pés. Na semana 24, os pacientes tratados com o Remicade[®] tiveram menos progressão radiográfica do que os pacientes tratados com placebo (alteração média de -0,70 vs. 0,82; $p < 0,001$). Os pacientes tratados com o Remicade[®] também tiveram menos progressão em suas pontuações de erosão (-0,56 vs. 0,51) e pontuações JSN (-0,14 vs. 0,31). Os pacientes no grupo do Remicade[®] apresentaram inibição contínua no dano estrutural na semana 54. A maioria dos pacientes demonstrou pequena ou nenhuma alteração na pontuação vdH-S durante os 12 meses de estudo (alteração mediana de 0 em ambos os pacientes que inicialmente receberam o Remicade[®] ou placebo). Mais pacientes do grupo placebo (12%) tiveram progressão aparente imediata, comparada ao grupo do Remicade[®] (3%).

- Função física

O status da função física foi avaliado usando o Índice de Incapacidade HAQ (HAQ-DI) e o questionário de saúde SF-36. Os pacientes tratados com o Remicade[®] tiveram melhora significativa na função física, conforme avaliado pelo HAQ-DI (porcentagem mediana de melhora na pontuação HAQ-DI em relação aos níveis basais na semana 14 e 24 de 43% dos pacientes tratados com o Remicade[®] vs. 0% dos pacientes tratados com placebo). Durante a fase duplo-cega do estudo, controlada com placebo (24 semanas), 54% dos pacientes tratados com o Remicade[®] alcançaram melhora clinicamente significativa no HAQ-DI (diminuição de $\geq 0,3$ unidades) comparado com 22% dos pacientes tratados com placebo. Os pacientes tratados com o Remicade[®] também demonstraram maior melhora nas pontuações dos componentes mental e físico resumidos SF-36, do que os pacientes tratados com placebo. As respostas foram mantidas por até 2 anos na fase de extensão aberta do estudo.

Psoríase em placa

Infliximabe intravenoso

A segurança e a eficácia do Remicade[®] foram avaliadas em 3 estudos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo em pacientes com 18 anos ou mais, com psoríase em placa crônica estável acometendo $\geq 10\%$ BSA, uma pontuação PASI mínima de 12 e que eram candidatos para terapia sistêmica ou fototerapia. Os pacientes com psoríase gutata, pustular ou eritrodérmica foram excluídos destes estudos. Nenhuma terapia antipsoriásica foi permitida durante o estudo, com exceção de corticosteroides tópicos de baixa potência na face e virilha após a semana 10 do início do estudo.

O Estudo I (EXPRESS) avaliou 378 pacientes que receberam placebo ou Remicade[®] na dose de 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 (terapia de indução), seguida por terapia de manutenção a cada 8 semanas. Na semana 24, o grupo placebo passou a receber terapia de indução com o Remicade[®] (5 mg/kg), seguida pela terapia de manutenção a cada 8 semanas. Os

pacientes originalmente randomizados para Remicade® continuaram a receber Remicade® 5 mg/kg a cada 8 semanas até a semana 46. Entre todos os grupos de tratamento, a pontuação PASI mediana no nível basal foi de 21 e a pontuação da Avaliação Médica Global Estática (sPGA) no nível basal variou de moderada (52% dos pacientes) para intensa (36%), para grave (2%). Em adição, 75% dos pacientes tiveram um BSA > 20%. Setenta e um por cento dos pacientes receberam previamente tratamento sistêmico e 82% dos pacientes receberam fototerapia.

O Estudo II (EXPRESS II) avaliou 835 pacientes que receberam placebo ou Remicade® nas doses de 3 mg/kg ou 5 mg/kg, nas semanas 0, 2 e 6 (terapia de indução). Na semana 14, dentro de cada grupo de dose de Remicade®, os pacientes foram randomizados para ambos os esquemas de tratamento (a cada 8 semanas), ou tratamento de manutenção conforme necessário (PRN) até a semana 46. Na semana 16, o grupo placebo passou a receber terapia de indução de Remicade® (5 mg/kg), seguido de terapia de manutenção a cada 8 semanas.

Entre todos os grupos de tratamento, a mediana na pontuação PASI basal foi 18 e 63% dos pacientes tiveram uma BSA > 20%. Cinquenta e cinco por cento dos pacientes previamente receberam terapia sistêmica e 64% receberam uma fototerapia.

Um Estudo III (SPIRIT) avaliou 249 pacientes que tinham recebido previamente tanto tratamento com psoraleno + ultravioleta A (PUVA), ou outra terapia sistêmica para psoríase. Estes pacientes foram randomizados para receber tanto placebo ou Remicade® nas doses 3 mg/kg ou 5 mg/kg, nas semanas 0, 2 e 6. Na semana 26, os pacientes com pontuação sPGA moderada ou pior (maior que ou igual a 3 em uma escala de 0 a 5) receberam uma dose adicional do tratamento randomizado. Entre todos os grupos de tratamento, a pontuação PASI mediana no nível basal foi de 19 e a pontuação sPGA no nível basal variou de moderada (62% dos pacientes) para intensa (22%), para grave (3%). Em adição, 75% dos pacientes tiveram um BSA > 20%. Dos pacientes incluídos, 114 (46%) receberam dose adicional na semana 26.

Nos Estudos I, II e III, o desfecho primário foi a proporção de pacientes que alcançaram uma redução na pontuação PASI de ao menos 75% (PASI 75) em relação ao nível basal, na semana 10. No Estudo I e Estudo III, outro fator avaliado incluiu a proporção de pacientes que atingiram uma pontuação de sPGA “clareamento completo” ou “doença mínima”. A escala sPGA é uma escala de 6 categorias, variando de “5 = doença grave” a “0 = clareamento completo”, que indica a avaliação global do médico da gravidade da psoríase, com foco na infiltração, eritema e descamação. O sucesso do tratamento, definido como “clareamento completo” ou “doença mínima”, consistiu de nenhuma ou mínima elevação da placa, com eritema de coloração até vermelho claro e nenhuma ou mínima descamação fina de < 5% da superfície da placa.

O Estudo II também avaliou a proporção de pacientes que alcançou uma pontuação de “clareamento completo” ou “excelente” pela Avaliação Médica Global relativa (rPGA). O rPGA é uma escala de 6 categorias que varia de “6 = piora” a “1 = clareamento completo” que foi avaliada em relação ao nível basal. As lesões globais foram classificadas conforme a porcentagem de acometimento corporal, bem como a infiltração global, descamação e eritema. O sucesso do tratamento, definido como “clareamento completo” ou “excelente”, consistiu em alguma mudança de coloração residual rosada ou pigmentação, para melhora acentuada (textura da pele próxima do normal. Algum eritema pode estar presente). Os resultados destes estudos estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 22: Estudos de psoríase I, II e III, porcentagem de pacientes que alcançaram PASI 75 na semana 10 e porcentagem de pacientes que alcançaram “sucesso” do tratamento com a Avaliação Médica Global

	Remicade®		
	Placebo	3 mg/kg	5 mg/kg
Estudo de Psoríase I - pacientes randomizados ^a	77	---	301
PASI 75	2 (3%)	---	242 (80%)*
sPGA	3 (4%)	---	242 (80%)*
Estudo de Psoríase II – pacientes randomizados ^a	208	313	314
PASI 75	4 (2%)	220 (70%)*	237 (75%)*
rPGA	2 (1%)	217 (69%)*	324 (75%)*
Estudo de Psoríase III – pacientes randomizados ^b	51	99	99
PASI 75	3 (6%)	71 (72%)*	87 (88%)*
sPGA	5 (10%)	71 (72%)*	89 (90%)*

* p < 0,001 comparado com placebo%.

^a Pacientes com perda de dados na semana 10 foram considerados como não respondedores.

^b Pacientes com perda de dados na semana 10 foram incluídos com base na última observação.

No Estudo I, no subgrupo de pacientes com maior extensão da psoríase que tinham recebido fototerapia prévia, 85% dos pacientes do regime de 5 mg/kg do Remicade® alcançou PASI 75 na semana 10, comparado a 4% dos pacientes do grupo placebo.

No Estudo II, no subgrupo de pacientes com maior extensão da psoríase que tinham recebido fototerapia prévia, 72% e 77% dos pacientes no regime de 3 mg/kg do Remicade® e 5 mg/kg do Remicade® alcançou PASI 75 na semana 10, respectivamente, comparado a 1% no grupo placebo. No Estudo II, entre os pacientes com maior extensão da psoríase que falharam ou eram intolerantes à fototerapia, 70% e 78% dos pacientes no regime de 3 mg/kg do Remicade® e 5 mg/kg do Remicade® alcançou PASI 75 na semana 10, respectivamente, comparado a 2% no grupo placebo.

A manutenção da resposta foi estudada em subgrupos de 292 e 297 pacientes tratados com o Remicade® nos grupos de 5 mg/kg e 3 mg/kg, respectivamente, no Estudo II. No início da semana 14, com base nas respostas estratificadas por PASI na semana 10 e por centro de pesquisa, os pacientes dos grupos ativos foram randomizados novamente para ambos os regimes de dose ou para o tratamento de manutenção necessário (PRN).

Os grupos que receberam a dose de manutenção a cada 8 semanas parecem ter tido maior porcentagem de sustentação do PASI 75 até a semana 50, quando comparado com aqueles pacientes que receberam doses conforme necessário ou PRN, e a melhor resposta foi mantida para a dose de 5 mg/kg a cada 8 semanas. Estes resultados são apresentados na Figura 2. Na semana 46, quando as concentrações séricas do Remicade® estavam no vale no grupo de dose a cada 8 semanas, 54% dos pacientes do grupo de 5 mg/kg alcançaram PASI 75 comparado com 36% no grupo de 3 mg/kg. A menor porcentagem de respondedores PASI 75 no grupo de dose 3 mg/kg a cada 8 semanas, comparado ao grupo de 5 mg/kg foi associada a menor porcentagem de pacientes com níveis séricos (vale) de Remicade® detectável. Isto pode estar relacionado em parte com as maiores taxas de anticorpos. Além disso, no subgrupo de pacientes que alcançaram uma resposta na semana 10, a manutenção da resposta parece ser maior nos pacientes que receberam o Remicade® a cada 8 semanas na dose de 5 mg/kg. Independente se as doses de manutenção são PRN ou a cada 8 semanas, há uma diminuição na resposta da subpopulação de pacientes em cada grupo ao longo do tempo. Os resultados do Estudo I até a semana 50 nos grupos de regime de dose de manutenção de 5 mg/kg a cada 8 semanas, foram semelhantes aos resultados obtidos no Estudo II.

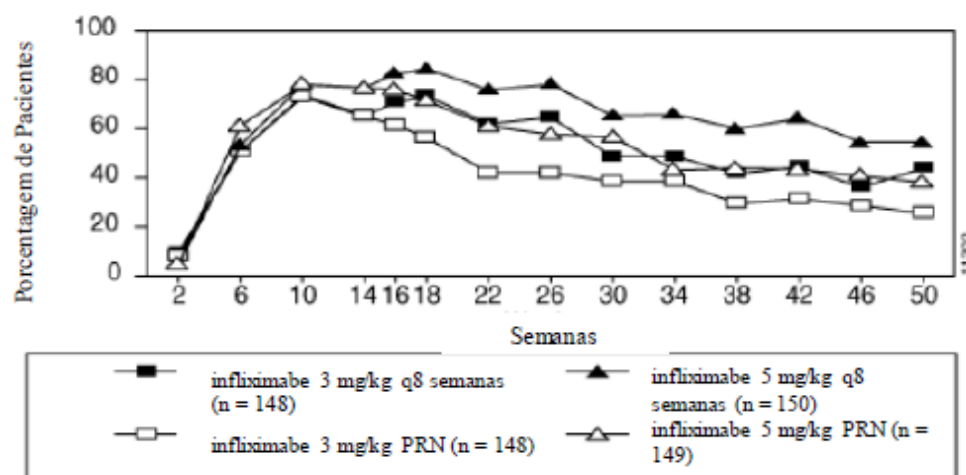


Figura 6: Proporção de pacientes alcançando melhora no PASI $\geq$ 75 em relação ao nível basal até a semana 50; pacientes randomizados na semana 14

A eficácia e segurança do tratamento do Remicade® além de 50 semanas não foram avaliadas em pacientes com psoríase em placa.

Doença de Crohn ativa

Infliximabe intravenoso

A segurança e eficácia de doses únicas e múltiplas do Remicade® foram avaliadas em 2 estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo, em 653 pacientes com doença de Crohn gravemente ativa [Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI) $\geq$ 220 e $\leq$ 400] com resposta inadequada para terapias convencionais prévias. Foi permitido o uso concomitante de doses estáveis de aminossalicilatos, corticosteroides e/ou agentes imunomoduladores e 92% dos pacientes continuaram a receber ao menos uma dose destas medicações.

No estudo de dose única com 108 pacientes, 16% (4/25) dos pacientes do grupo placebo alcançaram uma resposta clínica (diminuição no CDAI ≥ 70 pontos) na semana 4 vs. 81% (22/27) dos pacientes recebendo 5 mg/kg do Remicade® ($p < 0,001$, Teste Exato de Fisher, 2 x 2). Adicionalmente, 4% (1/25) dos pacientes do grupo placebo e 48% (13/27) dos pacientes recebendo 5 mg/kg do Remicade® alcançaram remissão clínica (CDAI < 150) na semana 4.

Em um estudo de multidose [ACCENT 1 (Estudo de Crohn I)], 545 pacientes receberam 5 mg/kg na semana 0 e então foram randomizados para um de três grupos de tratamento. O grupo de manutenção com placebo recebeu placebo nas semanas 2 e 6 e depois, a cada 8 semanas. O grupo de manutenção com 5 mg/kg recebeu 5 mg/kg nas semanas 2 e 6 e depois, a cada 8 semanas. O grupo de manutenção com 10 mg/kg recebeu 5 mg/kg nas semanas 2 e 6 e depois, 10 mg/kg a cada 8 semanas. Os pacientes em resposta na semana 2 foram randomizados e analisados separadamente daqueles que não responderam nesta semana. Após a semana 6, a retirada gradual de corticosteroides foi permitida.

Na semana 2, 57% (311/545) dos pacientes estavam em resposta clínica. Na semana 30, uma proporção significativamente maior destes pacientes nos grupos de manutenção com 5 mg/kg e 10 mg/kg alcançou remissão clínica, comparado aos pacientes no grupo de manutenção com placebo (Tabela 9).

Adicionalmente, uma proporção significativamente maior de pacientes nos grupos de manutenção com o Remicade® 5 mg/kg e 10 mg/kg estavam em remissão clínica e aptos para interromper o uso de corticosteroides, quando comparado aos pacientes do grupo de manutenção com placebo, na semana 54 (Tabela 9).

Tabela 23: Remissão clínica e retirada de esteroides

	Dose única de 5 mg/kg ^a	Três doses de indução ^b	
	Manutenção com Placebo	Manutenção com o Remicade® a cada 8 semanas	
		5 mg/kg	10 mg/kg
Semana 30	25/102	41/104	48/105
Remissão clínica	25%	39%	46%
Valor de p ^c	---	0,022	0,001
Semana 54	6/54	14/56	18/53
Pacientes em remissão capazes de interromper o uso de corticosteroides ^d	11%	25%	34%
Valor de p ^c	---	0,059	0,005

^a Remicade® na semana 0.

^b Remicade® 5 mg/kg administrado nas semanas 0, 2 e 6.

^c Valor de p representa comparações grupos pareados ao placebo.

^d Daqueles recebendo corticosteroides no nível basal.

Os pacientes nos grupos de manutenção com o Remicade® (5 mg/kg e 10 mg/kg) tiveram um maior tempo para perder resposta do que os pacientes que estavam no grupo de manutenção com placebo (Figura 3). Na semana 30 e 54, uma melhora significativa em relação ao nível basal foi observada entre os grupos tratados com o Remicade® 5 mg/kg e 10 mg/kg, comparado com o grupo tratado com placebo, no questionário específico para doença inflamatória intestinal (IBQD), particularmente nos componentes sistêmicos e intestinais e na pontuação dos componentes físicos resumidos do questionário geral de qualidade de vida relacionado à saúde, SF-36.

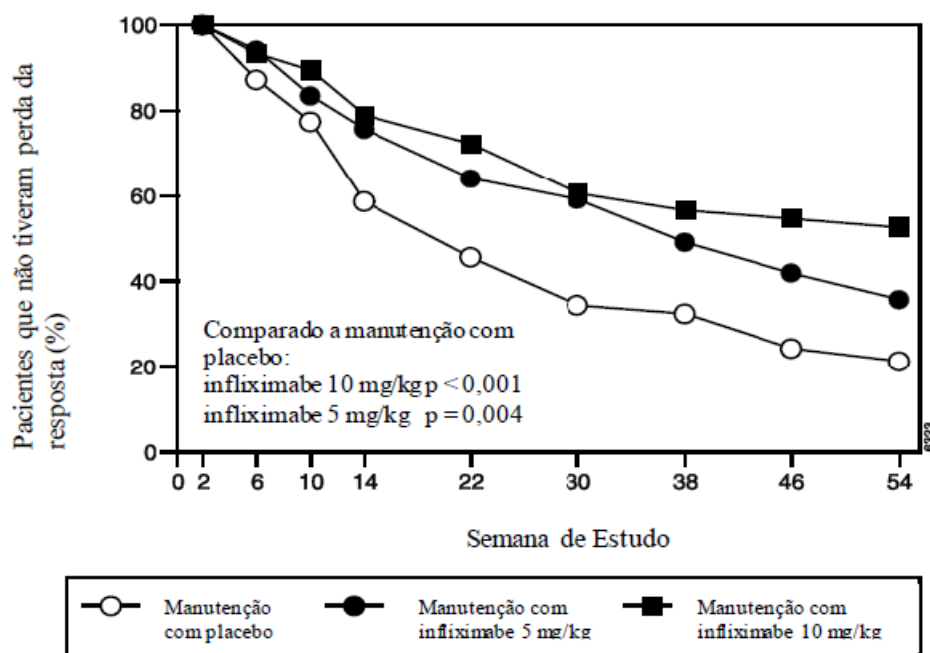


Figura 7: Estimativa Kaplan-Meier da proporção de pacientes que não tiveram perda de resposta até a semana 54

Em um subgrupo de 78 pacientes que tinham ulceração da mucosa no nível basal e que participaram de um subestudo de endoscopia, 13 de 43 pacientes do grupo de manutenção com o Remicade® tinham evidência de cicatrização da mucosa, quando comparado com 1 de 28 pacientes tratados com o grupo placebo, na semana 10. Dos pacientes tratados com o Remicade® que apresentavam cicatrização da mucosa na semana 10, 9 de 12 pacientes apresentaram cicatrização da mucosa na semana 54.

Os pacientes que alcançaram uma resposta e subsequentemente perderam, foram elegíveis ao tratamento com o Remicade® de forma episódica em uma dose 5 mg/kg maior do que a dose para a qual foram randomizados. A maioria destes pacientes respondeu a uma maior dose. Entre os pacientes que não tinham resposta na semana 2, dos que receberam doses de manutenção do Remicade®, 59% (92/157) responderam até a semana 14 comparado a 51% (39/77) do grupo de manutenção com placebo. Entre os pacientes que não apresentaram resposta até a semana 14, a administração de tratamento adicional não resultou em aumento significativo de respostas.

Doença de Crohn fistulizante

Infliximabe intravenoso

A segurança e a eficácia do Remicade® em pacientes com doença de Crohn fistulizante com fistula(s) que tinham ao menos 3 meses de duração, foram avaliadas em 2 estudos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo. Foi permitido o uso concomitante de doses estáveis de corticosteroides, 5-aminossalicilatos, antibióticos, metotrexato (MTX), 6-mercaptopurina (6-MP) e/ou azatioprina (AZA).

No primeiro estudo, 94 pacientes receberam 3 doses de placebo ou Remicade® nas semanas 0, 2 e 6. A resposta da fistula ($\geq 50\%$ da redução no número de drenagem enterocutâneas por compressão leve, em ao menos 2 visitas consecutivas sem aumento de medicação ou cirurgia para doença de Crohn) foi observada em 68% (21/31) dos pacientes do grupo tratado com o Remicade® 5 mg/kg ($p = 0,002$) e 56% (18/32) dos pacientes tratados com o Remicade® 10 mg/kg ($p=0,021$) vs. 26% (8/31) dos pacientes do braço do placebo. A mediana para o tempo do início da resposta e a mediana da duração da resposta nos pacientes tratados com o Remicade® foi de 2 e 12 semanas, respectivamente. O fechamento de todas as fístulas foi alcançado em 52% dos pacientes tratados com o Remicade® comparado com 13% dos pacientes do grupo placebo ($p < 0,001$).

No segundo estudo [ACCENT II (Estudo de Crohn II)], os pacientes que foram incluídos tiveram que ter ao menos 1 fistula de drenagem enterocutânea (perianal e abdominal). Todos os pacientes receberam o Remicade® nas semanas 0, 2 e 6. Os pacientes foram randomizados para manutenção com placebo ou Remicade® 5 mg/kg na semana 14. Os pacientes receberam as doses de manutenção na semana 14 e depois a cada 8 semanas, até a semana 46. Os pacientes que tinham resposta da fistula (resposta da fistula foi definida da mesma forma que no primeiro estudo) nas semanas 10 e 14 foram randomizados separadamente daqueles que não tinham resposta. O desfecho primário foi o tempo para a

perda da resposta a partir da randomização entre os pacientes que tinham resposta da fistula.

Entre os pacientes randomizados (273 dos 296 pacientes inicialmente incluídos), 87% tinham fistulas perianais e 14% tinham fistulas abdominais. Oito por cento também tinham fistulas retovaginais. Mais de 90% dos pacientes tinham recebido tratamento prévio com imunossupressores ou antibióticos.

Na semana 14, 65% (177/273) os pacientes tinham respostas da fistula. Os pacientes randomizados para o tratamento de manutenção com o Remicade® tinham maior tempo para a perda da resposta da fistula comparado com o grupo de manutenção com placebo (Figura 4). Na semana 54, 38% (33/87) dos pacientes tratados com o Remicade® não tinham drenagem de fistulas, comparado com 22% (20/90) dos pacientes tratados com placebo ($p = 0,02$). Quando comparado ao grupo de manutenção com placebo, os pacientes em tratamento com o Remicade® tiveram tendência para menos episódios de hospitalização.

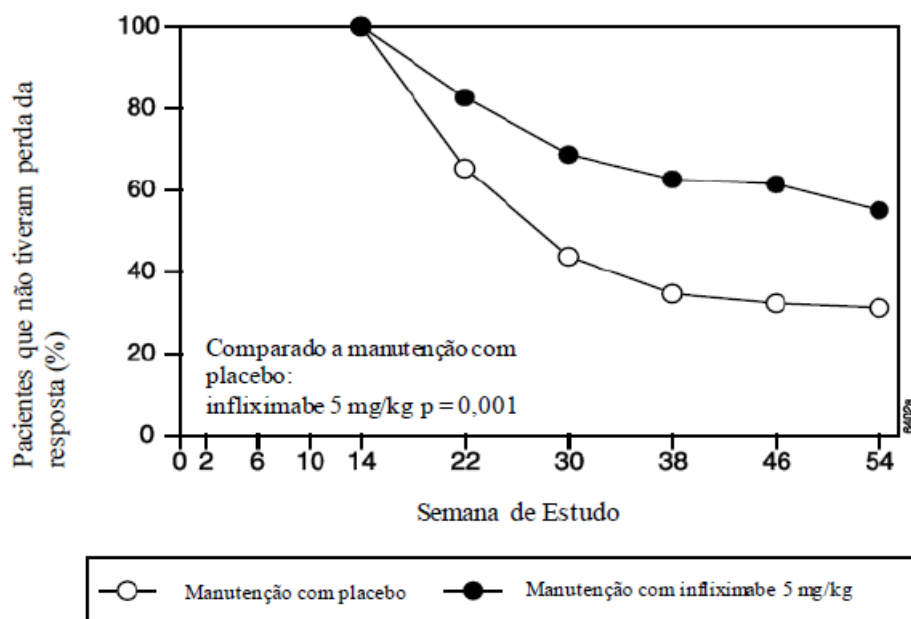


Figura 8: Estimativa da tabela de vida a partir da proporção de pacientes que não tiveram perda de resposta de fistula até a semana 54

Os pacientes que alcançaram uma resposta de fistula e subsequentemente perderam a resposta foram elegíveis para receber tratamento de manutenção com o Remicade® a uma dose 5 mg/kg maior do que a dose para qual foram randomizados. Dos pacientes do grupo de manutenção com placebo, 66% (25/38) responderam ao Remicade® 5 mg/kg e 57% (12/21) dos pacientes do grupo de manutenção com o Remicade® responderam a 10 mg/kg.

Os pacientes que não alcançaram uma resposta até a semana 14 provavelmente não responderiam a doses adicionais do Remicade®.

Proporções semelhantes de pacientes de ambos os grupos desenvolveram novas fistulas (total de 17%) e um número semelhante desenvolveu abscessos (total de 15%).

Colite ou retocolite ulcerativa

Infliximabe intravenoso

A segurança e eficácia do Remicade® foram avaliadas em 2 estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo em 728 pacientes com colite ou retocolite ulcerativa moderada ou gravemente ativa (UC) [pontuação de Mayo entre 6 e 12 (faixa possível de 0 a 12), subpontuação endoscópica ≥ 2] com uma resposta inadequada ao tratamento convencional oral (Estudos UC I e UC II). Foi permitido o uso concomitante de doses estáveis de aminossalicilatos, corticosteroides e/ou agentes imunomoduladores. A redução gradual de corticosteroides foi permitida após a semana 8. Os pacientes foram randomizados na semana 0 para receber placebo, Remicade® 5 mg/kg ou 10 mg/kg e depois nas semanas 0, 2, 6 e, então, a cada 8 semanas até a semana 46 no Estudo UC I; e nas semanas 0, 2, 6 e depois a cada 8 semanas até a semana 22 no Estudo UC II. No Estudo UC II, foi permitido que os pacientes continuassem no tratamento cego até a semana 46 conforme critério do investigador.

Os pacientes no Estudo UC I apresentaram falha da resposta ou foram intolerantes ao uso de corticosteroides orais, 6-MP ou AZA. Os pacientes do Estudo UC II apresentaram falha da resposta ou foram intolerantes aos tratamentos anteriormente mencionados e /ou aminossalicilatos. Uma proporção semelhante de pacientes do Estudo UC I e UC II

estavam recebendo corticosteroides (61% e 51%, respectivamente), 6-MP/AZA (49% e 43%) e aminossalicilatos (70% e 75%) no nível basal. Mais pacientes no Estudo UC II do que UC I estavam recebendo exclusivamente aminossalicilatos (26% vs. 11%, respectivamente). A resposta clínica foi definida como uma diminuição em relação ao nível basal na pontuação de Mayo de $\geq 30\%$ e ≥ 3 pontos, acompanhado por uma diminuição na subpontuação de sangramento retal de ≥ 1 ou subpontuação de sangramento retal de 0 ou 1.

- Resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa

Em ambos os Estudos UC I e UC II, maiores porcentagens de pacientes em ambos os grupos de tratamento com o Remicade® alcançaram resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa, quando comparado ao grupo placebo. Cada um destes efeitos foi mantido até o final do estudo (54 semanas no Estudo UC I e 30 semanas no Estudo II). Além disso, uma maior proporção de pacientes dos grupos do Remicade® apresentou resposta sustentada e remissão sustentada, do que o observado no grupo placebo (Tabela 10).

Dos pacientes tratados com corticosteroides no nível basal, proporções maiores de pacientes dos grupos de tratamento com o Remicade® estavam em remissão clínica e estavam aptos a descontinuar corticosteroides na semana 30, comparado aos pacientes do grupo de tratamento com placebo (22% nos grupos de tratamento com o Remicade® vs. 10% no grupo de tratamento com placebo no Estudo UC I; 23% nos grupos de tratamento com o Remicade® vs. 3% no grupo de tratamento com placebo no Estudo UC II). No Estudo UC I, este efeito foi mantido até a semana 54 (21% nos grupos de tratamento com o Remicade® vs. 9% no grupo de tratamento com placebo). A resposta associada ao uso do Remicade® foi em geral semelhante em ambos os grupos de regimes de dose, 5 mg/kg e 10 mg/kg.

Tabela 24: Resposta, remissão e cicatrização da mucosa em estudos de colite ulcerativa

	Estudo UC I			Estudo UC II		
	Placebo	Remicade® 5 mg/kg	Remicade® 10 mg/kg	Placebo	Remicade® 5 mg/kg	Remicade® 10 mg/kg
Pacientes randomizados	121	121	122	123	121	120
Resposta clínica^{a,d}						
Semana 8	37%	69%*	62%*	29%	65%*	69%*
Semana 30	30%	52%*	51%**	26%	47%*	60%*
Semana 54	20%	45%*	44%*	N/A	N/A	N/A
Resposta Sustentada^d						
(Resposta clínica em ambas semanas 8 e 30)	23%	49%*	46%*	15%	41%*	53%*
(Resposta clínica nas semanas 8, 30 e 54)	14%	39%*	37%*	N/A	N/A	N/A
Remissão clínica^{b,d}						
Semana 8	15%	39%*	32%**	6%	34%*	28%*
Semana 30	16%	34%**	37%*	11%	26%**	36%*
Semana 54	17%	35%**	34%**	N/A	N/A	N/A
Remissão sustentada^d						
(Remissão clínica em ambas as semanas 8 e 30)	8%	23%**	26%*	2%	15%*	23%*
(Remissão clínica nas semanas 8, 30 e 54)	7%	20%**	20%**	N/A	N/A	N/A
Cicatrização da mucosa^{c,d}						
Semana 8	34%	62%*	59%*	31%	60%*	62%*
Semana 30	25%	50%*	49%*	30%	46%**	57%*

Semana 54 18% 45%* 47%* N/A N/A N/A

* p < 0,001, ** p < 0,01

^a Definido como diminuição em relação ao nível basal na pontuação de Mayo de $\geq 30\%$ e ≥ 3 pontos, acompanhado da diminuição da subpontuação de sangramento retal de ≥ 1 ou subpontuação de sangramento retal de 0 ou 1. (A pontuação de Mayo consiste na soma de 4 subpontuações: frequência de evacuação, sangramento retal, avaliação médica global e achados endoscópicos).

^b Definido com uma pontuação de Mayo de ≤ 2 pontos, nenhum indivíduo com subpontuação > 1.

^c Definido como uma subpontuação endoscópica de 0 ou 1, da pontuação de Mayo.

^d Pacientes que tiveram uma alteração proibida da medicação, tiveram ostomia ou colectomia, ou descontinuaram as infusões do estudo devido à falta de eficácia são considerados como não possuindo resposta clínica, remissão clínica ou cicatrização da mucosa a partir do tempo do evento em diante.

A melhora com o Remicade® foi consistente entre todas as subpontuações de Mayo até a semana 54 (Estudo UC I, demonstrado na Tabela 11 e Estudo UC II até a semana 30 foi semelhante).

Tabela 25: Proporção de pacientes do Estudo UC I com subpontuação de Mayo indicando doença inativa ou leve até a semana 54

	Estudo UC I		
	Placebo (n = 121)	Remicade®	
		5 mg/kg (n = 121)	10 mg/kg (n = 122)
Frequência de evacuação			
Nível basal	17%	17%	10%
Semana 8	35%	60%	58%
Semana 30	35%	51%	53%
Semana 54	31%	52%	51%
Sangramento retal			
Nível basal	54%	40%	48%
Semana 8	74%	86%	80%
Semana 30	65%	74%	71%
Semana 54	62%	69%	67%
Avaliação Médica Global			
Nível basal	4%	6%	3%
Semana 8	44%	74%	64%
Semana 30	36%	57%	55%
Semana 54	26%	53%	53%
Achados endoscópicos			
Nível basal	0%	0%	0%
Semana 8	34%	62%	59%
Semana 30	26%	51%	52%
Semana 54	21%	50%	51%

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- xix. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CEM, for the EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1367–74.
- xx. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, Bala M, Marano CW, and Alan Menter A. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(4):534-42.
- xxi. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, Furst DE, Molitor J, Keystone E, Gladman D, Manger B, Wassenberg S, Weier R, Wallace DJ, Weisman MH, Kalden JR, and Smolen J. Sustained Benefits of Infliximab Therapy for Dermatologic and Articular Manifestations of Psoriatic Arthritis. Results From the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *Arthritis & Rheumatism*, 2005;52(4):1227-1236. DOI 10.1002/art.20967

- xxii. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT. and Kavanaugh A. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann. Rheum. Dis* published online 24 Feb 2005; doi:10.1136/ard.2004.032268
- xxiii. Smolen JS, van der Heijde DMFM, St.Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, Maini RN, Kalden JR, Schiff M, Baker D, Han C, Han J, and Bala M, for the Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Predictors of Joint Damage in Patients With Early Rheumatoid Arthritis Treated With High-Dose Methotrexate With or Without Concomitant Infliximab. *Results From the ASPIRE Trial. Arthritis & Rheumatism*, 2006;54(3): 702–710. DOI 10.1002/art.21678
- xxiv. Breedveld FC, Han C, Bala M, van der Heijde D, Baker D, Kavanaugh AF, Maini RN, Lipsky PE. Association between baseline radiographic damage and improvement in physical function after treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:52–55. doi: 10.1136/ard.2003.017160.
- xxv. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P, and The ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomized trial. *Lancet*, 2002;359:1541-1549.
- xxvi. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak BN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, RutgeertsP, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, MBlank MA, and van Deventer SJ. Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
- xxvii. Rutgeerts P; Sandborn WJ.; Feagan BG.; Reinisch W; Olson A; Johanns J; Travers S; Rachmilewitz D; Hanauer SB.; Lichtenstein GR.; de Villiers W.S.; Present D; Sands BE.; Colombel JF. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2005;353: 2462-76.
- xxviii. Braun, J.; Brandt, J.; Listing, J.; Zink, A.; Alten, R.; Golder, W.; Gromnica—Ihle, E.; Kellner, H.; Krause, A.; Schneider, M; Sörensen, H.; Zeidler, H.; Thriene, W.; Sieper, J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *The Lancet*. n.359, p.1187-93, 2002.
- xxix. Braun, J.; Brandt, J.; Listing, J.; Zink, A.; Alten, R.; Burmester, G.; Golder, W.; Gromnica—Ihle, E.; Kellner, H.; Schneider, M; Sörensen, H.; Zeidler, H.; Reddig, J.; Sieper, J. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*. v.48,n.8, p.2224-2233, 2003.
- xxx. Braun, J.; Brandt, J.; Listing, J.; Zink, A.; Alten, R.; Burmester, G.; Gromnica—Ihle, E.; Kellner, H.; Schneider, M; Sörensen, H.; Zeidler, H.; Sieper, J. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. v.64, p.229-234, 2005.
- xxxi. Heijde, D.; Dijkmans, B.; Geusens, P.; Sieper, J.; DeWoody, K.; Williamson, P.; Braun, J. and the Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*. v.52, n.2, p.582-591, 2005.
- xxxii. Braun, J.; Deodhar, A.; Dijkmans, B.; Geusens, P.; Sieper, J.; Williamson, P.; Xu, W.; Visvanathan, S.; Baker, D.; Goldstein, N.; Heijde and the Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and Safety of Infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis & Rheumatism*. v.59, n.9, p.1270-1278, 2008.
- xxxiii. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007;132:863-873.
- xxxiv. Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Winter HS, Kugathasan S, Cohen S, Markowitz J, Escher JC, Veereman-Wauters G, Crandall W, Baldassano R, Griffiths A; T72 Study Group. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Apr;10(4):391-9.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.11.026. Epub 2011 Dec 8.
- xxxv. Clinical Study Report – Protocol Number CT-P13 1.1 - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 1 Study to Demonstrate the Equivalence with Respect to the Pharmacokinetic Profile of CT-P13 and Remicade in Patients with Ankylosing Spondylitis – August 2013.
- xxxvi. Clinical Study Report – Protocol Number CT-P13 3.1 – A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 3 Study to Demonstrate Equivalence in Efficacy and Safety of CT-P13 Compared with Remicade when Co-administered with Methotrexate in Patients with Active Rheumatoid Arthritis – July 2014.
- xxxvii. Clinical Study Report (Part 1, W54) – Protocol Number CT-P13 1.6 An Open-label, Randomized, Parallel-Group, Phase 1 Study to Evaluate Pharmacokinetics, Efficacy and Safety between Subcutaneous CT-P13 and Intravenous CT-P13 in Patients with Active Crohn's Disease and Active Ulcerative Colitis – September 2018.
- xxxviii. Clinical Study Report (Part 2, W30) – Protocol Number CT-P13 1.6 An Open-label, Randomized, Parallel-Group, Phase 1 Study to Evaluate Pharmacokinetics, Efficacy and Safety between Subcutaneous CT-P13 and Intravenous CT-P13 in Patients with Active Crohn's Disease and Active Ulcerative Colitis – August 2019.
- xxxix. Clinical Study Report (Part 1, W54) – Protocol Number CT-P13 3.5 A Randomized, Parallel-Group, Phase 1/3

Study to Evaluate Efficacy, Pharmacokinetics and Safety between Subcutaneous CT-P13 and Intravenous CT-P13 in Patients with Active Rheumatoid Arthritis – November 2018.

- xl. Clinical Study Report (Part 2, Final) – Protocol Number CT-P13 3.5 A Randomized, Parallel-Group, Phase 1/3 Study to Evaluate Efficacy, Pharmacokinetics and Safety between Subcutaneous CT-P13 and Intravenous CT-P13 in Patients with Active Rheumatoid Arthritis – August 2019.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino, que neutraliza a atividade biológica do TNF ao se ligar com alta afinidade a formas solúveis e transmembranas do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-alfa) e inibe a ligação do TNF-alfa a estes receptores. O infliximabe não neutraliza a TNF-beta (linfotóxina alfa), uma citocina relacionada que utiliza os mesmos receptores que o TNF-alfa. As atividades biológicas atribuídas ao TNF-alfa incluem: indução de citocinas pró-inflamatórias tais como as interleucinas (IL) 1 e 6, aumento da migração de leucócitos através do aumento da permeabilidade da camada endotelial e expressão de moléculas de adesão pelas células endoteliais e leucócitos, ativação da atividade funcional de neutrófilos e eosinófilos, indução de reagentes de fase aguda e outras proteínas hepáticas, assim como enzimas de degradação de tecidos produzidas por sinoviócitos e/ou condrócitos. As células que expressam o TNF-alfa transmembrana ligado pelo infliximabe podem ser lisadas “in vitro” ou “in vivo”. O infliximabe inibe a atividade funcional do TNF-alfa em vários tipos de bioensaios “in vitro”, utilizando fibroblastos, células endoteliais, neutrófilos, linfócitos B e T e células epiteliais humanos. Anticorpos anti-TNF-alfa reduzem a atividade da doença no modelo de colite em sagui (“cotton-top tamarin”) e diminuem a sinovite e erosões articulares em um modelo murino de artrite induzida por colágeno. O infliximabe previne o surgimento de doenças em camundongos transgênicos que desenvolvem poliartrite, resultante da expressão constitutiva do TNF-alfa humano e, quando administrado após o início da doença, promove a cura de articulações com erosão. “In vivo”, o infliximabe forma rapidamente complexos estáveis com o TNF-alfa humano, um processo paralelo à perda de bioatividade do TNF-alfa.

Foram encontradas concentrações elevadas de TNF-alfa nos tecidos e líquidos envolvidos de pacientes com doença de Crohn, colite ulcerativa, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e psoríase em placa. Na artrite reumatoide, o tratamento com o infliximabe reduziu a infiltração de células inflamatórias em áreas inflamadas da articulação, bem como a expressão de moléculas mediadoras da adesão celular [E-selectina, molécula de adesão intercelular tipo 1 (ICAM-1) e molécula de adesão celular vascular tipo 1 (VCAM-1)], quimiotaxia [IL-8 e proteína quimiotática de monócitos (MCP-1)] e degradação tecidual [matriz de metaloproteinase (MMP) 1 e 3]. Depois do tratamento com o infliximabe, os pacientes com artrite ou doença de Crohn apresentaram níveis reduzidos de interleucina 6 (IL-6) sérica e proteína C reativa, em comparação ao período basal. Os linfócitos do sangue periférico não apresentaram redução significativa no número ou nas respostas proliferativas à estimulação mitogênica “in vitro”, quando comparados as células de pacientes não tratados. Na artrite psoriásica, o tratamento com o infliximabe resultou na redução do número de células-T e vasos sanguíneos na sinóvia e pele psoriásica, assim como redução de macrófagos na sinóvia.

O tratamento com o infliximabe altera as características histopatológicas da placa psoriásica como demonstrado em lesões de biópsia de pele coletadas no período basal, no dia 3 e na semana 10 após o início do tratamento. O tratamento com o infliximabe reduziu a espessura da epiderme e a infiltração de células inflamatórias, provocou regulação descendente da expressão de células inflamatórias e ativadas e positivas para antígeno linfocitário cutâneo (CLA), incluindo linfócitos positivos para CD3, CD4 e CD8, e provocou regulação ascendente da expressão de células de Langerhans epidérmicas positivas para CD1a.

A avaliação histológica de biópsias de cólon obtida antes e 4 semanas após a administração do infliximabe revelou uma redução substancial do TNF-alfa detectável. O tratamento de pacientes com doença de Crohn com infliximabe também foi associado com redução substancial do marcador inflamatório sérico comumente elevado, a proteína C reativa (PCR). O número total de leucócitos no sangue periférico foi muito pouco afetado em pacientes tratados com o infliximabe, embora alterações em linfócitos, monócitos e neutrófilos refletissem desvios dentro de intervalos normais. Células mononucleares de sangue periférico (PBMCs – “peripheral blood mononuclear cells”) de pacientes tratados com o infliximabe, não apresentaram diminuição das respostas proliferativas a estímulos em comparação com pacientes não tratados. Não foram observadas alterações substanciais na produção de citocinas por essas células mononucleares estimuladas, após o tratamento com o infliximabe. A análise de células mononucleares da lâmina própria obtida por biópsia da mucosa intestinal mostrou que o tratamento com o infliximabe provoca redução do número de células capazes de expressar o TNF-alfa e a gamainterferona. Estudos histológicos adicionais forneceram evidência de que o

tratamento com o infliximabe reduz a infiltração de células inflamatórias em áreas afetadas do intestino e a presença de marcadores inflamatórios nesses sítios.

A avaliação histológica de biópsias do cólon, coletadas antes e em 8 e 30 semanas após a administração do infliximabe em pacientes com colite ulcerativa moderada a gravemente ativa, demonstrou evidência de cicatrização histológica e expressão reduzida de tenascina. A tenascina é um marcador associado com lesão tissular. O tratamento com infliximabe também resultou em regulação descendente dos marcadores inflamatórios HLA-DR, linfócitos CD3+, assim como das enzimas gelatinase B e mieloperoxidase associadas a neutrófilos, 8 semanas depois da administração.

O tratamento com infliximabe diminuiu os níveis séricos das moléculas pró-inflamatórias IL-2R, IL-6, IL-8 e ICAM-1, a partir de duas semanas após o início do tratamento de pacientes com colite ulcerativa moderada a gravemente ativa. Em geral, estas alterações foram mantidas através de 8 e 30 semanas depois do início do tratamento com infliximabe.

Propriedades Farmacocinéticas

Tabela 26: Resumo dos Parâmetros Farmacocinéticos do Infliximabe na População com AR no Estado Estável

	C_{trough} (µg/mL)	C_{máx} (µg/mL)	AUC (hr*µg/mL)
REMSIMA® SC (120 mg Q2W)	12,185 ± 6.6098	17,744 ± 7.2514	5311.5 ± 2424.30
REMSIMA® IV (3 mg/kg Q8W)	1,486 ± 2.5023	71,597 ± 12.0928	14156,9 ± 6550.45

Tabela 27: Resumo dos Parâmetros Farmacocinéticos do Infliximabe na População com DC e UC no Estado Estável

	C_{trough} (µg/mL)	C_{máx} (µg/mL)	AUC (hr*µg/mL)
REMSIMA® SC (120/240 mg Q2W)	18,7429 ± 7,25447	29,80 ± 7,959	8275,7 ± 2523,99
REMSIMA® IV (5 mg/kg Q8W)	2,6433 ± 2,06282	105,58 ± 22,390	28179,3 ± 10078,31

Absorção e distribuição

As injeções subcutâneas únicas de 120, 180 e 240 mg de **REMSIMA® SC** produziram aumentos proporcionais da dose na concentração sérica máxima (C_{máx}) e na área sob a curva de concentração-tempo (AUC). O volume de distribuição durante a fase terminal (média de 7,3 a 8,8 litros) não foi dependente da dose administrada.

Após doses únicas de 120, 180 e 240 mg de administração de **REMSIMA® SC** a indivíduos saudáveis, os valores médios de C_{máx} foram 10,0, 15,1 e 23,1 µg/mL, respectivamente, e para todas as doses em que **REMSIMA® SC** pode ser detectado no soro por pelo menos 12 semanas depois disso.

A biodisponibilidade de **REMSIMA® SC** (infliximabe subcutâneo), estimada no modelo da farmacocinética da população, foi 62% (95% CI: 60% - 64%).

Após a administração de **REMSIMA® SC** 120 mg a cada 2 semanas (a partir da Semana 6 após 2 doses de **REMSIMA® IV** nas Semanas 0 e 2) a pacientes com artrite reumatoide e colite ulcerativa ativa, o nível médio (CV%) C_{trough} na Semana 22 (estado estável) foi de aproximadamente 12,8 µg/mL (80,1%).

Após a administração de **REMSIMA® SC** 120 mg a cada 2 semanas (a partir da Semana 6 após 2 doses de **REMSIMA® IV** nas Semanas 0 e 2) em pacientes com doença de Crohn ativa e colite ulcerativa ativa, o nível C_{trough} mediano (CV%) na Semana 22 (estado estável) foi de 20,1 µg/mL (48,9%).

Com base nos resultados de farmacocinética de estudos clínicos em pacientes com artrite reumatoide ativa, doença de Crohn ativa e colite ulcerativa ativa e modelagem farmacocinética populacional, os níveis C_{trough} no estado estável seriam maiores após a administração de **REMSIMA® SC** 120 mg, a cada 2 semanas em comparação com **REMSIMA® IV** 5 mg/kg, administrada a cada 8 semanas.

Para o regime de dosagem com carga subcutânea em pacientes com artrite reumatoide, o valor mediano de AUC previsto foi 17.400 µg h/mL da Semana 0 até a 6, que foi aproximadamente 1,8 vezes menor do que o valor de AUC mediano previsto para o regime de dosagem com doses de carga intravenosa de infliximabe (32.100 µg h/mL). Considerando que, os valores medianos de AUC previstos da Semana 6 até a 14 foram comparáveis entre os dois regimes de dosagem com carga subcutânea e carga intravenosa (19.600 e 18.100 µg h/mL, respectivamente).

Eliminação

As vias de eliminação do infliximabe não foram caracterizadas. O infliximabe inalterado não foi detectado na urina. Não foram observadas diferenças importantes na remoção ou no volume de distribuição relacionadas à idade ou ao peso em pacientes com artrite reumatoide.

Em estudos em indivíduos saudáveis, a remoção média ($\pm$ DP) de **REMSIMA® SC** 120 mg administrado foi de 19,3 $\pm$ 6,9 mL/hr.

Em pacientes com AR, a depuração média de **REMSIMA® SC** 120 mg na Semana 22 (estado estável) foi 18,8 $\pm$ 8,3 mL/hr. Em pacientes com doença de Crohn ativa e com colite ulcerativa ativa, a remoção média ($\pm$ DP) de **REMSIMA® SC** 120 mg na Semana 22 (estado estável) foi 16,1 $\pm$ 6,9 mL/hr.

A meia-vida terminal média variou de 11,3 dias até 13,7 dias para 120, 180 e 240 mg de **REMSIMA® SC** a indivíduos saudáveis.

Dados pré-clínicos de segurança

Um estudo de toxicidade de dose repetida foi conduzido em camundongos que receberam TNF-alfa anticamundongo cV1q para avaliar a tumorigenicidade. O cV1q é um anticorpo análogo que inibe a função do TNF-alfa em camundongos. Os animais foram distribuídos em 1 dos 3 grupos de dose: controle, 10 mg/kg ou 40 mg/kg de cV1q administrados semanalmente durante 6 meses. As doses semanais de 10 mg/kg e 40 mg/kg são 2 e 8 vezes, respectivamente, a dose humana de 5 mg/kg para doença de Crohn. Os resultados indicaram que o cV1q não causa tumorigenicidade em camundongos. Não foram observados efeitos clastogênicos ou mutagênicos do Remicade® no teste de micronúcleo em camundongo “in vivo” ou no teste de *Salmonella-Escherichia coli* (Ames), respectivamente. Aberrações cromossômicas não foram observadas em um ensaio realizado com linfócitos humanos. A significância destes achados para o risco em seres humanos é desconhecida. Não se sabe se o infliximabe pode prejudicar a fertilidade em seres humanos. Não foi observado comprometimento da fertilidade em um estudo de toxicidade geral e da fertilidade com o anticorpo análogo de camundongo usado no estudo de toxicidade crônica de 6 meses.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com:

- hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do produto ou a proteínas murinas;
- infecções graves como tuberculose, sepse, abscessos e infecções oportunistas; e
- insuficiência cardíaca moderada ou grave (NYHA – New York Heart Association - de classe funcional III/IV). Nestes pacientes, o tratamento com o infliximabe na dose de 10 mg/kg foi associado a uma incidência aumentada de morte e hospitalização devido à piora da insuficiência cardíaca. Portanto, infliximabe é contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave em doses maiores que 5 mg/kg.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do produto administrado devem ser devidamente registrados (ou descritos) na ficha do paciente.

Infecções

Infecções bacterianas (incluindo sepse e pneumonia), micobacterianas [incluindo tuberculose, (frequentemente disseminada ou extrapulmonar na apresentação clínica)], fúngicas invasivas, virais e outras infecções oportunistas foram relatadas em pacientes tratados com o infliximabe. Algumas destas infecções foram fatais. O infliximabe não deve ser administrado em pacientes com infecção ativa clinicamente importante. Recomenda-se cautela ao considerar o uso do infliximabe em pacientes com infecção crônica ou com histórico de infecção recorrente. Os pacientes devem ser informados sobre os fatores de risco potenciais de infecção e orientados para evitar a exposição a estes fatores.

Tuberculose

Os pacientes devem ser avaliados quanto aos fatores de risco para tuberculose, incluindo contato próximo com uma pessoa com tuberculose ativa, e testados para a presença de tuberculose latente antes de iniciar o tratamento com o infliximabe. Essa avaliação deve incluir uma anamnese detalhada com o histórico pessoal de tuberculose ou um possível contato prévio com tuberculose e de terapia imunossupressora prévia e/ou atual. Testes de rastreamento apropriados, por exemplo, teste cutâneo de tuberculina e raio-X do tórax, devem ser realizados em todos os pacientes (conforme recomendações locais). Os prescritores devem ser lembrados quanto ao risco de falso-negativo. O teste cutâneo de tuberculina pode produzir resultado falso-negativo, especialmente em pacientes gravemente doentes ou imunocomprometidos. Pacientes que manifestaram clinicamente infecções e/ou abscessos devem ser tratados para essas condições antes do tratamento com o infliximabe.

O tratamento da tuberculose latente deverá ser iniciado antes do tratamento com o infliximabe.

A administração de terapia antituberculose deverá ser considerada antes do início do tratamento com o infliximabe em pacientes com histórico de tuberculose ativa ou latente e naqueles em que o curso adequado do tratamento não pode ser confirmado.

A administração de terapia antituberculose antes do início do tratamento com o infliximabe também deve ser considerada em pacientes com vários fatores de risco ou fatores de risco altamente significativos para tuberculose e que tenham teste negativo para tuberculose latente.

A decisão de iniciar a terapia antituberculose nesses pacientes deverá ser tomada somente após consulta com um médico especializado no tratamento de tuberculose, levando em consideração tanto o risco de infecção por tuberculose latente quanto os riscos da terapia antituberculose.

Casos de tuberculose ativa ocorreram em pacientes tratados com o infliximabe durante e após o tratamento para tuberculose latente. Os pacientes em tratamento com o infliximabe devem ser cuidadosamente monitorados para sinais e sintomas de tuberculose ativa durante e após o tratamento, incluindo pacientes com resultado negativo para tuberculose latente.

Infecções por fungos invasivos

Para pacientes que residiram ou viajaram para regiões onde as infecções fúngicas invasivas, tais como a histoplasmose, a coccidioidomicose ou a blastomicose são endêmicas, os benefícios e riscos do tratamento com o infliximabe devem ser considerados cuidadosamente antes de iniciar o tratamento com o infliximabe.

Em pacientes tratados com o infliximabe, deve-se suspeitar de uma infecção fúngica invasiva, tal como aspergilose, candidíase, pneumocistose, histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose, se eles desenvolverem doença sistêmica grave. As infecções fúngicas invasivas podem ocorrer mais como doença sistêmica do que como doença localizada, e os testes de antígenos e anticorpos podem ser negativos em alguns pacientes com infecção ativa. Enquanto os procedimentos para diagnóstico estão em andamento, deve-se considerar a introdução de tratamento antifúngico empírico apropriado. A decisão deve ser tomada, se possível, consultando um especialista no diagnóstico e tratamento de infecções fúngicas, levando em consideração o risco de infecção fúngica grave e os riscos do tratamento antifúngico. Se for diagnosticada tuberculose ativa, a terapia com o infliximabe não deverá ser iniciada.

A supressão do TNF-alfa também pode mascarar sintomas de infecção como febre. O tratamento com o infliximabe deverá ser interrompido se o paciente desenvolver infecção grave ou sepse. Como a eliminação do infliximabe pode levar até 6 meses, nesse período é importante o cuidadoso acompanhamento do paciente.

Pacientes com doença de Crohn fistulizante com fistulas supurativas agudas não devem iniciar a terapia com o infliximabe até que a fonte de uma possível infecção, especificamente abscesso, tenha sido excluída.

A experiência sobre a segurança de procedimentos cirúrgicos em pacientes tratados com o infliximabe é limitada. Pacientes que forem submetidos a cirurgias durante o tratamento com o infliximabe devem ser cuidadosamente monitorados quanto a infecções e ações apropriadas devem ser tomadas.

Todos os pacientes deverão ser orientados a procurar o médico, se sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (por exemplo, tosse persistente, perda de peso/debilidade, febre baixa) aparecerem durante ou após o tratamento com o infliximabe.

Insuficiência cardíaca congestiva

Em pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave (NYHA de classe funcional III/IV) não foi observado aumento da incidência de morte e hospitalização, devido à piora da insuficiência cardíaca, com a dose de 5 mg/kg. No entanto, a ocorrência de um evento adverso com esta dose ou com doses menores, ou na insuficiência cardíaca leve (NYHA de classe funcional I/II), particularmente durante o tratamento a longo prazo, não pode ser excluída. Portanto, o infliximabe deve ser usado apenas com extrema cautela em pacientes com insuficiência cardíaca e após considerar outras opções de tratamento para as condições indicadas. A dose do infliximabe não deve exceder 5 mg/kg. Se a decisão for administrar o infliximabe em pacientes com insuficiência cardíaca, eles devem ser monitorados de perto durante o

tratamento e o infliximabe não deve ser continuado se surgirem novos sintomas de insuficiência cardíaca ou se houver piora dos sintomas existentes.

Reações à infusão/administração e Reações de hipersensibilidade

Para minimizar a incidência de reações de hipersensibilidade, incluindo reações à infusão/administração e as do tipo doença do soro, o infliximabe intravenoso deve ser administrado como tratamento normal de manutenção após esquema de indução nas semanas 0, 2 e 6 e o infliximabe subcutâneo deve ser administrado como tratamento normal de manutenção após esquema de indução nas semanas 0 e 2.

O infliximabe tem sido associado a reações de hipersensibilidade que variam no seu tempo de início. As reações de hipersensibilidade, que incluem urticária, dispneia e/ou broncoespasmo, edema de laringe, edema de faringe e hipotensão, ocorreram durante ou dentro de 2 horas após a infusão do infliximabe. No entanto, em alguns casos foram observadas reações do tipo doença do soro em pacientes com doença de Crohn no período entre 1 a 14 dias após o tratamento com o infliximabe. Os sintomas associados a estas reações incluem febre, erupção cutânea, cefaleia, dor de garganta, mialgias, poliartralgias, edema facial e palmar e/ou disfagia. O infliximabe deve ser descontinuado na presença de reações graves. Medicamentos para tratamento de reações de hipersensibilidade devem estar disponíveis para uso imediato caso ocorra alguma reação.

Os dados do estudo ATTRACT indicam que o tratamento profilático (paracetamol e/ou anti-histamínicos) prévio dos pacientes para as reações à infusão reduziu a ocorrência de reações à infusão subsequentes. A velocidade da infusão deve ser reduzida a fim de diminuir as reações à infusão, especialmente se estas reações ocorreram anteriormente.

Reações agudas podem ser desenvolvidas imediatamente ou poucas horas após a infusão. Se ocorrerem reações agudas, a infusão deverá ser imediatamente interrompida. Alguns destes efeitos foram descritos como anafilaxia. Medicamentos como anti-histamínicos, corticosteroides, adrenalina e/ou paracetamol, equipamentos para respiração artificial e outros materiais apropriados para o tratamento destes efeitos devem estar disponíveis para uso imediato. Os pacientes podem ser previamente tratados com anti-histamínicos, hidrocortisona e/ou paracetamol para prevenção de efeitos leves e transitórios.

Uma reação de hipersensibilidade tardia foi relatada em um número significativo de pacientes (25% em um único estudo clínico) com doença de Crohn retratados com o infliximabe depois de um período de 2 a 4 anos sem tratamento com o infliximabe. Os sinais e sintomas incluíram mialgia e/ou artralgia com febre e/ou erupção cutânea no período de 12 dias após o retratamento. Alguns pacientes também apresentaram prurido, edema facial, edema de mãos ou lábios, disfagia, urticária, dor de garganta e/ou cefaleia. Algumas vezes, estes efeitos são descritos como uma reação do tipo doença do soro. Aconselha-se que os pacientes procurem imediatamente atendimento médico, caso apresentem qualquer evento adverso tardio.

Se os pacientes forem retratados após um período prolongado, deverão ser cuidadosamente acompanhados em relação aos sinais e sintomas de hipersensibilidade tardia.

Reações à infusão após readministração repetida de infliximabe

Em um estudo clínico em psoríase em placa, a indução com 3 doses do infliximabe após um período sem tratamento resultou em incidência mais elevada de reações graves à infusão durante o esquema de repetição da indução do que a observada nos estudos de artrite reumatoide, psoríase em placa e doença de Crohn, nos quais o período sem tratamento medicamentoso foi seguido por tratamento de manutenção normal sem tratamento de repetição da indução.

Quando o tratamento de manutenção com o infliximabe para psoríase em placa for interrompido, o infliximabe deve ser reiniciado como dose única seguida por tratamento de manutenção.

Em geral, a relação risco-benefício da readministração do infliximabe após um período sem tratamento, especialmente como esquema de repetição da indução administrada nas Semanas 0, 2 e 6, deve ser cuidadosamente considerada.

Processo autoimune

O tratamento com o infliximabe pode resultar na formação de autoanticorpos e no desenvolvimento de uma síndrome semelhante ao lúpus. Se o paciente desenvolver sintomas sugestivos de síndrome semelhante ao lúpus após o tratamento com o infliximabe, o tratamento deverá ser descontinuado.

Eventos neurológicos

O infliximabe e outros agentes que inibem o TNF-alfa têm sido associados a convulsões e novo início ou exacerbação dos sintomas clínicos e/ou evidência radiográfica de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, incluindo esclerose múltipla e neurite óptica, e doenças desmielinizantes periféricas, como a síndrome de Guillan-Barré. Os prescritores devem ter cuidado ao considerar o uso do infliximabe em pacientes com esses distúrbios neurológicos e devem considerar a descontinuação do infliximabe se esses distúrbios se desenvolverem.

Eventos hepatobiliares

Casos de icterícia e hepatite não infecciosa, alguns com características de hepatite autoimune, têm sido observados na experiência pós-comercialização do infliximabe. Ocorreram casos isolados de insuficiência hepática que resultaram em transplante hepático ou morte. Não foi estabelecida uma relação causal entre o infliximabe e esses eventos. Pacientes com sinais ou sintomas de disfunção hepática devem ser avaliados para evidência de dano hepático. Se houver desenvolvimento de icterícia e/ou aumento da ALT ≥ 5 vezes o limite superior dos valores normais, o infliximabe deve ser descontinuado e uma investigação completa da anormalidade deve ser realizada. Como observado também com outros imunossuppressores, o uso de bloqueadores de TNF-alfa, incluindo o infliximabe, tem sido associado à reativação do vírus da hepatite B em pacientes portadores crônicos desse vírus (por exemplo, antígeno de superfície positivo). Os pacientes devem ser testados quanto à presença de infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) antes de iniciarem o tratamento com imunossuppressores, incluindo o infliximabe. Para pacientes que apresentarem teste positivo para o antígeno de superfície da hepatite B, recomenda-se consultar um especialista com experiência no tratamento da hepatite B. Portadores crônicos da hepatite B devem ser apropriadamente avaliados e monitorados antes e durante o tratamento com infliximabe e por vários meses após a descontinuação do tratamento.

Doenças malignas

- Linfomas

Na porção controlada dos estudos clínicos de todos os agentes bloqueadores de TNF, a maioria dos casos de linfoma foi observada nos pacientes que receberam bloqueadores de TNF em comparação aos pacientes do grupo controle. Durante os estudos clínicos do infliximabe em pacientes com artrite reumatoide, doença de Crohn, artrite psoriásica, espondilite anquilosante e colite ou retocolite ulcerativa, a incidência de linfoma em pacientes tratados com o infliximabe foi maior que a esperada na população geral, porém, a ocorrência de linfoma foi rara. Pacientes com doença de Crohn ou artrite reumatoide, particularmente aqueles com doença altamente ativa e/ou exposição crônica à terapia imunossupressora, podem ter maior risco (até várias vezes maior) de desenvolvimento de linfoma do que a população geral, mesmo na ausência de terapia com bloqueador de TNF.

- Malignidade pediátrica

Após o início da comercialização foram relatados casos de tumores malignos, sendo alguns fatais, em crianças, adolescentes e adultos jovens (até 22 anos de idade) que receberam agentes bloqueadores de TNF (início do tratamento em idade ≤ 18 anos), incluindo o infliximabe para tratar a artrite juvenil idiopática, doença de Crohn ou outras condições. Aproximadamente a metade dos relatos foi de linfomas. Os outros casos representaram uma variedade de diferentes doenças malignas e incluíram malignidades que normalmente não são observadas em crianças e adolescentes. A maioria dos pacientes estava recebendo concomitantemente imunossuppressores, tais como metotrexato, azatioprina ou 6-mercaptopurina. O papel dos bloqueadores de TNF no desenvolvimento de doenças malignas em crianças e adolescentes continua incerto.

Linfoma de célula-T hepatoesplênica

Após o início da comercialização, casos de linfoma de célula-T hepatoesplênica foram relatados em pacientes tratados com agentes bloqueadores de TNF, incluindo o infliximabe. Esse tipo raro de linfoma de célula-T apresenta uma evolução muito agressiva da doença e, geralmente, é fatal. Quase todos os pacientes receberam tratamento com azatioprina ou 6-mercaptopurina concomitantemente a um bloqueador de TNF ou imediatamente antes a um bloqueador de TNF. A grande maioria dos casos tratados com o infliximabe ocorreu em pacientes com doença de Crohn ou colite ulcerativa e a maioria deles foi relatada em adolescentes ou adultos jovens do sexo masculino. Casos de linfoma de célula-T hepatoesplênica também ocorreram em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa recebendo azatioprina ou 6-mercaptopurina que não foram tratados com o infliximabe. Antes de iniciar ou continuar o tratamento com o infliximabe em um paciente que esteja recebendo um imunossupressor, tal como a azatioprina ou 6-mercaptopurina, deve-se avaliar cuidadosamente a necessidade de continuar o tratamento com o imunossupressor, considerando os potenciais riscos do tratamento concomitante. A relação causal entre a ocorrência de linfoma de célula-T hepatoesplênica e a terapia com o infliximabe permanece desconhecida.

- Leucemia

Após o início da comercialização do bloqueador de TNF para artrite reumatoide e outras indicações, foram relatados casos de leucemia aguda e crônica. Mesmo na ausência de tratamento com bloqueadores de TNF, pacientes com artrite reumatoide podem apresentar risco maior para desenvolver leucemia (aproximadamente 2 vezes) em relação à população geral.

- Malignidades que não sejam linfomas

Nas porções controladas de alguns estudos clínicos com agentes bloqueadores de TNF, mais casos de malignidades que não sejam linfomas foram observados entre os pacientes recebendo bloqueadores de TNF comparado com os pacientes do grupo controle. A taxa de malignidades que não sejam linfomas entre os pacientes tratados com o infliximabe foi semelhante à esperada na população em geral, enquanto a taxa entre os pacientes controle foi menor que a esperada.

Em um estudo clínico exploratório avaliando o uso do infliximabe em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) de moderada a grave, foram relatados mais casos de malignidades em pacientes tratados com o infliximabe comparado com os pacientes do grupo controle. Todos os pacientes tinham histórico de tabagismo importante.

- Cânceres de pele

Foram relatados casos de melanoma e carcinoma de células de Merkel em pacientes tratados com bloqueadores de TNF, incluindo o infliximabe. Para todos os pacientes, recomenda-se que sejam realizados exames periódicos da pele, particularmente, naqueles pacientes com fatores de risco para câncer de pele.

O potencial papel da terapia com bloqueador de TNF no desenvolvimento de malignidades, não é conhecido. Deve-se ter precaução adicional ao considerar a terapia com bloqueador de TNF em pacientes com histórico de malignidade ou ao continuar o tratamento em pacientes que desenvolveram malignidade.

- Câncer de colo do útero (cérvix)

Em um estudo retrospectivo de Coorte usando dados do Registro Nacional de Saúde da Suécia, observou-se um aumento na incidência de câncer de colo do útero em mulheres com artrite reumatoide tratadas com o infliximabe comparado com pacientes nunca tratados com biológicos ou na população geral, incluindo aquelas com mais de 60 anos de idade. Uma relação causal entre câncer de cérvix e o infliximabe não pode ser excluída. Deve ser realizado monitoramento periódico contínuo, incluindo em mulheres acima de 60 anos de idade.

Administração concomitante de inibidor de TNF-alfa e anacinra

Infecções graves e neutropenia foram observadas em estudos clínicos com uso concomitante de anacinra e outro agente bloqueador de TNF-alfa, o etanercepte, sem benefício clínico adicional quando comparado ao etanercepte em monoterapia. Devido à natureza dos eventos adversos observados com a terapia de combinação de etanercepte e anacinra, toxicidade semelhante pode resultar também da combinação de anacinra e outros agentes que bloqueiam o TNF-alfa. Portanto, a associação do infliximabe e anacinra não é recomendada.

Administração concomitante do infliximabe e abatacepte

Nos estudos clínicos, a administração concomitante de agentes bloqueadores de TNF e abatacepte foi associada com um risco aumentado de infecções, incluindo infecções graves em comparação com os agentes bloqueadores de TNF isoladamente, sem aumento do benefício clínico. Considerando a natureza dos eventos adversos observados com o tratamento de combinação de agentes bloqueadores de TNF com abatacepte, a combinação do infliximabe e abatacepte não é recomendada.

Administração concomitante com outros biológicos

Não há informação suficiente sobre o uso concomitante do infliximabe com outros biológicos usados para tratar as mesmas condições que o infliximabe. O uso concomitante do infliximabe com outros biológicos não é recomendado, devido à possibilidade de um risco aumentado para infecções.

Substituição por outro biológico

Ao substituir um biológico por outro, os pacientes devem continuar a ser monitorados, uma vez que a sobreposição das atividades biológicas pode aumentar o risco de infecção.

Reações hematológicas

Foram relatados casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia em pacientes recebendo bloqueadores de TNF, incluindo o infliximabe. Recomenda-se cautela em pacientes tratados com o infliximabe que apresentam atualmente ou apresentaram previamente citopenias significativas.

Vacinações

Recomenda-se que todos os pacientes, se possível, sejam atualizados com todas as vacinas de acordo com as diretrizes de vacinação atuais antes de iniciar a terapia com o infliximabe.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Vacinas de organismos vivos/Agentes terapêuticos infecciosos

Os dados disponíveis sobre a resposta a vacinas de organismos vivos atenuados ou a transmissão secundária de infecção por vacinas de organismos vivos atenuados, são limitados em pacientes recebendo terapia anti-TNF. O uso de vacinas de organismos vivos atenuados pode resultar em infecções clínicas, incluindo infecções generalizadas. O uso concomitante de vacinas de organismos vivos atenuados e o infliximabe não é recomendado.

Exposição infantil *in útero*

Foi relatado um caso fatal por infecção generalizada pelo Bacilo Calmette-Guérin (BCG), em um lactente que recebeu vacina BCG após exposição *in utero* ao infliximabe. Recomenda-se aguardar um período de 12 meses após o nascimento, antes da administração de vacinas de organismos vivos atenuados em lactentes que foram expostos ao infliximabe *in utero*, a menos que a exposição ao infliximabe tenha sido limitada ao primeiro trimestre ou se os níveis séricos de infliximabe nos lactentes sejam indetectáveis. A administração de vacinas de organismos vivos atenuados antes de 12 meses de idade pode ser considerada se o benefício da vacinação claramente supere o risco teórico da administração de vacinas de organismos vivos atenuados aos lactentes.

Exposição infantil pelo leite materno

Não é recomendada a administração de vacinas de organismos vivos atenuados ao lactente enquanto a mãe está recebendo infliximabe, a menos que os níveis séricos de infliximabe sejam indetectáveis (vide “Uso durante a gravidez (Categoria B)”, “Lactação” e “Fertilidade”).

Agentes terapêuticos infecciosos

O uso de outros agentes terapêuticos infecciosos, tais como bactérias vivas atenuadas (por exemplo, instilação da bexiga com BCG para o tratamento de câncer) podem resultar em infecções clínicas, incluindo infecções generalizadas. Não é recomendado que agentes terapêuticos infecciosos sejam administrados com o infliximabe.

Vacinas inativadas

Em um subgrupo de pacientes do estudo ASPIRE, uma proporção semelhante de pacientes em cada grupo de tratamento apresentou uma duplicação efetiva dos títulos da vacina pneumocócica polivalente, indicando que o infliximabe não interferiu nas respostas imunes humorais de células T independentes.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O infliximabe tem pouca probabilidade de afetar a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. No entanto, pacientes com fadiga devem ser alertados para evitar tais atividades.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Pacientes pediátricos

REMSIMA® SC não é recomendado para pacientes com idade inferior a 18 anos e não há dados disponíveis. Portanto, **REMSIMA® SC** é recomendado apenas para uso em adultos.

Uso em idosos

Não foram conduzidos estudos específicos do infliximabe em pacientes idosos. Em estudos clínicos não foram observadas diferenças importantes na depuração ou volume de distribuição relacionadas à idade. A incidência de infecções graves nos pacientes com idade ≥ 65 anos tratados com o infliximabe foi maior do que nos pacientes com idade inferior a 65 anos. Além disso, existe maior incidência de infecções na população de idosos em geral, e por isso, recomenda-se cautela ao se tratar pacientes idosos.

Uso durante a gravidez (Categoria B)

Estudos observacionais disponíveis em mulheres grávidas expostas ao infliximabe não mostraram um aumento no risco de malformações maiores entre os nascidos vivos em comparação àquelas expostas a não-biológicos. Entretanto, achados em outros desfechos de nascimentos não foram consistentes entre os estudos. Em um estudo conduzido em um registro da América do Norte de gestações em doenças inflamatórias intestinais (DII), a exposição ao infliximabe não foi associada a taxas aumentadas de aborto/natimorto, baixo peso ao nascer, pequeno para a idade gestacional ou infecção do lactente no primeiro ano de vida em comparação com a exposição aos medicamentos não biológicos (exposição materna ao infliximabe, exposição materna a medicamentos não-biológicos: 294, 515). Em outro estudo no norte da Europa entre pacientes DII e não-DII, a exposição ao infliximabe em combinação com imunossuppressores

(principalmente corticosteroides sistêmicos e azatioprina), mas não infliximabe como monoterapia, foi associada com taxas aumentadas de nascimento prematuro, pequeno para a idade gestacional, baixo peso ao nascer e hospitalização do lactente por infecção em comparação com tratamento sistêmico não-biológico (nascidos vivos com exposição materna ao infliximabe, nascidos vivos com exposição a medicamentos não biológicos: 270, 6460). Ambos os estudos apresentam potencial de confundimento (por exemplo, o uso concomitante de outros medicamentos ou tratamentos não foram controlados e a gravidade da doença não foi avaliada).

Não se sabe se o infliximabe pode afetar a capacidade reprodutiva.

Pelo fato do infliximabe não apresentar reação cruzada com o TNF-alfa em espécies que não o homem e os chimpanzés, não foram realizados estudos de reprodução em animais. Em um estudo de toxicidade de desenvolvimento conduzido em camundongos, usando um anticorpo análogo ao que inibe seletivamente a atividade funcional do TNF-alfa de camundongos, não foram observadas evidências de toxicidade materna, embriotoxicidade ou teratogenicidade. Doses de 10 a 15 mg/kg em modelos animais de farmacodinâmica com o anticorpo análogo anti-TNF produziram eficácia farmacológica máxima. Doses até 40 mg/kg não produziram efeitos adversos em estudos de reprodução em animais. Não se sabe se o infliximabe pode causar dano fetal quando administrado a gestantes ou afetar a capacidade reprodutiva. O infliximabe deverá ser administrado a gestantes somente se for realmente necessário. No entanto, como são necessários 6 meses para garantir que o infliximabe não esteja mais presente no sangue, recomenda-se que métodos contraceptivos sejam mantidos durante pelo menos 6 meses após a última infusão.

Assim como para outros anticorpos IgG, infliximabe atravessa a placenta. O infliximabe foi detectado no soro de lactentes em até 6 meses após o nascimento. Após a exposição *in utero* ao infliximabe, essas crianças podem apresentar aumento do risco de infecções, incluindo infecção generalizada, que pode ser fatal.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou do cirurgião dentista.

Lactação

O infliximabe foi detectado em níveis baixos no leite humano e no soro de lactantes através do leite materno. Enquanto é esperado que a exposição sistêmica em lactentes seja baixa, pois infliximabe é extensivamente degradado no trato gastrointestinal, a administração de vacinas de organismos vivos atenuados ao lactente enquanto a mãe está recebendo infliximabe não é recomendado a menos que os níveis séricos de infliximabe no lactente sejam indetectáveis. Dados limitados da literatura reportaram que lactentes expostos a infliximabe através do leite materno não tiveram aumento nas taxas de infecções e se desenvolveram normalmente. A consideração do uso do infliximabe durante a amamentação deve levar em conta a importância do medicamento para a mãe e os benefícios da amamentação à saúde do lactente.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

O efeito do infliximabe na fertilidade humana não foi avaliado.

Atenção: Contém Sorbitol (tipo de açúcar).

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos de interação medicamentosa específicos com o infliximabe.

Uso concomitante do infliximabe com outro biológico

A combinação do infliximabe com outro biológico utilizado para tratar as mesmas condições que o infliximabe, incluindo anacinra e abatacepte, não é recomendada.

Foi demonstrado que a formação de anticorpos contra infliximabe é reduzida em pacientes com doença de Crohn, artrite psoriásica e artrite reumatoide quando administrado concomitantemente ao metotrexato e outros imunomoduladores. Não há informações disponíveis em relação a possíveis efeitos de outros imunossupressores sobre a farmacocinética do infliximabe.

Vacinas de organismos vivos atenuados /Agentes terapêuticos infecciosos

Não é recomendada a administração concomitante de vacinas de vírus vivos e o infliximabe.

Também se recomenda que vacinas de organismos vivos atenuados não sejam administradas em lactentes, expostos *in utero* a infliximabe, por um período de 12 meses após o nascimento, a menos que a exposição ao infliximabe foi limitada ao primeiro trimestre ou se os níveis séricos de infliximabe nos lactentes seja indetectável. A administração de vacinas de organismos vivos atenuados antes de 12 meses de idade pode ser considerada se o benefício da vacinação claramente supere o risco teórico da administração de vacinas de organismos vivos atenuados aos lactentes.

Não é recomendada a administração de vacinas de organismos vivos atenuados ao lactente enquanto a mãe está recebendo infliximabe, a menos que os níveis séricos de infliximabe sejam indetectáveis (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”, “Uso durante a gravidez (Categoria B)”, “Lactação” e “Fertilidade”).

Não é recomendada a administração concomitante de agentes terapêuticos infecciosos e o infliximabe.

Substratos do citocromo P450

A formação de enzimas CYP450 pode ser suprimida por níveis aumentados de citocinas (ex.: TNF α , IL-1, IL-6, IL-10, IFN) durante a inflamação crônica. Portanto, espera-se que para uma molécula que antagoniza a atividade das citocinas, como o infliximabe, a formação das enzimas CYP450 possa ser normalizada. Após o início ou descontinuação do infliximabe em pacientes sendo tratados com substratos do CYP450 com um índice terapêutico estreito, o monitoramento do efeito (ex.: varfarina) ou concentração do medicamento (ex.: ciclosporina ou teofilina) é recomendado e a dose individual do medicamento pode ser ajustado conforme necessário.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Não congelar.

O prazo de validade do medicamento é de 48 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

REMSIMA® SC é uma solução que é de transparente a opalescente, incolor a castanho claro. Não use se a solução estiver turva, descolorida ou contiver partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com **REMSIMA® SC** deve ser iniciado e supervisionado por médicos qualificados e experientes no diagnóstico e no tratamento de condições para as quais **REMSIMA® SC** é indicado.

Para injeções subsequentes e após treinamento adequado na técnica de injeção subcutânea, os pacientes podem injetar neles mesmos **REMSIMA® SC** se o médico determinar que é apropriado e com acompanhamento médico conforme necessário. A adequação do paciente para uso doméstico do subcutâneo deve ser avaliada e os pacientes devem ser instruídos a informar seu profissional de saúde se sentirem sintomas de uma reação alérgica antes de administrar a próxima dose. Os pacientes devem procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sintomas de reações alérgicas graves.

Durante o tratamento com **REMSIMA® SC**, outras terapias concomitantes, por ex., corticosteroides e imunossuppressores, devem ser otimizadas.

É importante verificar os rótulos dos produtos para garantir que a formulação correta (intravenosa ou subcutânea) esteja sendo administrada ao paciente, conforme prescrito. **REMSIMA® SC** não se destina a administração intravenosa e deve ser administrado apenas por injeção subcutânea.

Instruções para preparo e administração de Remsima® SC 120 mg (infliximabe) caneta aplicadora para uso de 120 mg/1,0 mL:

Não use se os lacres de segurança da caixa estiverem danificados ou ausentes.

Leia atentamente estas instruções antes de utilizar a caneta de **REMSIMA® SC**. Consulte o seu profissional de saúde se tiver dúvidas sobre como utilizar a caneta de **REMSIMA® SC**.

Informações importantes

- Utilize a caneta **APENAS** se o seu profissional de saúde deu informações sobre a forma correta de preparar e administrar uma injeção subcutânea.
- Pergunte ao seu profissional de saúde com que frequência vai ter de administrar a injeção.
- Mude o local de injeção sempre que administrar uma injeção. Cada novo local deve estar a, pelo menos, 3 cm de distância do local de injeção anterior.
- **Não** utilize a caneta se esta tiver caído ou tiver danos visíveis. Uma caneta danificada poderá não funcionar corretamente.
- **Não** reutilize a caneta.
- **Não** agite a caneta em nenhuma circunstância.

Remsima® SC 120 mg solução injetável na caneta aplicadora Partes da caneta (veja *Figura A*)

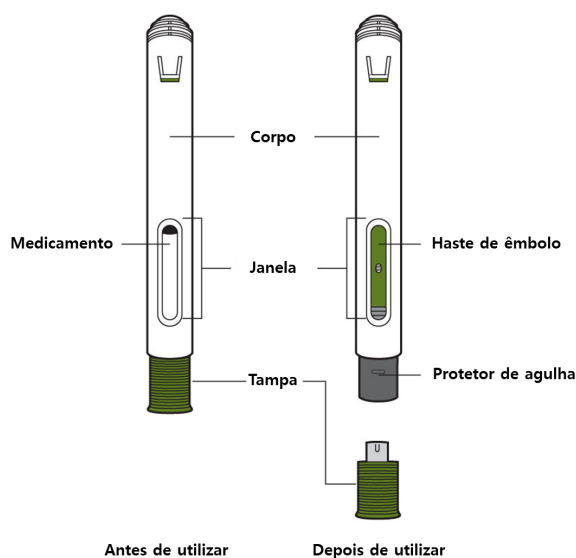


Figura A

Não retire a tampa até estar pronto para injetar. Assim que retirar a tampa, **não** volte a tampar a caneta.

Prepare-se para a injeção

1. Junte os materiais para a injeção.

- a. Prepare uma superfície limpa e plana, como uma mesa ou bancada, em uma área bem iluminada.
- b. Retire a caneta da embalagem conservada no refrigerador segurando pelo meio do corpo da caneta.
- c. Certifique-se de que tem os seguintes materiais:

- Caneta;
- Lenço umedecido em álcool;
- Bola de algodão ou gaze*;
- Curativo adesivo*;
- Recipiente para perfurocortantes*.

**Itens não incluídos na embalagem.*

2. Inspeção a caneta

Não use a caneta se:

- Estiver rachada ou danificada;
- O prazo de validade tiver expirado.

3. Inspeção o medicamento (veja Figura B).

O líquido deve ser límpido e incolor a marrom claro. **Não** use a caneta se o líquido estiver turvo, descolorido ou contiver partículas.

Nota: poderá haver bolhas de ar no líquido. Isso é normal.

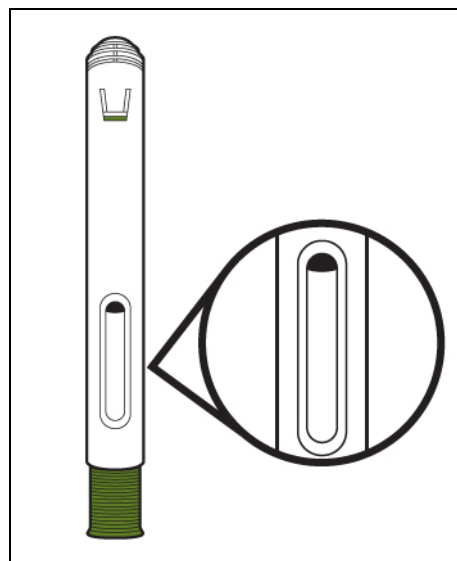


Figura B

4. Aguarde 30 minutos.

- a. Deixe a caneta em temperatura ambiente por 30 minutos para permitir que aqueça naturalmente.

Não aqueça a caneta usando fontes de calor como água quente ou micro-ondas.

5. Escolha o local da injeção (veja Figura C).

- a. Selecione o local da injeção. Você pode administrar:
- Na parte da frente das coxas.
 - No abdômen, exceto nos 5 cm em volta do umbigo.
 - Na zona de fora dos braços (cuidadores e profissionais de saúde APENAS).

Não injete na pele que está a 5 cm do seu umbigo, ou em uma parte que esteja sensível, ferida, machucada ou com cicatriz.

Nota: mude o local de injeção cada vez que aplicar uma injeção. Cada novo local deve estar a, pelo menos, 3 cm de distância do local de injeção anterior

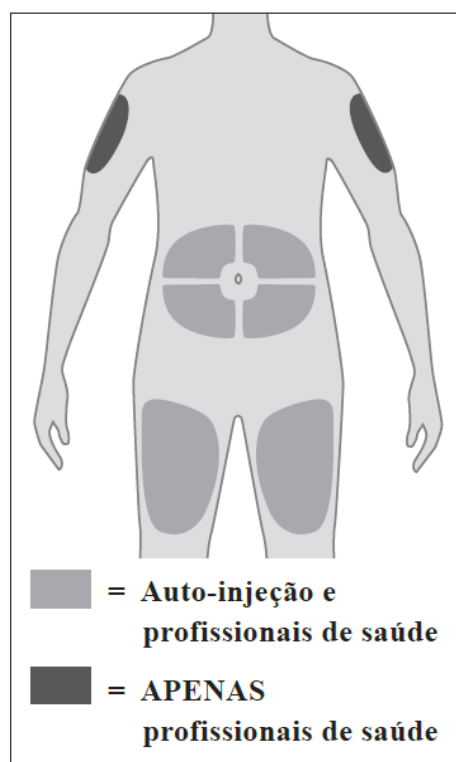


Figura C

6. Lave as mãos.

- a. Lave as mãos com água e sabão e seque-as bem.

7. Limpe o local de injeção.

- a. Limpe o local de injeção com um lenço umedecido em álcool.

b. Deixe a pele secar antes de injetar.

Não sopre ou toque novamente no local de injeção antes de administrar a injeção.

Administre a injeção

8. Retire a tampa (veja *Figura D*).

a. Puxe a tampa verde oliva e coloque a parte.

Não toque no protetor de agulha. Se o fizer poderá causar uma lesão por picada de agulha.

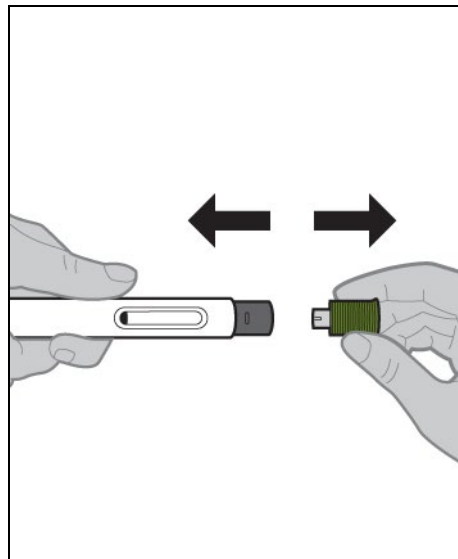


Figura D

9. Insira a caneta no local de injeção (veja *Figura E*).

a. Segure na caneta de forma a conseguir ver a janela.

b. Sem fazer pregas ou esticar a pele, coloque a caneta por cima do local de injeção fazendo um ângulo de 90 graus.

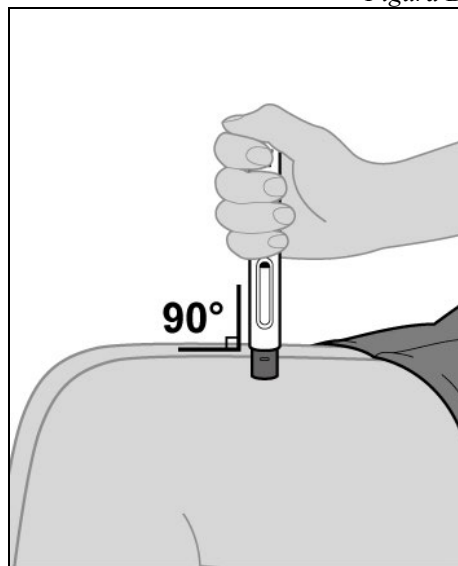


Figura E

10. Inicie a injeção (veja Figura F).

- a. Pressione a caneta **com firmeza** contra a pele.

Nota: quando a injeção começar, irá ouvir o 1º “clique” e a haste do êmbolo verde oliva irá começar a preencher a janela.

- b. Continue a segurar a caneta **com firmeza** contra a pele e espere até ouvir o 2º “clique”.

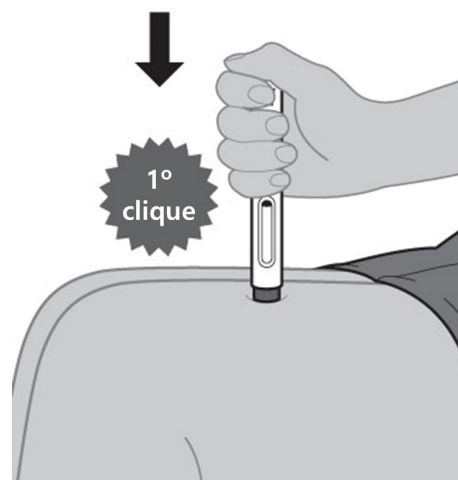


Figura F

11. Termine a injeção (veja Figura G).

- a. Depois de ouvir o 2.º “clique”, **continue a segurar a caneta com firmeza contra a pele e conte lentamente até pelo menos cinco** para garantir que injetou a dose toda. Depois da caneta estar vazia, retire lentamente o polegar do êmbolo até a agulha estar completamente coberta pela proteção de agulha automática.

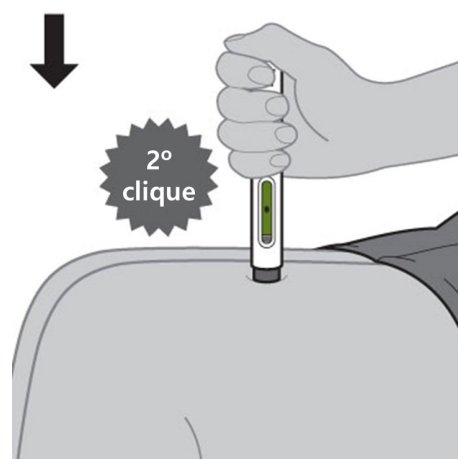


Figura G

12. Retire a caneta do local de injeção

- a. Olhe para a caneta e confirme que a haste do êmbolo *verde oliva* preencheu a janela na totalidade. Coloque a caneta usada num recipiente para perfurocortantes logo após a utilização.
- b. Retire a caneta do local de injeção (veja Figura H).
- c. Pressione com suavidade uma bola de algodão ou uma gaze no local de injeção e aplique um adesivo, se necessário.

Não friccione o local de injeção.

Nota: após retirar a caneta do local de injeção, a agulha irá ser tampada automaticamente (veja Figura I).

Nota: se a haste do êmbolo verde oliva não preencher a janela completamente, você não recebeu uma dose completa. Neste caso, não reutilize a caneta. Contate imediatamente o seu profissional de saúde.

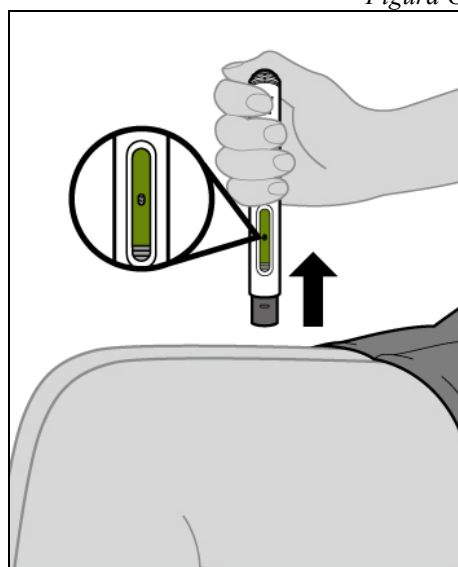


Figura H

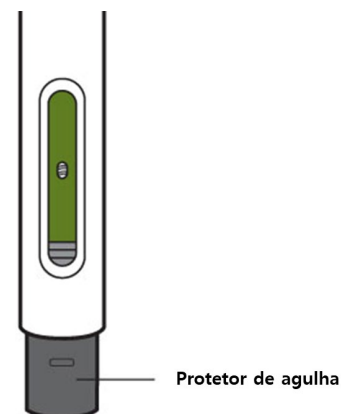


Figura I

Depois da injeção

13. Elimine a caneta (veja Figura J).

- a. Coloque a caneta usada num recipiente para perfurocortantes logo após a utilização.
- b. Se não tem um recipiente para perfurocortantes, pode utilizar um recipiente doméstico que:
 - seja feito de um plástico resistente;
 - possa ser fechado com uma tampa hermética, resistente a furos, de onde seja impossível os cortantes saírem;
 - que fique na vertical e estável durante a utilização;
 - seja resistente a vazamentos; e
 - esteja devidamente rotulado para alertar contra os resíduos perigosos no seu interior.
- c. Quando o seu recipiente para perfurocortantes estiver quase cheio, deve ser eliminado em conformidade com os requisitos locais.

Não volte a tampar a caneta.



Figura J

Nota: manter a caneta e o recipiente para cortantes fora da vista e do alcance das crianças.

Posologia

Pacientes Naïve Adultos (≥ 18 anos)

Artrite Reumatoide

O tratamento com **REMSIMA® SC** administrado por via subcutânea deve ser iniciado como terapia de manutenção 4 semanas depois da última administração de duas infusões intravenosas do infliximabe de 3 mg/kg dadas com um intervalo de 2 semanas. A dose recomendada para **REMSIMA® SC** é 120 mg uma vez a cada 2 semanas.

REMSIMA® SC deve ser administrado concomitantemente com metotrexato.

Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica geralmente é alcançada em 12 semanas de tratamento. A terapia contínua deve ser cuidadosamente reconsiderada para pacientes que não apresentem evidências de benefício terapêutico nas primeiras 12 semanas de tratamento.

Espondilite Anquilosante

O tratamento com **REMSIMA® SC** administrado por via subcutânea deve ser iniciado como terapia de manutenção 4 semanas depois da última administração de duas infusões intravenosas do infliximabe de 5 mg/kg dadas com um intervalo de 2 semanas. A dose recomendada para **REMSIMA® SC** é 120 mg uma vez a cada 2 semanas. Se um

paciente não responder em 6 semanas (isto é, após 2 infusões intravenosas), não deve ser administrado nenhum tratamento adicional com o infliximabe.

Artrite Psoriásica

O tratamento com **REMSIMA® SC** administrado por via subcutânea deve ser iniciado como terapia de manutenção 4 semanas depois da última administração de duas infusões intravenosas do infliximabe de 5 mg/kg dadas com um intervalo de 2 semanas. A dose recomendada para **REMSIMA® SC** é 120 mg uma vez a cada 2 semanas.

Psoríase em placa

O tratamento com **REMSIMA® SC** administrado por via subcutânea deve ser iniciado como terapia de manutenção 4 semanas depois da última administração de duas infusões intravenosas do infliximabe de 5 mg/kg dadas com um intervalo de 2 semanas. A dose recomendada para **REMSIMA® SC** é 120 mg uma vez a cada 2 semanas. Se um paciente não mostrar resposta depois de 14 semanas (isto é, 2 infusões intravenosas e 5 injeções subcutâneas), não deve ser administrado nenhum tratamento adicional com o infliximabe.

Doença de Crohn ativa moderada a grave

O tratamento com **REMSIMA® SC** administrado por via subcutânea deve ser iniciado como terapia de manutenção 4 semanas depois da última administração de duas infusões intravenosas do infliximabe de 5 mg/kg dadas com um intervalo de 2 semanas. A dose recomendada para **REMSIMA® SC** é de 120 mg uma vez em 2 semanas. Se um paciente não responder depois de 2 doses de infusões intravenosas, não deve ser administrado nenhum tratamento adicional com o infliximabe. Os dados disponíveis não suportam tratamento com o infliximabe adicional em pacientes que não respondem dentro de 6 semanas após a infusão inicial.

Doença de Crohn ativa e fistulizante

REMSIMA® SC 120 mg dado como uma injeção subcutânea 4 semanas após a última administração de duas infusões intravenosas do infliximabe 5 mg/kg dadas com um intervalo de 2 semanas. A dose recomendada para **REMSIMA® SC** é 120 mg uma vez a cada 2 semanas. Se um paciente não responder depois de 6 doses (isto é, 2 infusões intravenosas e 4 injeções subcutâneas), não deve ser administrado nenhum tratamento adicional com o infliximabe.

Na doença de Crohn, a experiência com a re-administração se os sinais e sintomas da doença se repetirem é limitada e faltam dados comparativos sobre o benefício/risco das estratégias alternativas para o tratamento continuado.

Colite e Retocolite Ulcerativa

O tratamento com **REMSIMA® SC** administrado por via subcutânea deve ser iniciado como terapia de manutenção 4 semanas depois da última administração de duas infusões intravenosas do infliximabe de 5 mg/kg dadas com um intervalo de 2 semanas. A dose recomendada para **REMSIMA® SC** é 120 mg uma vez a cada 2 semanas.

Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica geralmente é alcançada em 14 semanas de tratamento (isto é, 2 infusões intravenosas e 4 injeções subcutâneas). A terapia contínua deve ser cuidadosamente reconsiderada para pacientes que não apresentem evidências de benefício terapêutico durante esse período de tempo.

Readministração para doença de Crohn e artrite reumatoide

A partir da experiência com o infliximabe intravenoso, se os sinais e sintomas da doença reaparecerem, o infliximabe pode ser readministrado dentro de 16 semanas após a última administração. Dez pacientes com doença de Crohn manifestaram reações de hipersensibilidade tardia com a readministração de uma formulação alternativa do infliximabe depois de uma infusão prévia, após intervalo sem droga de 2 a 4 anos. É desconhecido o risco de hipersensibilidade tardia depois da readministração, em um intervalo sem droga de 16 semanas a 2 anos. Por isso, depois de um intervalo de 16 semanas, não se pode recomendar a readministração.

De acordo com a experiência com infliximabe intravenoso, se os sinais e sintomas da doença ocorrerem novamente, o infliximabe pode ser administrado novamente dentro de 16 semanas após a última administração.

Readministração para colite ou retocolite ulcerativa

No momento, não há dados disponíveis que suportem a readministração além de intervalos de 8 semanas.

Readministração para espondilite anquilosante

No momento, não há dados disponíveis que suportem a readministração além de intervalos de 6 a 8 semanas.

Readministração para artrite psoriásica

No momento, não há dados disponíveis que suportem a readministração além de intervalos de 8 semanas.

Readministração para psoríase em placa

A experiência de tratamento intermitente com o infliximabe intravenoso na psoríase em placa após um período sem tratamento sugere eficácia reduzida e incidência mais elevada de reações à infusão em comparação com a recomendação posológica aprovada.

Fica a critério do(a) médico(a) assistente a orientação em relação à perda de uma dose prescrita.

Readministração nas várias indicações

Caso a terapia de manutenção seja interrompida e haja necessidade de reiniciar o tratamento, não é recomendada a utilização de um regime de reindução de infliximabe intravenoso. Nesta situação, o infliximabe subcutâneo deve ser reiniciado como terapia de manutenção descrita acima ou como uma dose única de infliximabe intravenoso seguida das recomendações de dose de manutenção de infliximabe subcutâneo descritas acima, administradas 4 semanas após a última administração de infliximabe intravenoso.

Switch (troca) de e para a formulação subcutânea de REMSIMA® nas indicações

Para fazer o *switch* da terapia de manutenção da formulação intravenosa para a formulação subcutânea, a formulação subcutânea pode ser administrada na data da administração seguinte das infusões de infliximabe.

Não existe informação suficiente relativas ao switch de pacientes que receberam infusões intravenosas de infliximabe superiores a 3 mg/kg para a artrite reumatoide ou 5 mg/kg para a doença de Crohn, a cada 8 semanas para a formulação subcutânea.

Não há dados disponíveis sobre o switch da formulação subcutânea para a formulação intravenosa.

Perda de Dose

Se os pacientes perderem uma dose da formulação subcutânea de **REMSIMA®**, eles devem ser instruídos a tomar a dose perdida imediatamente, caso isso aconteça dentro de 7 dias após a perda da dose, e então permanecer no esquema posológico original. Se a dose não for tomada por 8 dias ou mais, os pacientes devem ser instruídos a pular a dose perdida, e esperar até a data da próxima dose e então permanecer no esquema posológico original.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Infliximabe intravenoso

Nos estudos clínicos com Remicade®, foram observadas reações adversas atribuíveis ao tratamento em 40% dos pacientes tratados com placebo e 60% dos tratados com Remicade®. Os dados de segurança de estudos clínicos estão disponíveis para 5561 pacientes tratados com Remicade® incluindo 1304 com artrite reumatoide, 117 com artrite reumatoide juvenil, 1566 com doença de Crohn (1427 adultos e 139 crianças), 347 com espondilite anquilosante, 293 com artrite psoriásica, 1373 com psoríase em placa, 544 com colite ulcerativa (484 adultos e 60 crianças) e 17 com outras condições. As reações adversas em estudos clínicos estão resumidas na Tabela 14. As reações relacionadas à infusão (por exemplo, dispneia, rubor, cefaleia e erupção cutânea) estão entre as causas mais comuns de descontinuação, exceto na colite ulcerativa, doença de Crohn pediátrica e artrite psoriásica.

Tabela 28: Resumo das Reações Adversas ao Medicamento (Remicade®) em Estudos Clínicos

Pele e anexos	Erupção cutânea, prurido, urticária, sudorese aumentada, pele seca, dermatite fúngica/onícomomicose, eczema/seborreia, alopecia
Sistema Nervoso Central e Periférico	Cefaleia, vertigem/tontura
Sistema gastrointestinal	Náusea, diarreia, dor abdominal, dispepsia, estenose intestinal, vômito, constipação
Sistema respiratório	Infecção do trato respiratório superior, infecção do trato respiratório inferior (incluindo pneumonia), dispneia, sinusite, pleurisia, edema pulmonar
Organismo como um todo	Fadiga, dor no tórax, edema, ondas de calor, dor, calafrios/rigidez

Mecanismo de resistência	Infecção viral, febre, abscesso, celulite, monilíase, reação do tipo sarcoide
Sistema musculoesquelético	Mialgia, artralgia
Vascular (extracardiaco)	Rubor, tromboflebite, equimose/hematoma
Cardiovascular (geral)	Hipertensão, hipotensão
Sangue	Anemia, leucopenia, linfadenopatia, neutropenia, trombocitopenia
Psiquiátrico	Insônia, sonolência
Sistema hepático e biliar	Transaminases hepáticas elevadas, função hepática anormal
Sistema urinário	Infecção do trato urinário
Olhos e visão	Conjuntivite
Frequência e ritmo cardíaco	Palpitação, bradicardia
Local de administração/aplicação	Reações no local da injeção
Colágeno	Autoanticorpos
Neoplasia benigna e maligna	Linfoma
Investigações	Aumento de peso ¹

¹ No mês 12 do período controlado para ensaios clínicos em adultos em todas as indicações, o aumento médio de peso foi de 3,50 kg para indivíduos tratados com infliximabe vs. 3,00 kg para indivíduos tratados com placebo. O aumento de peso médio para indicações de doença inflamatória intestinal foi de 4,14 kg para indivíduos tratados com infliximabe versus 3,00 kg para indivíduos tratados com placebo, e o aumento de peso médio para indicações reumatológicas foi de 3,40 kg para indivíduos tratados com infliximabe versus 3,00 kg para indivíduos tratados com placebo.

Reações relacionadas à infusão: Nos estudos clínicos de Fase III, 18% dos pacientes tratados com Remicade® apresentaram reação relacionada à infusão durante a infusão ou dentro de 1 hora após a infusão, comparado com 5% dos pacientes tratados com placebo. Dos pacientes tratados com infliximabe que apresentaram uma reação à infusão durante o período de indução, 27% apresentaram uma reação à infusão durante o período de manutenção. Dos pacientes que não apresentaram uma reação à infusão durante o período de indução, 9% apresentaram uma reação à infusão durante o período de manutenção.

Aproximadamente 3% das infusões de Remicade® foram acompanhadas por sintomas não específicos como febre ou calafrios, < 1% por prurido ou urticária, 1% por reações cardiopulmonares (principalmente dor no tórax, hipotensão, hipertensão ou dispneia) ou por sintomas combinados de prurido/urticária e reações cardiopulmonares. Reações graves à infusão ocorreram em < 1% dos pacientes e incluíram anafilaxia, convulsões, erupção cutânea eritematosa e hipotensão. Aproximadamente 3% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido a reações relacionadas à infusão e todos os pacientes se recuperaram com ou sem tratamento médico.

Em um estudo clínico em pacientes com artrite reumatoide (ASPIRE), 66% dos pacientes (686 de 1040) receberam pelo menos uma infusão abreviada de 90 minutos ou menos e 44% dos pacientes (454 de 1040) receberam pelo menos uma infusão com duração inferior a 60 minutos ou menos. Entre os pacientes tratados com Remicade® que receberam pelo menos uma infusão abreviada, reações relacionadas à infusão ocorreram em 15% (74/494) dos pacientes e reações graves à infusão ocorreram em 0,4% (2/494) dos pacientes. Infusões abreviadas em doses > 6 mg/kg não foram estudadas.

Em um estudo clínico em pacientes com doença de Crohn (SONIC), reações relacionadas à infusão ocorreram em 16,6% (27/163) dos pacientes recebendo Remicade® em monoterapia, 5,0% (9/179) recebendo Remicade® em combinação com azatioprina e 5,6% (9/161) recebendo azatioprina em monoterapia. Um paciente apresentou uma reação grave à infusão de Remicade® em monoterapia.

Na vigilância pós-comercialização relatos de reações do tipo anafiláticas, incluindo edema de laringe, edema de faringe, broncoespasmo grave e casos de convulsões foram associados à administração de Remicade®. Foram relatados casos de perda visual transitória que ocorreram durante ou dentro de 2 horas após a infusão de Remicade®. Também foram relatados acidentes vasculares cerebrais, isquemia do miocárdio/infarto (alguns casos fatais) e arritmia, que ocorreram dentro de 24 horas após o início da infusão.

No estudo clínico de Fase III (AR) para **REMSIMA**[®], 1 (0,2%) paciente que recebeu pelo menos uma dose de **REMSIMA**[®] experimentou o choque anafilático.

Na vigilância pós-comercialização relatos de reações do tipo anafiláticas, incluindo edema de laringe, edema de faringe, broncoespasmo grave e casos de convulsões foram associados à administração do infliximabe. Foram relatados casos de perda visual transitória que ocorreram durante ou dentro de 2 horas após a infusão do infliximabe. Também foram relatados acidentes vasculares cerebrais, isquemia do miocárdio/infarto (alguns casos fatais) e arritmia, que ocorreram dentro de 24 horas após o início da infusão.

Na vigilância pós-comercialização foram relatados dois casos de reação anafilática para **REMSIMA**[®].

Reações relacionadas à infusão após a readministração do infliximabe: Nos estudos clínicos em artrite reumatoide, doença de Crohn e psoríase em placa, a readministração de Remicade[®] após um período sem tratamento resultou em incidência mais elevada de reações relacionadas à infusão do que no tratamento normal de manutenção.

Em um estudo clínico em pacientes com psoríase em placa moderada a grave planejado para avaliar a eficácia do tratamento de manutenção de longo prazo em comparação ao retratamento com um ciclo de indução de Remicade[®], 4% (8/219) dos pacientes no grupo de tratamento intermitente apresentaram reações graves à infusão *versus* < 1% (1/222) no grupo com tratamento de manutenção. Os pacientes incluídos neste estudo não receberam qualquer tratamento imunossupressor concomitante. O tratamento intermitente neste estudo foi definido como a readministração de um ciclo de indução (máximo de 4 infusões nas Semanas 0, 2, 6 e 14) de Remicade[®] na reativação da doença após o período sem tratamento. Neste estudo, a maioria das reações graves à infusão ocorreu durante a segunda infusão na Semana 2. Os sintomas incluíram, mas não foram limitados a dispneia, urticária, edema facial e hipotensão. Em todos os casos, o tratamento com Remicade[®] foi descontinuado e/ou foi instituído outro tratamento com resolução completa dos sintomas e sinais.

Em nenhum dos estudos clínicos realizados com **REMSIMA**[®] foi estudado a duração encurtada de infusão. Não houve casos relatados de reações relacionadas à infusão associados com a duração encurtada de infusão com o infliximabe.

Hipersensibilidade tardia/ Reações após a readministração: Em um estudo clínico no qual 37 de 41 pacientes com doença de Crohn foram retratados com Remicade[®], após um período de 2 a 4 anos sem tratamento com Remicade[®], 10 pacientes apresentaram eventos adversos que se manifestaram 3 a 12 dias após a infusão. Em 6 desses, os eventos foram considerados graves. Os sinais e sintomas incluíram mialgia e/ou artralgia com febre e/ou erupção cutânea, com alguns pacientes apresentando, também, prurido, edema facial, edema palmar ou lábios, disfagia, urticária, dor de garganta e cefaleia. Os pacientes que apresentaram estes eventos adversos não haviam apresentado eventos adversos relacionados à infusão associados ao tratamento inicial com Remicade[®]. Estes eventos adversos ocorreram em 39% (9/23) dos pacientes que haviam recebido a formulação líquida (usada em um pequeno número de estudos clínicos), e 7% (1/14) dos pacientes que receberam a formulação liofilizada. Os dados clínicos não foram suficientes para determinar se a ocorrência dessas reações é devida às diferentes formulações administradas nesses pacientes. Em todos os casos, os sinais e sintomas dos pacientes melhoraram significativamente ou foram resolvidos com o tratamento. Os dados são insuficientes em relação à incidência desses eventos após intervalos de 1 a 2 anos sem o uso do medicamento. Esses eventos foram observados com pouca frequência em estudos clínicos e em relatos pós-comercialização com intervalos de retratamento de até 1 ano. Nos 3 estudos de psoríase em placa, 1% (15/1373) dos pacientes tiveram sintomas de artralgia, doença do soro, mialgia, febre e erupções cutâneas, frequentemente no início do tratamento após as infusões de Remicade[®]. O tratamento com Remicade[®] foi descontinuado e/ou outro tratamento foi instituído na maioria dos casos, com melhora ou resolução dos sinais e sintomas.

Nenhum caso de reações relacionadas à hipersensibilidade tardia e grave ou doença do soro ocorreu nos estudos clínicos realizados com **REMSIMA**[®]. Nenhum caso foi relatado na pós-comercialização.

Imunogenicidade: Pacientes que produziram anticorpos contra o infliximabe apresentaram maior predisposição (aproximadamente 2 a 3 vezes) ao desenvolvimento de reações relacionadas à infusão. Anticorpos contra o infliximabe apareceram em 10% dos pacientes tratados com esquema de indução com 3 doses, seguido por terapia de manutenção. O uso concomitante de imunossupressores pareceu reduzir a frequência de anticorpos contra o infliximabe e de reações relacionadas à infusão. Em um estudo fase III de doença de Crohn em pacientes virgens de imunomoduladores, os anticorpos apareceram na Semana 30 em 14% dos pacientes tratados com Remicade[®] em monoterapia e 1% dos pacientes tratados com Remicade[®] em combinação com azatioprina. Uma maior incidência de anticorpos contra Remicade[®] foi observada em pacientes com doença de Crohn tratados com Remicade[®] após intervalos sem tratamento >

16 semanas. No estudo fase III de artrite psoriásica, onde os pacientes receberam 5 mg/kg com ou sem metotrexato concomitante, os anticorpos ocorreram em 15% dos pacientes. Nos dois estudos fase III de psoríase em placa, Remicade® foi administrado com indução seguida de terapia de manutenção sem tratamento concomitante com imunossupressores. Nestes estudos, anticorpos foram detectados em aproximadamente 25% a 30% dos pacientes que receberam tratamento de manutenção com 5 mg/kg a cada 8 semanas, durante 1 ano e em taxas maiores (até 1,6 vezes) com outros esquemas posológicos (3 mg/kg a cada 8 semanas, 3 mg/kg administrados conforme necessário e 5 mg/kg administrados conforme necessário). Apesar do aumento na formação de anticorpos, as taxas de reação à infusão nos dois estudos fase III de psoríase em placa em pacientes tratados com 5 mg/kg na indução seguido por manutenção a cada 8 semanas, durante um ano (14,1%-23,0%), e as taxas de reações graves à infusão (<1%) foram semelhantes às aquelas observadas em outras populações do estudo.

Infecções: Em estudos clínicos, 36% dos pacientes tratados com Remicade® receberam tratamento para infecções em comparação a 28% dos tratados com placebo. Não foi observado risco aumentado de infecções graves com Remicade® comparado ao placebo, em estudos de doença de Crohn e no estudo fase III de artrite psoriásica. Em estudos de artrite reumatoide, a incidência de infecções graves, como pneumonia, foi maior em pacientes tratados com Remicade® mais metotrexato comparado com metotrexato isolado, especialmente em doses de 6 mg/kg ou acima. Nos estudos de psoríase em placa 1,5% dos pacientes (média de 41,9 semanas de acompanhamento) tratados com Remicade® e 0,6% dos pacientes (média de 18,1 semanas de acompanhamento) que receberam placebo desenvolveram infecções graves. Durante a experiência pós-comercialização foram observadas infecções por vários patógenos incluindo vírus, bactérias, fungos e protozoários. Infecções foram observadas em todos os sistemas de órgãos e relatadas em pacientes recebendo Remicade® isolado ou em combinação com imunossupressores.

Nos estudos clínicos para **REMSIMA®**, até à semana 54, 3,0% (15/497) dos pacientes no grupo de tratamento com **REMSIMA®** e 2,0% (10/493) dos pacientes no grupo de tratamento com o comparador Remicade® experimentaram infecções graves. Até semana 102 durante o período de extensão, 1,9% (5/257) dos pacientes no grupo de manutenção com **REMSIMA®** e 1,7% (4/235) dos pacientes no grupo de interruptor com **REMSIMA®** experimentaram infecções graves. Enquanto, 1 paciente no grupo de tratamento com **REMSIMA®** e 2 pacientes no grupo de tratamento com Remicade® tiveram infecção oportunista grave.

Na vigilância pós-comercialização, em geral, 16 casos de infecção grave foram relatados a partir de dados de pós-comercialização. Os casos relatados incluíram artrite bacteriana, pneumonia, celulite, herpes zoster, abscesso do cólon, herpes simplex, abscesso pulmonar, pielonefrite aguda, infecções hospitalares causadas por *Clostridium difficile*, furúnculo, herpes oral, e neurônites vestibular. Todos os casos após a relação causal estão possivelmente relacionados com **REMSIMA®**. Quinze dos casos foram relatados como recuperado e um caso foi fatal; a causa da morte é atribuída a fatores de confusão, tais como idade avançada e as condições simultâneas do paciente. Um caso de infecção oportunista grave foi relatado.

Eventos hepatobiliares: Na vigilância pós-comercialização, casos de icterícia e hepatite, alguns com características de hepatite autoimune, foram relatados em pacientes recebendo o infliximabe.

Em estudos clínicos, foram observadas elevações leves ou moderadas de ALT e AST em pacientes recebendo Remicade®, sem progressão para lesão hepática grave. Foram observadas elevações de ALT ≥ 5 vezes o limite normal superior (vide Tabela 15). A elevação das aminotransferases (mais comum da ALT do que da AST) foi observada em maior proporção nos pacientes recebendo Remicade® do que no grupo controle, quando administrado em monoterapia ou em combinação com outros agentes imunossupressores (vide Tabela 15). A maioria das anormalidades das aminotransferases foi transitória; entretanto, em um pequeno número de pacientes, as elevações foram mais prolongadas. Em geral, os pacientes que desenvolveram aumento de ALT e AST eram assintomáticos, e as anormalidades diminuíram ou foram resolvidas com a continuação ou descontinuação do Remicade®, ou modificação da medicação concomitante.

Em estudos clínicos **REMSIMA®**, não foi relatado nenhum caso de acontecimentos hepatobiliares graves relacionados. Na vigilância pós-comercialização **REMSIMA®**, foram notificados seis casos de eventos hepatobiliares graves.

Tabela 29: Proporção de pacientes com atividade de ALT aumentada nos estudos clínicos

	Nº de pacientes ¹		Acompanhamento mediano (semanas) ²		Proporção de pacientes com ALT aumentada					
					>1 a < 3 Limite Superior Normal		≥3 x Limite Superior Normal		≥ 5 x Limite Superior Normal	
	Placebo	Remicade®	Placebo	Remicade®	Placebo	Remicade®	Placebo	Remicade®	Placebo	Remicade®
Artrite Reumatoide ³	375	1087	58,1	58,3	24,0%	34,4%	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Doença de Crohn ⁴	324	1034	53,7	54,0	21,1	34,9	2,2	4,9	0,0	1,5
Doença de Crohn pediátrica ⁵	n/a	139	n/a	53,0	n/a	18,2	n/a	4,4	n/a	1,5
Colite ulcerativa ⁶	242	482	30,1	30,8	12,4	17,4	1,2	2,5	0,4	0,6
Colite ulcerativa pediátrica ⁷	n/a	60	n/a	49,4	n/a	16,7	n/a	6,7	n/a	1,7
Espondilite anquilosante ⁸	76	275	24,1	101,9	14,5	51,1	0,0	9,5	0,0	3,6
Artrite psoriásica	98	191	18,1	39,1	16,3	49,5	0,0	6,8	0,0	2,1
Psoríase em placa ⁹	281	1175	16,1	50,1	23,8	49,4	0,4	7,7	0,0	3,4

¹ Número de pacientes avaliados para ALT;

² A mediana do acompanhamento é baseada nos pacientes tratados;

³ Os pacientes do grupo placebo receberam metotrexato enquanto os pacientes do grupo infliximabe receberam infliximabe e metotrexato;

⁴ Os pacientes do grupo placebo em 2 dos 3 estudos fase III em doença de Crohn, C0168T21 e C0168T26, receberam uma dose inicial de 5 mg/kg de infliximabe no início do estudo e placebo na fase de manutenção. Os pacientes que foram randomizados para o grupo de manutenção com placebo e depois mudaram, de forma cruzada, para o infliximabe estão incluídos no grupo infliximabe na análise da ALT. No estudo fase IIb em doença de Crohn, C0168T67, os pacientes do grupo placebo receberam 2,5 mg/kg/dia de azatioprina além das infusões do placebo;

⁵ Pacientes dos estudos pediátricos de doença de Crohn T23, T55 e T47. Mediana de acompanhamento de 53,0 semanas;

⁶ Pacientes dos estudos de colite ulcerativa C0168T37 e C0168T46, Mediana de acompanhamento de 30 semanas para o grupo placebo e 31 semanas para o grupo infliximabe combinado;

⁷ Dados do C168T72;

⁸ Dados do C0168T51;

⁹ Valores de ALT obtidos de 2 estudos fase III de psoríase em placa, C0168T38 e C0168T44.

Malignidades: Durante os estudos clínicos de Remicade®, foram relatadas malignidades novas ou recorrentes em pacientes tratados com Remicade®. A incidência de linfoma nos pacientes tratados com Remicade® foi maior do que a esperada na população geral. Pacientes com doença de Crohn ou artrite reumatoide, especialmente aqueles com a doença altamente ativa e/ou exposição crônica a terapias imunossupressoras, podem ter um risco maior do que a população em geral para o desenvolvimento de linfoma, mesmo na ausência de terapia bloqueadora de TNF. As incidências observadas de malignidades exceto linfoma foram semelhantes ao que se esperaria na população geral, enquanto a taxa entre os pacientes controle foi menor que a esperada. Em um estudo clínico exploratório envolvendo pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) de moderada a grave, que eram fumantes ou ex-fumantes, foram relatados mais casos de malignidade em pacientes tratados com infliximabe comparado com os controles. Em um estudo retrospectivo de Coorte baseado na população, observou-se um aumento na incidência de câncer de colo do útero em mulheres com artrite reumatoide tratadas com infliximabe comparado com as pacientes nunca tratadas com biológicos ou com a população em geral, incluindo aquelas mulheres com mais de 60 anos de idade. O papel potencial da terapia bloqueadora de TNF no desenvolvimento de malignidade não é conhecido.

Durante o estudo clínico de **REMSIMA®**, até a semana 54, foram observados 1 caso (0,2%) no grupo do tratamento com **REMSIMA®** e 4 casos (0,8%) no grupo do tratamento com o comparador Remicade®.

- O grupo do tratamento com **REMSIMA®**: um câncer de ovário (Indicação AR)
- O grupo do tratamento com Remicade®: um câncer de colo do útero carcinoma estágio 0 (indicação AR), um câncer de ovário metastático (indicação AR), um câncer de mama (indicação AR), um câncer de colo (indicação AR)

Até a semana 102, foram observados 2 casos (0,8% e 0,9%) ocorreram no grupo da manutenção e grupo da mudança, respectivamente. Na vigilância pós-comercialização **REMSIMA®**, nenhum caso de malignidade foi relatado.

Anticorpos antinucleares (ANA)/Anticorpos anti-DNA dupla-hélice (dsDNA): Em estudos clínicos, aproximadamente metade dos pacientes tratados com o infliximabe (Remicade®) que, inicialmente, eram negativos para ANA, desenvolveu ANA positivo durante o estudo, comparado com aproximadamente 20% dos pacientes tratados com placebo. Anticorpos anti-DNAs se desenvolveram em aproximadamente 17% dos pacientes tratados o infliximabe (Remicade®), comparado com 0% dos pacientes tratados com placebo. No entanto, relatos de lúpus e síndrome semelhante ao lúpus permaneceram incomuns.

Insuficiência cardíaca congestiva: Em um estudo de Fase 2 para avaliar Remicade® em insuficiência cardíaca congestiva (ICC) moderada a grave (NYHA classe III/IV com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 35\%$), 150 pacientes foram randomizados para receber tratamento com 3 infusões de 10 mg/kg ou 5 mg/kg do infliximabe ou placebo. Foi observada maior incidência de mortalidade e hospitalização devido ao agravamento da ICC em pacientes tratados com a dose de 10 mg/kg de Remicade®. Em 28 semanas, três pacientes no grupo de 10 mg/kg vieram a óbito comparado com 1 óbito no grupo de 5 mg/kg de Remicade® e nenhum óbito ocorreu no grupo placebo. Ao mesmo tempo nestas 28 semanas, 11 dos 51 pacientes no grupo 10 mg/kg de Remicade® foram hospitalizados devido à piora da ICC comparado com 3 dos 50 pacientes no grupo 5 mg/kg de Remicade® e 5 dos 49 pacientes no grupo placebo. Durante a fase de acompanhamento, no primeiro ano, 8 pacientes no grupo 10 mg/kg de Remicade® vieram a óbito em comparação a 4 pacientes no grupo 5 mg/kg do infliximabe e 4 pacientes no grupo placebo. O infliximabe não foi estudado em pacientes com insuficiência cardíaca leve (NYHA classe I/II). Houve relatos pós-comercialização de piora da insuficiência cardíaca com e sem fatores precipitantes identificáveis em pacientes usando Remicade®.

Após o início da comercialização houve, também, relatos de novo início de insuficiência cardíaca, inclusive em pacientes sem doença cardiovascular pré-existente conhecida. Alguns desses pacientes tinham menos de 50 anos de idade.

Nos estudos clínicos de **REMSIMA®**, foi relatado um caso não-relatado da insuficiência cardíaca ocorrida durante o tratamento com **REMSIMA®**. O caso não-relatado com medicamento foi relatado para **REMSIMA®** ou o comparador Remicade®. Na vigilância pós-comercialização **REMSIMA®**, nenhum caso de insuficiência cardíaca foi relatado.

Experiência pós-comercialização: Os eventos adversos adicionais, alguns com desfecho fatal, relatados na experiência pós-comercialização do infliximabe, com base em dados mundiais, estão apresentados na Tabela 16. Devido ao fato desses eventos serem relatados voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com confiança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao infliximabe.

Os eventos adversos graves mais comumente relatados na experiência pós-comercialização em crianças foram infecções (algumas fatais), incluindo infecções oportunistas e tuberculose; reações à infusão e reações de

hipersensibilidade. Os eventos adversos graves e espontâneos, ocorridos na experiência pós-comercialização com o infliximabe na população pediátrica incluíram malignidades, anormalidades transitórias nas enzimas hepáticas, síndrome semelhante ao lúpus e autoanticorpos positivos.

Após o início da comercialização, casos de linfoma em células-T hepatoesplênicas foram relatados em pacientes tratados com o infliximabe em sua grande maioria com doença de Crohn e colite ulcerativa, dos quais a maioria dos pacientes era de adolescentes ou adultos jovens, do sexo masculino. A linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) foi muito raramente relatada em pacientes tratados com o infliximabe.

Tabela 30: Relatos Pós-Comercialização

Distúrbios do sistema linfático e do sangue	Agranulocitose (incluindo em lactentes expostos in utero ao infliximabe), púrpura trombocitopênica idiopática, pancitopenia, púrpura trombocitopênia trombótica
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Reações anafiláticas, choque anafilático, reações relacionadas à infusão, doença do soro
Distúrbios cardíacos	Efusão pericárdica, isquemia do miocárdio/infarto do miocárdio (dentro de 24 horas após o início da infusão), arritmia (dentro de 24 horas após o início da infusão)
Distúrbios nos olhos	Perda transitória da visão durante ou dentro de 2 horas após a infusão
Distúrbios do sistema imune	Vasculite, distúrbios imunológicos paradoxais induzidos por drogas (por exemplo, psoríase de início recente)
Neoplasias benignas e malignas	Linfoma de célula-T hepatoesplênica (a grande maioria em doença de Crohn e colite ulcerativa: principalmente adolescentes e adultos jovens), malignidades pediátricas, leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel, câncer de colo do útero
Distúrbios do sistema nervoso	Distúrbios desmielinizantes do sistema nervoso central (tais como esclerose múltipla e neurite óptica), distúrbios desmielinizantes periféricos (tais como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica e neuropatia motora multifocal), neuropatias, convulsão, mielite transversa, acidentes vasculares cerebrais dentro de aproximadamente 24 horas após início da infusão, dormência, formigamento
Infecções e infestações	Infecções oportunistas (tais como aspergilose, micobactéria atípica, coccidioidomicose, criptococose, candidíase, histoplasmose, listeriose, pneumocistose), salmonelose, sepse, tuberculose, infecções por protozoário, reativação da hepatite B e infecção em decorrência de vacina (após exposição in utero ao infliximabe)*
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Doença pulmonar intersticial, incluindo fibrose pulmonar/pneumonite intersticial e doença rapidamente progressiva
Distúrbios do sistema hepatobiliar	Lesão hepatocelular, hepatite, icterícia, hepatite autoimune e insuficiência hepática, pancreatite
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Vasculite (principalmente cutânea), psoríase incluindo novo início e pustular (principalmente palmar/plantar), síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, dermatose bolhosa IgA linear (LABD), pustulose exantemática generalizada aguda (PELA), reações liquenoides.
Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos	Complicações pós-procedimento cirúrgico (incluindo complicações infecciosas e não infecciosas)

* Incluindo tuberculose bovina (infecção generalizada por BGC).

As reações adversas, ocorridas nos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização com **REMSIMA®**, são listadas na Tabela 17. As frequências são definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela 31: Reações adversas nos estudos clínicos e da experiência pós-comercialização

Infecções e infestações	
Muito comum	Infecção viral (incluindo influenza e infecção por vírus do herpes).
Comum	Infecções bacterianas (incluindo sepse, celulite e abscesso).
Incomum	Tuberculose, infecções fúngicas (incluindo candidíase).

Rara	Meningite, Infecções oportunistas (tal como infecções fúngicas invasivas [pneumocistose, histoplasmose, aspergilose, coccidioidomicose, criptococose, blastomicose], infecções bacterianas [microbacteriana atípica, listeriose, salmonelose] e infecções virais [citomegalovírus]), infecções parasitárias, reativação da hepatite B.
Desconhecida	Infecções em decorrência de vacina (após exposição <i>in utero</i> ao infliximabe)*.
Neoplasia benigna, maligna e não especificada (incluindo cistos e pólipos)	
Rara	Linfoma, linfoma não Hodgkin, doença de Hodgkin, leucemia, melanoma, câncer de cérvix.
Desconhecida	Linfoma em células-T hepatoesplênicas (principalmente em adolescentes e adultos e jovens com doença de Crohn e colite ulcerativa), carcinoma de células de Merkel.
Distúrbios do sistema linfático e do sangue	
Comum	Neutropenia, leucopenia, anaemia, linfadenopatia.
Incomum	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitose.
Rara	Agranulocitose (incluindo em lactentes expostos <i>in utero</i> ao infliximabe), púrpura trombocitopênica trombótica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica idiopática.
Distúrbios da sistema imunológico	
Comum	Sintoma de alergia respiratória.
Incomum	Reações anafiláticas, síndrome semelhante ao lúpus, doença do soro ou reação do tipo doença do soro
Rara	Choque anafilático, Vasculite, reação do tipo sarcoide
Distúrbios psiquiátricos	
Comum	Depressão, insônia.
Incomum	Amnésia, agitação, confusão, sonolência, nervosismo.
Rara	Apatia.
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum	Cefaleia.
Comum	Vertigem, tontura, hipotesia, parestesia.
Incomum	Convulsão, neuropatias.
Rara	Mielite transversa, Distúrbios desmielinizantes do sistema nervoso central (tais como esclerose múltipla e neurite óptica), distúrbios desmielinizantes periféricos (tais como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica e neuropatia motora multifocal).
Distúrbios dos olhos	
Comum	Conjuntivite
Incomum	Ceratite, edema periorbital, hordéolo.
Rara	Endoftalmite
Desconhecida	Perda transitória da visão durante ou dentro de 2 horas após a infusão.
Distúrbios cardíacos	
Comum	Taquicardia, palpitação.
Incomum	Insuficiência cardíaca (novo início ou agravamento), arritmia, síncope, bradicardia.
Rara:	Cianose, efusão pericárdica.
Desconhecida	Isquemia do miocárdio/infarto do miocárdio (durante ou dentro de 24 horas após o início da infusão).

Distúrbios vasculares	
Comum	Hipotensão, hipertensão, equimose, ondas de calor, rubor.
Incomum	Isquemia periférica, tromboflebite, hematoma.
Rara	Falência circulatória, petéquia, vasoespasmo.
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Muito comum	Infecção do trato respiratório superior, sinusite.
Comum	Infecção do trato respiratório inferior (incluindo bronquite e pneumonia), dispneia, epistaxe.
Incomum	Edema pulmonar, broncoespasmo, pleurisia, efusão pleural.
Rara	Doença pulmonar intersticial (incluindo doença rapidamente progressiva e fibrose pulmonar e pneumonite).
Distúrbios gastrintestinal	
Muito comum	Dor abdominal, náusea.
Comum	Hemorragia gastrintestinal, diarreia, dispepsia, doença do refluxo gastroesofágico constipação.
Incomum	Perfuração intestinal, estenose intestinal, diverticulite, pancreatite, queilite.
Distúrbios hepatobiliares	
Comum	Função hepática anormal, transaminases hepáticas elevadas.
Incomum	Hepatite, Lesão hepatocelular, colecistite.
Rara	Hepatite autoimune, icterícia.
Desconhecida	Insuficiência hepática.
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Comum	Psoríase incluindo novo início ou agravamento e pustular (principalmente palmar & plantar), urticária, erupção cutânea, prurido, hiperidrose, pele seca, dermatite fúngica, eczema, alopecia.
Incomum	Erupções bolhosas, onicomicose, seborreia, rosacea, papiloma de pele, hiperqueratose, pigmentação da pele abnormal.
Rara	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, furunculose.
Desconhecida	Agravamento de sintomas de dermatomiosite.
Distúrbios osteomusculares e do tecido conjuntivo	
Comum	Artralgia, mialgia, dor nas costas.
Distúrbios renais e urinários	
Comum	Infecção do trato urinário.
Incomum	Pielonefrite.
Distúrbios de mama e sistema reprodutor	
Incomum	Vaginite.
Distúrbios gerais e condições do local da administração	
Muito comum	Reação relacionada à infusão, dor.
Comum	Dor no tórax, fadiga, febre, reação no local da injeção, calafrios, edema.
Incomum	Recuperação prejudicada
Rara	Lesão granulomatosa.

Investigações	
Incomum	Autoanticorpo positivo.
Rara	Fator anormal de complemento.

* Incluindo tuberculose bovina (infecção generalizada por BGC).

** Os eventos adversos como vômito, rigidez, sudores aumentadas, monilíase, malignidade pediátrica e infecção por protozoário podem ser observados no tratamento de **REMSIMA®**.

Infliximabe subcutâneo

Estudos clínicos envolvendo formulações intravenosas e subcutâneas de **REMSIMA®** foram conduzidos em 474 pacientes com artrite reumatóide (343 pacientes expostos), doença de Crohn (53 pacientes expostos) e colite ulcerativa (78 pacientes expostos). No geral, eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) foram relatados em 62% dos pacientes (60% dos pacientes tratados com **REMSIMA® SC** vs 65% dos pacientes tratados com **REMSIMA® IV**) e eventos adversos graves emergentes do tratamento (TESAEs) foram relatados em 6 % dos pacientes (5% dos pacientes tratados com **REMSIMA® SC** vs 8% dos pacientes tratados com **REMSIMA® IV**).

Reações de Hipersensibilidade

Reação de Injeção Sistêmica/Reação Localizada no Local de Injeção

O perfil de segurança do **REMSIMA® SC** em combinação com metotrexato foi avaliado em um estudo de grupo paralelo de Fase I/III em pacientes com artrite reumatóide ativa. A população de segurança consistia em 168 pacientes no grupo de **REMSIMA® SC** e 175 pacientes no grupo de **REMSIMA® IV**. Para detalhes do estudo, consulte a PARTE II, Ensaios clínicos.

A incidência de reações de injeção sistêmica (ex.: erupção cutânea, prurido, rubor e edema) foi de 1,2 por 100 pacientes-ano no grupo de **REMSIMA® SC** (a partir da Semana 6) e 2,1 por 100 pacientes-ano no grupo de **REMSIMA® IV** que mudou para **REMSIMA® SC** (a partir da semana 30). Todas as reações à injeção sistêmica foram leves a moderadas.

A incidência de reações localizadas no local da injeção (ex.: eritema no local da injeção, dor, prurido e inchaço) foi de 17,6 por 100 pacientes-ano no grupo de **REMSIMA® SC** (a partir da Semana 6) e 21,4 por 100 pacientes-ano no grupo de **REMSIMA® IV** que mudou para **REMSIMA® SC** (a partir da semana 30). A maior parte de todas as reações foram leves a moderadas.

Em um estudo de Fase I conduzido em pacientes com doença de Crohn ativa e colite ulcerativa ativa, a população de segurança consistia em 97 pacientes no grupo do **REMSIMA® SC** (59 pacientes com doença de Crohn ativa e 38 pacientes com colite ulcerativa ativa) e 78 pacientes no grupo do **REMSIMA® IV** (38 pacientes com doença de Crohn ativa e 40 pacientes com colite ulcerativa ativa).

Não houve incidência de reações injetáveis sistêmicas relatadas durante este estudo. A incidência de reações no local da injeção (por exemplo, eritema no local da injeção, dor, prurido, hematomas) foi de 28,1 por 100 pacientes-ano no grupo de **REMSIMA® SC** (a partir da Semana 6). Todas essas reações foram leves a moderadas e, em sua maioria, resolvidas espontaneamente, sem qualquer tratamento, em poucos dias.

Imunogenicidade

No Estudo CT-P13 3.5 Parte 2, as amostras que eram positivas para anticorpos antifármacos (ADA) foram testadas quanto à capacidade de neutralização. A proporção de pacientes com resultados positivos para ADA na Semana 30 foi menor para pacientes com AR tratados com **REMSIMA® SC** em comparação com pacientes com AR tratados com **REMSIMA® IV**: 29,2% vs 61,1%. Entre os pacientes que tiveram resultados positivos para ADA na Semana 30, 69,4% dos pacientes com AR tratados com **REMSIMA® SC** apresentaram resposta positiva de anticorpos neutralizantes (NAb) vs 60,7% dos pacientes com AR tratados com **REMSIMA® IV**.

A proporção de pacientes com resultados positivos para ADA na Semana 54 foi menor para pacientes com RA tratados com **REMSIMA® SC** em comparação com pacientes com RA tratados com **REMSIMA® IV**: 28,6% vs 36,6%. Entre os pacientes que apresentaram resultados positivos para ADA na Semana 54, 75,0% dos pacientes com RA tratados com **REMSIMA® SC** apresentaram resposta positiva para NAb versus 67,2% dos pacientes com RA tratados com **REMSIMA® IV**.

No Estudo CT-P13 1.6 Parte 2, as amostras positivas para ADA foram testadas quanto à capacidade de neutralização. A proporção de pacientes com resultados positivos para ADA na semana 30 foi menor para pacientes com DC tratados com **REMSIMA® SC** em comparação com pacientes com DC tratados com

REMSIMA® IV: 32,0% vs 35,7%. Entre os pacientes que tiveram resultados positivos para ADA na semana 30, 75,0% dos pacientes com DC tratados com **REMSIMA® SC** apresentaram resposta positiva para NAb *versus* nenhum dos pacientes com DC tratados com **REMSIMA® IV**. A proporção de pacientes que tiveram resultados positivos para ADA na semana 30 foi menor para pacientes com colite ulcerativa tratados com **REMSIMA® SC** em comparação com pacientes com colite ulcerativa tratados com **REMSIMA® IV**: 67,5% vs 39,5%. Entre os pacientes que tiveram resultados positivos para ADA na semana 30, 48,1% dos pacientes com UC tratados com **REMSIMA® SC** apresentaram resposta positiva para NAb vs 13,3% dos pacientes com UC tratados com **REMSIMA® IV**.

A proporção de pacientes com resultados positivos para ADA na semana 54 foi menor para pacientes com DC tratados com **REMSIMA® SC** em comparação com pacientes com DC tratados com **REMSIMA® IV**: 20,0% vs 50,0%. Entre os pacientes que tiveram resultados positivos para ADA na semana 54, 20,0% dos pacientes com DC tratados com **REMSIMA® SC** apresentaram resposta positiva para NAb *versus* 7,1% dos pacientes com DC tratados com **REMSIMA® IV**. A proporção de pacientes que tiveram resultados positivos para ADA na semana 54 foi semelhante para pacientes com colite ulcerativa tratados com **REMSIMA® SC** em comparação com pacientes com colite ulcerativa tratados com **REMSIMA® IV**: 50,0% vs 44,7%. Entre os pacientes que tiveram resultados positivos para ADA na semana 54, 40,0% dos pacientes com UC tratados com **REMSIMA® SC** apresentaram resposta positiva para NAb vs 17,6% dos pacientes com UC tratados com **REMSIMA® IV**.

Infecções

Em estudos com **REMSIMA® SC**, infecções foram relatadas em 30% dos pacientes tratados com **REMSIMA® SC** e em 33% dos pacientes tratados com **REMSIMA® IV**.

No Estudo CT-P13 3.5 Parte 2, 29% dos pacientes com AR tratados com **REMSIMA® SC** tiveram infecções relatadas contra 34% dos pacientes com AR tratados com **REMSIMA® IV** (até 64 semanas de acompanhamento). As infecções mais frequentemente relatadas no estudo de AR foram infecção viral do trato respiratório superior, infecção do trato respiratório superior e tuberculose latente.

No Estudo CT-P13 1.6 Parte 2, 36,4% dos pacientes com DC/UC tratados com **REMSIMA® SC** tiveram infecções relatadas contra 30,8% dos pacientes com DC/UC tratados com **REMSIMA® IV** (até 54 semanas de acompanhamento). As infecções mais frequentemente relatadas no estudo DC/UC foram nasofaringite e herpes oral.

Não foi observado risco aumentado de infecções graves com **REMSIMA® SC** em comparação com **REMSIMA® IV**.

Em estudos com **REMSIMA® SC**, tuberculose latente foi relatada em 4% dos pacientes tratados com infliximabe.

Eventos Hepatobiliares

Em ensaios clínicos com **REMSIMA® SC**, foram notificados distúrbios hepatobiliares em 1% dos pacientes tratados com **REMSIMA® SC** e em 2% dos pacientes tratados com **REMSIMA® IV**.

No Estudo CT-P13 3.5 Parte 2, havia um paciente com AR tratado com **REMSIMA® SC** com colecistite crônica e quatro pacientes com AR tratados com **REMSIMA® IV** com hepatite crônica, esteatose hepática, hepatomegalia e doenças hepáticas (até 64 semanas de acompanhamento).

Elevações leves ou moderadas de ALT e AST foram observadas em pacientes que receberam **REMSIMA® SC** ou **REMSIMA® IV** sem progressão para lesão hepática grave. Em geral, os pacientes que desenvolveram elevações de ALT e AST eram assintomáticos e as anormalidades diminuíram ou se resolveram na maioria dos pacientes sem interrupção do tratamento com **REMSIMA®**.

No Estudo CT-P13 1.6 Parte 2, havia um paciente com DC tratado com **REMSIMA® SC** e um paciente com UC tratado com **REMSIMA® SC** com hiperbilirrubinemia e um paciente com DC tratado com **REMSIMA® IV** (nenhum em pacientes com UC) com hiperbilirrubinemia (até 54 semanas de acompanhamento).

Doenças Malignas/Linfoproliferativas

O papel potencial da terapia bloqueadora de TNF no desenvolvimento de doenças malignas não é conhecido. As taxas em ensaios clínicos para infliximabe não podem ser comparadas com as taxas em ensaios clínicos de outros bloqueadores de TNF e talvez não predigam as taxas observadas em uma população mais ampla de pacientes.

Deve-se ter cuidado ao considerar o tratamento com infliximabe em pacientes com história de malignidade ou ao continuar o tratamento em pacientes que desenvolveram malignidade durante o tratamento com infliximabe.

Em estudos clínicos com **REMSIMA® SC**, um paciente com AR desenvolveu cisto ovariano maligno entre 168 pacientes com AR que receberam **REMSIMA® SC**, o que representa uma taxa de 0,586 casos por 100 pacientes-ano. A taxa de doenças malignas entre os pacientes tratados com **REMSIMA® SC** foi semelhante às taxas observadas em ensaios clínicos controlados anteriores com infliximabe. No Estudo CT-P13 1.6 Parte 2, um paciente com DC desenvolveu câncer de pulmão de células não pequenas entre 288 pacientes com DC administrados com **REMSIMA® SC**.

Insuficiência Cardíaca Congestiva

Em ensaios clínicos com **REMSIMA® SC**, não foi relatada mortalidade relacionada com insuficiência cardíaca congestiva. Houve um caso de insuficiência cardíaca moderada em um paciente com UC, que recebeu **REMSIMA® SC**. Não há experiência com **REMSIMA® SC** em pacientes com insuficiência cardíaca NYHA Classe III ou IV, doença cardíaca grave não controlada ou histórico de infarto do miocárdio.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

As doses intravenosas únicas até 20 mg/kg foram administradas sem efeitos tóxicos e as doses repetidas de formulação subcutânea do infliximabe até 240 mg foram administradas sem efeitos tóxicos. Não há tratamento específico para superdose do infliximabe. Em caso de superdose, recomenda-se que o paciente seja monitorado quanto à presença de sinais ou sintomas de reações adversas e o tratamento sintomático e de suporte apropriado deve ser instituído imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.9216.0001

Importado e Registrado por:

Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.
Rua Cincinato Braga, 340 – São Paulo/SP
CNPJ 05.452.889/0001-61

Produzido por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Ravensburg (Schützenstrasse), Alemanha
ou
CELLTRION Pharm, Inc.
Cheongju, Coreia do Sul



Destinação comercial:

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Destinação institucional/governamental:

USO SOB PRESCRIÇÃO

PROIBIDA A VENDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/04/2026.

VPS8-SC

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/07/2015	0673132/15-5	Inclusão Inicial De Texto De Bula RDC 60/12	30/07/2015	0911453/12-0	10369 - Registro De Produto Pela Via De Desenvolvimento Por Comparabilidade	30/07/2015	Submissão inicial	VP1-IV	Pó liofilizado para solução Concentrada para infusão 100 mg
								VPS1-IV	
31/07/2015	0685747/15-7	Alteração De Texto De Bula	04/08/2015	0686741/15-3	1913 - Aditamento	04/08/2015	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS2-IV	Pó liofilizado para solução Concentrada para infusão 100 mg
08/10/2015	0894955/15-7	Notificação De Alteração De Texto De Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	n/a	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DIZERES LEGAIS	VPS3-IV	Pó liofilizado para solução Concentrada para infusão 100 mg
05/12/2016	2556170/16-7	Notificação De Alteração De Texto De Bula –	N/A	N/A	N/A	n/a	“1. INDICAÇÕES” / “1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?”	VP2-IV	Pó liofilizado para solução Concentrada

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		RDC 60/12					“2. RESULTADOS DE EFICÁCIA” / “2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?” “3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS” “4. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS” / “3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?” “5. CONTRA-INDICAÇÕES” / “4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?” “6. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” / “5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?” “10. REAÇÕES ADVERSAS” / “9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?” “DIZERES LEGAIS”		para infusão 100 mg
28/02/2017	0324247/17-1	Notificação De Alteração De Texto De Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	n/a	DIZERES LEGAIS	VP3-IV	Pó liofilizado para solução Concentrada para infusão 100 mg Concentrada para infusão
								VPS4-IV	

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/08/2017	1845647/17-2	Notificação De Alteração De Texto De Bula – RDC 60/12	30/08/2017	0271162/17-1	10408 - Ampliação Do Prazo De Validade Do Produto Terminado	07/08/2017	DIZERES LEGAIS	VP4-IV	Pó liofilizado para solução Concentrada para infusão 100 mg
							8. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VPS5-IV	Pó liofilizado para solução Concentrada para infusão 100 mg
05/09/2018	0868075/18-2	Notificação De Alteração De Texto De Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	n/a	DIZERES LEGAIS	VP5-IV	Pó liofilizado para solução Concentrada para infusão 100 mg
								VPS6-IV	
15/10/2020	3578415/20-6	Notificação De Alteração De Texto De Bula – RDC 60/12	02/09/2020	2969759/20-0	1688 - Inclusão Do Local De Fabricação Do Produto Em Sua Embalagem Secundária	02/09/2020	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP6-IV	Pó liofilizado para solução Concentrada para infusão 100 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS		
							1. INDICAÇÕES 2. RRESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE DIZERES LEGAIS	VPS7-IV	
04/03/2022	0826109/22-5	Notificação De Alteração De Texto De Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS8-IV	Pó liofilizado para solução Concentrada para infusão

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
									100 mg
30/11/2022	4993958/22-6	Notificação De Alteração De Texto De Bula – RDC 60/12	26/05/2020	1652919/20-7	10386 - Alteração Moderada Do Processo De Produção Do(S) Princípio(S) Ativo(S)	24/10/2022	Inclusão do texto de bula nova para o medicamento Remsima SC 120 mg (infiximabe) que é aprovado via alterações pós-registro	VP1-SC VPS1-SC	Solução injetável 120 mg
				1652943/20-0	10387 - Alteração Moderada Do Processo De Fabricação Do Produto Em Sua Embalagem Primária				
				1652932/20-4	10389 - Alteração Moderada De Excipiente Do Produto Terminado				
				1653038/20-1	10393 - Atualização De Especificações E Método Analítico Do Princípio Ativo, Do Produto A Granel, Do Produto Terminado, Do Adjuvante E Dos Estabilizantes Que Não Constam Em Compêndio Oficial				

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
				1653056/20-0	10393 - Atualização De Especificações E Método Analítico Do Princípio Ativo, Do Produto A Granel, Do Produto Terminado, Do Adjuvante E Dos Estabilizantes Que Não Constam Em Compêndio Oficial				
				1653122/20-1	10394 - Atualização De Especificações E Método Analítico Que Não Constam Em Compêndio Oficial Referentes A Produtos De Degradação E Método Biológico De Quantificação De Teor				
				1653124/20-8	10394 - Atualização De Especificações E Método Analítico Que Não Constam Em Compêndio Oficial Referentes A Produtos De Degradação E				

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
					Método Biológico De Quantificação De Teor				
				1653046/20-2	1519 - Inclusão De Nova Apresentação Comercial				
				1653022/20-5	1532 - Alteração De Posologia				
				1653030/20-6	1533 - Inclusão De Nova Concentração				
				1652929/20-4	1688 - Inclusão Do Local De Fabricação Do Produto Em Sua Embalagem Secundária				
				1652925/20-1	1923 - Inclusão Do Local De Fabricação Do Produto Em Sua Embalagem Primária				
				1653042/20-0	1928 - Inclusão De Nova Forma Farmacêutica				
				1652936/20-7	1935 - Inclusão De Acondicionamento Primário				
				1653014/20-4	1948 - Inclusão Da Via De				

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
					Administração				
31/01/2023	0094210/23-3	Notificação De Alteração De Texto De Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS2-SC	Solução injetável 120 mg
18/09/2023	0985474/23-8	Notificação De Alteração De Texto De Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP7-IV	Pó liofilizado para solução Concentrada para infusão 100 mg
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VPS9-IV	
							APRESENTAÇÃO 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP2-SC	Solução injetável 120 mg
							APRESENTAÇÃO 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VPS3-SC	
13/12/2023	1415233/23-3	Notificação De	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP8-IV	Pó liofilizado

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Alteração De Texto De Bula – RDC 60/12						VPS10-IV	para solução Concentrada para infusão 100 mg
								VP3-SC	Solução injetável 120 mg
								VPS4-SC	
06/09/2024	1228068/24-1	Notificação De Alteração De Texto De Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP9-IV	Pó liofilizado para solução Concentrada para infusão 100 mg
								VPS11-IV	
							6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP4-SC	Solução injetável 120 mg
							DIZERES LEGAIS		
							8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS5-SC	
							DIZERES LEGAIS		
07/11/2024	1539032/24-8	Notificação De Alteração De Texto De Bula – RDC 60/12	06/04/2023	0347480/23-1	11930 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Maior	19/08/2024	DIZERES LEGAIS	VP5-SC	Solução injetável 120 mg
								VPS6-SC	

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/05/2025	0612495/25-6	Notificação De Alteração De Texto De Bula – RDC 60/12	31/05/2024	0728639/24-2	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	22/04/2025	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP6-SC	Solução injetável 120 mg
							7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS7-SC	
08/08/2025	1020205/25-3	Notificação De Alteração De Texto De Bula – RDC 60/12	14/03/2024	0317312/24-7	11930 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Maior	28/07/2025	DIZERES LEGAIS	VP10-IV	Pó liofilizado para solução Concentrada para infusão 100 mg
								VPS12-IV	
20-04-2026	TBD	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? DIZERES LEGAIS	VP11-IV	Pó liofilizado para solução Concentrada para infusão 100 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS13-IV	
20-04-2026	TBD	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR	VP7-SC	Solução injetável 120 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Bulário RDC 60/12					ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? DIZERES LEGAIS		
							IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS8-SC	

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE DIZERES LEGAIS		