



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-07790644-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-07790644-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma AMGEN BIOTECNOLOGÍA DE ARGENTINA S.R.L. solicita la rectificación del Artículo 1º de la Disposición N° 489/2022 (DI-2022-489-APN-ANMAT#MS) por la cual se autorizó nuevos prospectos en información para el paciente para la especialidad medicinal AVSOLA/INFLIXIMAB, inscripta bajo el Certificado N°: 59.278.

Que los errores recaen en la información para el paciente autorizada para la especialidad medicinal mencionada en el primer considerando de la presente disposición.

Que dichos errores materiales se consideran subsanables en los términos del Artículo 101 del Reglamento de Procedimiento Administrativo, Decreto N° 1759/72 (t.o.1991).

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección del *Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.*

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º- Rectifícase a la firma AMGEN BIOTECNOLOGÍA DE ARGENTINA S.R.L. el Artículo 1º de la Disposición 489/2022 (DI-2022-489-APN-ANMAT#MS), el que quedará redactado de la siguiente manera: “ARTÍCULO 1º- Autorízase a la firma AMGEN BIOTECNOLOGÍA DE ARGENTINA S.R.L. los nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal AVSOLA/INFLIXIMAB, inscripta bajo el Certificado N°: 59.278, adjuntados como documentos IF-2021-111360088-APN-DECBR#ANMAT e IF-2022-26094688-APN-DECBR#ANMAT”.

ARTÍCULO 2º- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.278 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. – Regístrese, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado haciendo entrega de la presente Disposición. Cumplido, archívese.

EX-2022-07790644-APN-DGA#ANMAT

nm

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.06.09 14:27:13 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.09 14:27:15 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

AVSOLA® INFLIXIMAB

Polvo Para Solución Concentrada Para Infusión
100 mg / Frasco Ampolla
Vía Intravenosa

Elaborado en Alemania

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de AVSOLA contiene:

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

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

Producto De Origen Biotecnológico

Infliximab, un bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF α), es un anticuerpo monoclonal IgG1 κ quimérico (compuesto por regiones constantes humanas y murinas variables). Tiene un peso molecular de aproximadamente 149,1 kilodaltons. Infliximab es producido en una línea celular recombinante de ovario de hámster chino (CHO).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Enfermedad de Crohn AVSOLA

está indicado para:

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

Enfermedad de Crohn Pediátrica

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

Colitis Ulcerosa

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

Colitis Ulcerosa Pediátrica

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

Artritis Reumatoidea

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

Espondilitis Anquilosante

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

Artritis Psoriásica

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

Psoriasis en Placas

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Se han observado concentraciones elevadas de TNF α en tejidos y fluidos de pacientes con artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis en placas. En la artritis reumatoidea, el tratamiento con infliximab redujo la infiltración de las células inflamatorias en áreas inflamadas de la articulación así como la expresión de la adhesión celular mediada por moléculas [E-selectina, molécula de adhesión intercelular-1 (*ICAM1*) y molécula de adhesión celular vascular-1 (*VCAM-1*), quimioatracción [IL-8 y la proteína quimiotáctica de monocitos (*MCP-1*)] y la degradación de los tejidos [metaloproteinasas de matriz (*MMP*) 1 y 3]. En la enfermedad de Crohn, el tratamiento con infliximab redujo la infiltración de las células inflamatorias y la producción de TNF α en áreas inflamadas del intestino, y redujo la proporción de las células mononucleares de la lámina propia capaces de expresar TNF α e interferón. Luego del tratamiento con infliximab, los pacientes con artritis reumatoidea o enfermedad de Crohn presentaron disminución de los niveles de IL-6 en suero y Proteína C reactiva (*CRP*) en comparación con el nivel basal. Los linfocitos de sangre periférica de pacientes tratados con infliximab no mostraron una disminución significativa en el número ni en las respuestas proliferativas a la estimulación mitogénica *in vitro* cuando se los comparó con las células de pacientes no tratados. En la artritis psoriásica, el tratamiento con infliximab produjo una reducción en el número de células T y vasos sanguíneos en el líquido sinovial y en las lesiones de la piel psoriásica, así como una reducción de macrófagos en el líquido sinovial. En la psoriasis en placas, el tratamiento con fármacos con infliximab puede reducir el grosor epidérmico y la infiltración de células inflamatorias. Se desconoce la relación entre estas actividades farmacodinámicas y los mecanismos a través de los cuales los fármacos con infliximab ejercen sus efectos clínicos.

Mecanismo de acción

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

Propiedades farmacocinéticas

En los adultos, las infusiones intravenosas (IV) únicas de 3 mg/kg a 20 mg/kg (2 veces la dosis máxima recomendada para cualquiera de las indicaciones) de infliximab mostraron una relación lineal entre la dosis administrada y la concentración máxima en suero. El volumen de distribución en estado estable fue independiente de la dosis e indicó que infliximab se distribuyó principalmente dentro del compartimento vascular. Los resultados farmacocinéticos de las dosis únicas de 3 mg/kg a 10 mg/kg en la artritis reumatoidea, 5 mg/kg en la enfermedad de Crohn, y 3 mg/kg a 5 mg/kg en la psoriasis en placas indican que la mediana de la vida media terminal de infliximab es de 7,7 a 9,5 días.

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

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

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

Datos de Eficacia para AVSOLA

Estudio comparativo entre AVSOLA e infliximab (Estudio 20140111)

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

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

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

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

Resultados del Estudio

El endpoint de eficacia primario fue la diferencia en la respuesta (*RD*) de la mejora del 20% en las mediciones básicas (*ACR20*) del Colegio Americano de Reumatología (*ACR*) evaluadas en la Semana 22 en el conjunto de análisis por intención de tratar (*ITT*) con la imputación de los no respondedores (*NRI*) para los pacientes con una respuesta *ACR20* faltante en la Semana 22. Los endpoints de eficacia secundaria fueron la *RD* de *ACR20* en las visitas programadas distintas de la Semana 22; *RD* de *ACR50* y *ACR70*, y el Puntaje de Actividad de la Enfermedad en el cambio en 28 articulaciones-proteína C reactiva (*DAS28-CRP*) desde el nivel basal durante todo el estudio. La equivalencia clínica para el endpoint de eficacia primario fue la evaluación comparando el CI del 90% bilateral para la *RD* de *ACR20* en la Semana 22 entre AVSOLA e infliximab con un margen de equivalencia de (-15%, 15%).

En la Semana 22, 190 (68,1%) sujetos en el grupo de tratamiento AVSOLA y 165 (59,1%) sujetos en el grupo de tratamiento infliximab se encontraron en los criterios de respuesta de *ACR20*. La *RD* estimada de *ACR20* entre AVSOLA e infliximab en la Semana 22 (Tabla 1) fue 9,37% con un CI del 90% bilateral de (2,67%, 15,96%). El CI del 90% superó levemente el límite superior del margen de equivalencia predeterminado (-15%, 15%). Se realizaron análisis adicionales adhoc de *ACR20* en la Semana 22 para ajustar el impacto del desequilibrio aleatorio en los datos demográficos basales y las características de la enfermedad entre los 2 grupos de

tratamiento. Luego del ajuste con respecto a las características basales, disminuyó la diferencia observada y se redujo el CI del 90% (7,18 [0,75; 13,62]), y se encuentra dentro del margen de equivalencia predeterminado.

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

Estadística	AVSOLA (N = 279)	infliximab (N = 279)
Respondedor ACR20, n/N1 (%)	190/279 (68,1)	165/279 (59,1)
95% CI para respondedor ACR20	(62,63; 73,57)	(53,37; 64,91)
RD de ACR20 (%) ^a	9,37	
90% CI ^a	(2,67; 15,96)	
95% CI ^a	(1,39; 17,19)	
ACR20 después del ajuste basal		
RD de ACR20 (%) ^b	7,18	
90% CI ^b	(0,75; 13,62)	
95% CI ^b	(-0,49; 14,85)	
Cambio medio en DAS28-CRP desde el nivel basal	-2,06	-2,06
95% CI	(-2,22; -1,90)	(-2,22; -1,90)
Diferencia entre medias ^c	-0,01	
90% CI ^c	(-0,20; 0,17)	
95% CI ^c	(-0,24; 0,21)	
Respondedor ACR50, n/N1 (%)	120/279 (43,0)	101/279 (36,2)
95% CI para respondedor ACR50	(37,20; 48,82)	(30,56; 41,84)
RD de ACR50 (%) ^a	7,09	
90% CI ^a	(0,27; 13,83)	
95% CI ^a	(-1,03; 15,09)	
Respondedor ACR70, n/N1 (%)	67/279 (24,0)	55/279 (19,7)
95% CI para respondedor ACR70	(19,00; 29,03)	(15,05; 24,38)
RD de ACR70 (%) ^a	4,58	
90% CI ^a	(-1,21; 10,34)	
95% CI ^a	(-2,32; 11,44)	

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Durante todo el estudio, las diferencias entre las medias en el endpoint clave de eficacia secundaria de DAS28-CRP fueron mínimas en todos los intervalos de tiempo. Específicamente, en la Semana 22 (Tabla 3), la diferencia entre los grupos de tratamiento de AVSOLA e infliximab en el cambio medio de DAS28-CRP desde el nivel basal fue -0,01 con un intervalo de confianza (CI) del 90% de (-0,20; 0,17), lo que demuestra una similitud clínica.

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

Cambio en DAS28CRP desde el nivel basal diferencia entre las medias ^a	Semana 2	Semana 6	Semana 14	Semana 22	Semana 30 ^b	Semana 34 ^b	Semana 38 ^b	Semana 46 ^b	Semana 50 ^b
	-0,07	0,00	-0,04	-0,01	0,16	0,11	0,06	0,11	-0,00
90% CI ^a	-0,20; 0,07	-0,17; 0,16	-0,21; 0,14	-0,20; 0,17	-0,08; 0,40	-0,12; 0,35	-0,18; 0,30	-0,14; 0,37	-0,24; 0,24

95%	-0,23;	-0,20;	-0,25;	-0,24;	-0,13;	-0,17;	-0,23;	-0,19;	-0,29;
CI ^a	0,10	0,20	0,17	0,21	0,44	0,40	0,34	0,42	0,29

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

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

DAS28-CRP = Puntaje de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones – Proteína C reactiva; ITT = intención de tratar.

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

Immunogenicidad

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

En el Estudio 20140111 en pacientes con artritis reumatoidea moderada a severa, la incidencia de anticuerpos contra AVSOLA fue similar a la de infliximab. Después del nivel basal (hasta la Semana 22), 149 (57,1%) sujetos en el grupo de tratamiento AVSOLA y 160 (60,6%) sujetos en el grupo de tratamiento infliximab dieron positivo para el desarrollo de ADAs de unión; los resultados fueron transitorios (es decir, los resultados negativos en el último intervalo de tiempo del sujeto analizados dentro del período de estudio) para 18 (6,9%) sujetos en el grupo de tratamiento AVSOLA y 12 (4,5%) sujetos en el grupo de tratamiento infliximab. Después del nivel basal (hasta la Semana 22), 47 (18,0%) sujetos en el grupo de tratamiento AVSOLA y 55 (20,8%) sujetos en el grupo de tratamiento infliximab dieron positivo para el desarrollo de ADA neutralizantes; los resultados fueron transitorios (es decir, los resultados negativos en el último intervalo de tiempo del sujeto, analizados dentro del período de estudio) para 5 (1,9%) sujetos en el grupo de tratamiento AVSOLA y 3 (1,1%) sujetos en el grupo de tratamiento infliximab.

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

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del método de ensayo y pueden estar influenciados por diversos factores, que

incluyen el manejo de las muestras, el momento de la recolección de muestras, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra AVSOLA con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Dosis para la Enfermedad de Crohn en Adultos

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

Dosis para la Enfermedad de Crohn Pediátrica

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

Dosis para la Colitis Ulcerosa en Adultos

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

Dosis para la Colitis Ulcerosa Pediátrica

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

Dosis para la Artritis Reumatoidea

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

Dosis para la Espondilitis Anquilosante

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

Dosis para la Artritis Psoriásica

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

Dosis para la Psoriasis en Placas

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

Modo de Administración

Evaluación por Tuberculosis Activa y Latente

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

Instrucciones sobre la Administración en relación con las Reacciones a la Infusión

Antes de iniciar el tratamiento, asegurar la disponibilidad de personal idóneo y de los medicamentos adecuados para tratar las reacciones (por ejemplo: hipersensibilidad, otras reacciones) que ocurren durante la infusión y poco después de la infusión. Antes de la infusión con AVSOLA, los pacientes pueden ser premedicados con antagonistas del receptor de histamina-1, antagonistas del receptor de histamina-2, paracetamol y/o corticosteroides [ver Advertencias y Precauciones].

Para reacciones leves a moderadas durante la infusión, considere ralentizar o detener la infusión. Tras la resolución de estas reacciones, pueden reiniciarse a una velocidad de infusión más baja y/o con antagonistas del receptor de histamina-1, antagonistas del receptor de histamina-2, paracetamol y/o corticosteroides. Suspenda la infusión si reaparecen las reacciones leves a moderadas.

Suspenda la infusión si se producen reacciones de hipersensibilidad graves durante la infusión.

Instrucciones sobre la Reconstitución, Dilución y Administración

Es necesario que AVSOLA se utilice bajo las indicaciones y la supervisión de un profesional de la salud. El polvo liofilizado debe ser reconstituido y diluido antes de su administración. La solución para la infusión reconstituída debe ser preparada y administrada por un profesional médico capacitado utilizando una técnica aséptica y conforme con el siguiente procedimiento:

1. Calcular la dosis, el volumen total de la solución reconstituida de AVSOLA que se requiere y el número de frascos ampolla de AVSOLA que se necesitan. Se podrían requerir más de un frasco ampolla para la dosis total.
2. Reconstituir cada frasco ampolla de AVSOLA de 100 mg con 10 mL de Agua Estéril para obtener una concentración de 10 mg/mL, utilizando una jeringa con una aguja de 21 gauge o más pequeña de la siguiente manera:
 - Retirar la tapa flip-top del frasco ampolla y limpiar la parte superior con una torunda de algodón con alcohol.
 - Insertar la aguja de la jeringa dentro del frasco ampolla a través del centro del tapón de goma y dirigir la corriente de Agua Estéril para Inyección hacia la pared de vidrio del frasco ampolla. Girar suavemente rotando el frasco ampolla para disolver el polvo

lío-filizado, el cual tiene una apariencia de torta. Evitar el movimiento prolongado o vigoroso. NO AGITAR. La formación de espuma sobre la solución de reconstitución no es inusual.

- Dejar reposar la solución reconstituida durante 5 minutos. Inspeccionar visualmente la solución reconstituida en busca de material particulado y decoloración. La solución reconstituida debe ser incolora a amarilla clara y opalescente, y puede desarrollar algunas partículas translúcidas ya que infliximab es una proteína. No utilizar si el polvo lío-filizado no se ha disuelto completamente o si hay partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas presentes. No conservar solución reconstituida de AVSOLA que no se haya utilizado.
3. Diluir el volumen total de la dosis de solución reconstituida de AVSOLA a 250 mL* con Inyección de Cloruro de Sodio estéril al 0,9% (no diluir con otros diluyentes) de la siguiente manera:
- Retirar un volumen igual al volumen total de AVSOLA reconstituido requerido para una dosis, del frasco o la bolsa de 250 mL de la Inyección de Cloruro de Sodio al 0,9%. No diluir la solución reconstituida de AVSOLA con ningún otro diluyente. Agregar lentamente el volumen total de la solución reconstituida de AVSOLA al frasco o a la bolsa de infusión de 250 mL.
 - Descartar cualquier porción de la solución de AVSOLA reconstituida sin utilizar, que haya quedado en el frasco (s) ampolla.
 - Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución. La concentración de infusión resultante debe oscilar entre 0,4 mg/mL (concentración mínima recomendada) y 4 mg/mL (concentración máxima recomendada) de infliximab.
- * Para volúmenes superiores a 250 mL, utilice una bolsa de infusión más grande (por ejemplo 500 mL) o varias bolsas de infusión de 250 mL para asegurarse que la concentración de la solución para infusión no supere los 4 mg/mL.
4. La infusión de AVSOLA debe comenzar dentro de las 3 horas posteriores a su reconstitución y dilución. La infusión debe administrarse durante un período de por lo menos 2 horas y se debe emplear un equipo de infusión con un filtro en línea, estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño del poro 1,2 µm o menor).
5. Dado que los frascos ampolla no contienen conservantes antibacterianos, descartar cualquier porción de la solución para infusión que no haya sido utilizada (no conservar para su reutilización).

No se han realizado estudios de compatibilidad bioquímica-física para evaluar la administración concomitante de AVSOLA con otros agentes. AVSOLA no debe infundirse en forma concomitante en la misma línea intravenosa con otros agentes.

CONTRAINDICACIONES

La administración de AVSOLA en dosis > 5 mg/kg está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a severa [ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas].

AVSOLA está contraindicado en pacientes con una reacción previa de hipersensibilidad grave a los productos con infliximab o a cualquiera de los ingredientes inactivos de AVSOLA o a cualquier proteína murina [las reacciones de hipersensibilidad graves han incluido anafilaxia, hipotensión y enfermedad del suero] [ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Infecciones graves

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

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

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

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

Tuberculosis

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

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

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

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

Seguimiento

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

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

Infecciones fúngicas invasivas

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

Neoplasias Malignas

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

Linfomas

En las etapas controladas de los ensayos clínicos realizados con todos los bloqueadores de TNF, se han observado más casos de linfoma entre los pacientes que recibieron un bloqueador de TNF que en los pacientes de control. En las porciones controlada y abierta de los ensayos clínicos de infliximab, 5 pacientes desarrollaron linfomas entre los 5707 pacientes tratados con infliximab (mediana de la duración del seguimiento 1,0 años) frente a 0 linfomas en 1600 pacientes de control (mediana de la duración del seguimiento 0,4 años). En los pacientes con artritis reumatoidea se observaron 2 linfomas para un índice de 0,08 casos cada 100 años-paciente de seguimiento, que es aproximadamente tres veces mayor de lo esperado en la población general. En la población del ensayo clínico combinado para la artritis reumatoidea, la enfermedad de Crohn, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la colitis ulcerosa y la psoriasis en placas, se observaron 5 linfomas para un índice de 0,10 casos cada 100 años-paciente de seguimiento, que es aproximadamente cuatro veces mayor de lo esperado en la población general. Los pacientes con enfermedad de Crohn, artritis reumatoidea o psoriasis en placas, particularmente los pacientes con enfermedad altamente activa y/o exposición crónica a los

tratamientos con inmunosupresores, pueden presentar un riesgo más elevado (varias veces mayor) que la población general para el desarrollo de linfoma, incluso ante la ausencia del tratamiento con bloqueadores de TNF. Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica con el uso de bloqueadores de TNF en forma posterior a la comercialización en la artritis reumatoidea y en otras enfermedades. Incluso ante la ausencia del tratamiento con bloqueadores de TNF, los pacientes con artritis reumatoidea pueden presentar un riesgo mayor (aproximadamente el doble) que la población general para el desarrollo de leucemia.

Linfoma hepatoesplénico de células T (*HSTCL*)

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

Cáncer de piel

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

Cáncer cervical

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

Otras neoplasias

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

neoplasias más frecuentes fueron cáncer de mama, cáncer colorrectal y melanoma. La tasa de neoplasias entre los pacientes tratados con infliximab fue similar a la tasa esperada en la población general, mientras que la tasa en los pacientes de control fue menor de lo esperado.

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

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

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

Reactivación del Virus de la Hepatitis B

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

Hepatotoxicidad

Se han reportado reacciones hepáticas severas, que incluyen insuficiencia hepática aguda, ictericia, hepatitis y colestasis en los datos posteriores a la comercialización en pacientes que reciben infliximab. Se ha diagnosticado hepatitis autoinmune en algunos de estos casos. Se produjeron reacciones hepáticas severas entre 2 semanas a más de 1 año después del inicio de

infiximab; no se observaron elevaciones en los niveles de aminotransferasa hepática antes del descubrimiento de la lesión hepática en muchos de estos casos. Algunos de estos casos fueron fatales o necesitaron trasplante de hígado. Los pacientes con síntomas o signos de insuficiencia hepática deben ser evaluados para detectar evidencia de lesión hepática. Si se desarrolla ictericia y/o se observan elevaciones marcadas de las enzimas hepáticas (por ej., ≥ 5 veces el límite superior de lo normal), se debe discontinuar AVSOLA, y se debe llevar a cabo una investigación exhaustiva de la anomalía. En los ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de *ALT* y *AST* en pacientes que recibieron infiximab sin progresión a la lesión hepática severa [ver Reacciones Adversas].

Insuficiencia Cardíaca

El uso de AVSOLA en dosis > 5 mg/kg está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave. Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo evaluó el uso de infiximab (5 mg/kg o 10 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6) en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave [New York Heart Association (*NYHA*) Functional Clase III / IV]. En comparación con los pacientes que recibieron placebo, hubo una mayor tasa de mortalidad y un mayor riesgo de hospitalización en la semana 28 debido a insuficiencia cardíaca en los pacientes que recibieron la dosis de infiximab de 10 mg/kg, y mayores tasas de eventos adversos cardiovasculares en los pacientes que recibieron dosis de infiximab de 5 mg/kg y 10 mg/kg.

Ha habido informes posteriores a la comercialización de insuficiencia cardíaca de nueva aparición y empeoramiento, con y sin factores desencadenantes identificables (por ejemplo enfermedad cardiovascular preexistente), en pacientes tratados con productos con infiximab. Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años.

Si se decide administrar AVSOLA (≤ 5 mg/kg) a pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave o de administrar AVSOLA (cualquier dosis aprobada) a pacientes con insuficiencia cardíaca leve, estos deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento, y se debe discontinuar AVSOLA si aparecen síntomas nuevos o si hay empeoramiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca [ver Contraindicaciones y Reacciones Adversas].

Reacciones Hematológicas

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

Hipersensibilidad

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

No obstante, en algunos casos, se han observado reacciones que se asemejan a la enfermedad del suero en pacientes después del tratamiento inicial con infiximab (es decir, a partir de la segunda dosis), y cuando el tratamiento con infiximab fue restituido luego de un período extendido sin

tratamiento. Los síntomas asociados con estas reacciones incluyen fiebre, erupción, cefalea, dolor de garganta, mialgias, polartralgias, edema en las manos y facial y/o disfagia. Estas reacciones estuvieron asociadas con un aumento marcado en los anticuerpos contra productos con infliximab, la pérdida de las concentraciones séricas detectables de estos últimos, y la posible pérdida de la eficacia del medicamento.

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

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

Reacciones Cardiovasculares y Cerebrovasculares durante y después de la Infusión

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

Reacciones Neurológicas

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

Administración Concomitante Con Otros Productos Biológicos

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

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

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

Cambio Entre Medicamentos Antirreumáticos Modificadores De La Enfermedad (DMARDs) De Origen Biológico

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

Autoinmunidad

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

Vacunación Y Uso De Vacunas Vivas/Agentes Infecciosos Terapéuticos

Vacunaciones

Antes de iniciar AVSOLA en pacientes pediátricos y adultos, actualice las vacunas de acuerdo con las pautas de vacunación actuales.

Vacunas Vivas Y Agentes Infecciosos Terapéuticos

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

Un resultado fatal debido a la infección diseminada por BCG ha sido reportado en un niño que recibió una vacuna de BCG después de la exposición uterina a productos con infliximab. Se sabe que estos atraviesan la placenta y han sido detectados hasta 6 meses después del nacimiento. Se recomienda esperar durante un período de al menos seis meses luego del nacimiento antes de administrar cualquier vacuna viva en bebés expuestos a productos con infliximab en *el útero*.

Otros usos de agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ej., instilación vesical de BCG para el tratamiento de cáncer) podrían producir infecciones clínicas, incluidas las infecciones diseminadas. Se recomienda no administrar agentes infecciosos terapéuticos en forma concomitante con AVSOLA.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Otros Productos Biológicos

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

Se observó un aumento en el riesgo de infecciones graves en estudios clínicos de otros bloqueadores de TNF α utilizados en combinación con anakinra o abatacept, sin un beneficio clínico adicional. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con estas

combinaciones de tratamiento con bloqueadores de TNF, también se pueden producir toxicidades similares debido a la combinación de anakinra o abatacept con otros bloqueadores del TNF α . Por lo tanto, no se recomienda la combinación de AVSOLA y anakinra o abatacept [ver Advertencias y Precauciones].

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

Metotrexato Y Otras Medicaciones Concomitantes

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

Inmunosupresores

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

Sustratos del citocromo P450

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

Vacunas Vivas/Agentes Infecciosos Terapéuticos

No se recomienda la administración de las vacunas vivas en forma concurrente con AVSOLA. También se recomienda no administrar vacunas vivas en bebés después de la exposición uterina a productos con infliximab durante al menos 6 meses luego del nacimiento [ver Advertencias y Precauciones].

No se recomienda la administración de agentes infecciosos terapéuticos en forma concurrente con AVSOLA [ver Advertencias y Precauciones].

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de los Riesgos

Los datos disponibles de los estudios observacionales en mujeres embarazadas expuestas a medicamentos con infliximab muestran que no hay un riesgo aumentado de malformaciones importantes entre los nacidos vivos en comparación con aquellos expuestos a productos no biológicos. Sin embargo, los hallazgos sobre otros resultados maternos y neonatos no fueron consistentes entre los estudios de diferentes diseños y metodologías de estudio (ver Datos).

Los anticuerpos monoclonales como los productos con infliximab atraviesan la placenta durante el tercer trimestre de gestación y pueden afectar la respuesta inmunitaria del feto expuesto en *el útero* (ver Consideraciones Clínicas). Debido a que los productos de infliximab no reaccionan de forma cruzada con el TNF α en especies distintas de los humanos y los chimpancés, no se han realizado estudios de reproducción animal con los productos de infliximab. En un estudio de desarrollo realizado en ratones utilizando un anticuerpo análogo, no se observó evidencia de toxicidad materna o daño fetal (ver Datos).

Todo embarazo tiene el riesgo asociado que se produzcan anomalías congénitas, pérdida u otros resultados adversos.

Se desconoce el riesgo asociado de que se produzcan anomalías congénitas significativas y abortos en la población mencionada.

Consideraciones Clínicas

Riesgo Materno y/o Embrionario/Fetal Asociado A La Enfermedad

Los datos publicados sugieren que existe un mayor riesgo de resultados adversos durante el embarazo en mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reumatoide asociada con una mayor actividad de la enfermedad. Los resultados adversos del embarazo incluyen parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), bajo peso al nacer (menos de 2,5 kg) y el tamaño reducido para la edad gestacional al nacer.

Reacciones Adversas Fetales/Neonatales

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

Datos

Datos en Humanos

Se llevaron a cabo dos estudios de cohortes prospectivos para evaluar los resultados del parto, así como el estado de salud de los bebés hasta la edad de un año en mujeres expuestas a infliximab en comparación con comparadores no biológicos, incluidos metotrexato, azatioprina, mercaptopurina y corticosteroides sistémicos utilizados para el tratamiento de similares enfermedades. El primer estudio se realizó en un registro de embarazos con EII en los Estados Unidos y evaluó los resultados del embarazo en 294 mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal expuestas a infliximab durante el embarazo en comparación con 515 mujeres en un tratamiento no biológico. La exposición al infliximab no se asoció con un aumento de las tasas de malformaciones congénitas graves, aborto espontáneo / muerte fetal, bebés de bajo peso al nacer, pequeños para la edad gestacional o infección en el primer año de vida. El segundo

estudio entre pacientes con EII y sin EII en Suecia, Finlandia y Dinamarca comparó a 97, 7 y 166 mujeres expuestas a infliximab con 2693, 2499 y 1268 mujeres en terapia sistémica no biológica, respectivamente. En este estudio, al comparar los datos agrupados en los tres países, la exposición al infliximab no se asoció con mayores tasas de anomalías congénitas o muerte infantil. El infliximab en combinación con inmunosupresores (principalmente corticosteroides sistémicos y azatioprina) se asoció con mayores tasas de parto prematuro, pequeño para la edad gestacional, bajo peso al nacer y hospitalización infantil por infección en comparación con el tratamiento sistémico no biológico. Aunque el estudio no mostró ninguna asociación con la monoterapia con infliximab, los análisis podrían no haber tenido el poder estadístico suficiente para detectar una asociación.

Hubo limitaciones metodológicas adicionales con estos estudios que pueden explicar los hallazgos en ambos estudios: no se controló el uso concomitante de otros medicamentos o tratamientos y no se evaluó la gravedad de la enfermedad; En el estudio de Estados Unidos, los resultados informados por los pacientes se recopilaron sin validación clínica. Estas limitaciones metodológicas dificultan la interpretación de los resultados del estudio.

Datos en Animales

Debido a que infliximab no presenta reacción cruzada con TNF α en especies distintas a las de los humanos y los chimpancés, no se han realizado estudios sobre la reproducción animal con infliximab. Se llevó a cabo un estudio de desarrollo embrionario en ratones en período de embarazo utilizando cV1q anti-TNF α de ratón, un anticuerpo análogo que inhibe en forma selectiva la actividad funcional del TNF α en el ratón. Este anticuerpo, administrado en ratones durante el período de organogénesis el día 6 y el día 12 de la gestación (GD) en dosis IV de hasta 40 mg/kg no produjo ninguna evidencia de toxicidad materna, mortalidad fetal o anomalías estructurales. Las dosis de 10 a 15 mg/kg en los modelos animales farmacodinámicos con el anticuerpo análogo anti-TNF produjeron una efectividad farmacológica máxima. Los análisis de muestras fetales en el día gestacional 14 indicaron la transferencia placentaria del anticuerpo y la exposición de los fetos durante la organogénesis. En un estudio de desarrollo peri y postnatal en ratones, no se observó toxicidad materna ni efectos adversos en el desarrollo de la descendencia cuando se administró a las hembras dosis intravenosas de 10 o 40 mg / kg del anticuerpo análogo en los días gestacionales 6, 12 y 18 y los días de lactancia 3, 9 y 15.

Lactancia

Resumen de los Riesgos

La literatura publicada muestra que el infliximab está presente en niveles bajos en la leche materna. Se espera que la exposición sistémica de un lactante sea baja porque el infliximab se degrada en gran medida en el tracto gastrointestinal. Un estudio multicéntrico de Estados Unidos con 168 mujeres tratadas con infliximab por enfermedad inflamatoria intestinal (muestras de leche materna obtenidas, n = 29) mostró que los bebés expuestos a infliximab a través de la leche materna no tuvieron un aumento en las tasas de infecciones y se desarrollaron normalmente. No hay datos sobre los efectos de infliximab sobre la producción de leche.

Los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de recibir AVSOLA y todo efecto adverso potencial sobre el lactante debido a AVSOLA o por la enfermedad materna subyacente.

Uso Pediátrico

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

Crohn y colitis ulcerosa [ver Posología y Modo de Administración y Reacciones Adversas]. Sin embargo, no se ha establecido la seguridad y eficacia de los productos con infliximab en pacientes pediátricos < 6 años con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. No se ha establecido la seguridad y eficacia de los productos con infliximab en el tratamiento de pacientes pediátricos con psoriasis en placas y artritis reumatoide juvenil (ARJ).

Enfermedad de Crohn Pediátrica

La seguridad y eficacia de infliximab ha sido establecida para reducir los signos y los síntomas y para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos mayores a 6 años de edad con enfermedad de Crohn moderada a severamente activa que no han tenido una respuesta adecuada al tratamiento convencional. El uso de infliximab para esta indicación está respaldado por la evidencia de un estudio pediátrico abierto y aleatorizado de la enfermedad de Crohn con 112 pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad [ver Estudios Clínicos].

Se ha estudiado infliximab solamente en combinación con el tratamiento inmunosupresor convencional en la enfermedad de Crohn pediátrica. La seguridad y la eficacia de infliximab a un plazo mayor (más de 1 año) en los pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica, no se han establecido en los ensayos clínicos.

Se han notificado casos de HSTCL posteriores a la comercialización en pacientes pediátricos tratados con bloqueadores del TNF, incluidos los productos con infliximab. Debido al riesgo de HSTCL, se debe realizar una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo cuando se usa AVSOLA en combinación con otros inmunosupresores en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn [ver Advertencias y precauciones].

Colitis Ulcerosa Pediátrica

La seguridad y la eficacia de infliximab para reducir los signos y síntomas y producir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos mayores de 6 años con colitis ulcerosa moderada a severamente activa que no han tenido una respuesta adecuada al tratamiento convencional ha sido establecida. El uso de infliximab para esta indicación está respaldada por la evidencia de los estudios adecuados y bien controlados de infliximab en adultos con datos adicionales de seguridad y farmacocinéticos de un estudio abierto en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa en 60 pacientes pediátricos mayores de 6 años de edad [ver Propiedades Farmacológicas, Posología y Modo de Administración, y Reacciones Adversas]. No se pudo establecer la eficacia de infliximab en la inducción y el mantenimiento de la cicatrización de la mucosa en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa. Aunque 41 pacientes tuvieron una subpuntuación de 0 ó 1 en la escala Mayo para endoscopías, en la endoscopia de la Semana 8, la fase de inducción fue abierta y no tuvo un grupo de control. Sólo 9 pacientes tuvieron una endoscopia opcional en la Semana 54. Aproximadamente la mitad de los pacientes recibieron inmunomoduladores concomitantes (AZA, 6-MP, MTX) al inicio del estudio.

Debido al riesgo de *HSTCL*, se debe elaborar un análisis cuidadoso del riesgo-beneficio cuando se utiliza AVSOLA en combinación con otros inmunosupresores en pacientes pediátricos con CU patients [ver Advertencias y Precauciones].

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

Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de los productos con infliximab en el tratamiento de pacientes pediátricos con artritis reumatoide juvenil (ARJ).

La seguridad y eficacia de infliximab en pacientes con artritis reumatoide juvenil (ARJ) se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego durante 14 semanas, seguido de una extensión de tratamiento doble ciego, totalmente activa, por un máximo de 44 semanas. Se inscribieron pacientes con ARJ activa entre las edades de 4 y 17 años que habían sido tratados con *MTX* durante al menos 3 meses. Se permitió el uso simultáneo de ácido fólico, corticosteroides orales ($\leq 0,2$ mg/kg / día de prednisona o equivalente), AINEs y / o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME).

Se administraron por vía intravenosa dosis de 3 mg/kg de infliximab o placebo en las semanas 0, 2 y 6. Los pacientes aleatorizados a placebo cruzaron para recibir 6 mg/kg de infliximab en las semanas 14, 16 y 20, y luego cada 8 semanas hasta la semana 44. Los pacientes que completaron el estudio continuaron recibiendo tratamiento de etiqueta abierta con infliximab durante hasta 2 años en un estudio de extensión complementario.

El estudio no logró establecer la eficacia de infliximab en el tratamiento de la ARJ. Las observaciones clave del estudio incluyeron una alta tasa de respuesta al placebo y una mayor tasa de inmunogenicidad que la observada en adultos. Además, se observó una tasa de clearance de infliximab más alta que la observada en adultos.

El análisis farmacocinético poblacional mostró que en pacientes pediátricos con ARJ con un peso corporal de hasta 35 kg que recibieron 6 mg/kg de infliximab y pacientes pediátricos con ARJ con un peso corporal mayor de 35 kg hasta un peso corporal adulto que recibieron 3 mg/kg de infliximab, el área bajo la curva de concentración (AUC_{ss}) en estado estacionario fue similar a la observada en adultos que recibieron 3 mg/kg de infliximab.

Un total de 60 pacientes con ARJ fueron tratados con dosis de 3 mg/kg y 57 pacientes fueron tratados con dosis de 6 mg/kg. La proporción de pacientes con reacciones a la infusión que recibieron 3 mg/kg de infliximab fue del 35% (21/60) durante 52 semanas en comparación con el 18% (10/57) en los pacientes que recibieron 6 mg/kg durante 38 semanas. Las reacciones a la infusión notificadas con mayor frecuencia fueron vómitos, fiebre, dolor de cabeza e hipotensión. En el grupo de 3 mg/kg de infliximab, 4 pacientes tuvieron una reacción grave a la infusión y 3 pacientes informaron una posible reacción anafiláctica (2 de los cuales se encontraban entre las reacciones graves a la infusión). En el grupo de 6 mg/kg de infliximab, 2 pacientes tuvieron una reacción grave a la infusión, 1 de los cuales tuvo una posible reacción anafiláctica. Dos de los 6 pacientes que experimentaron reacciones graves a la infusión recibieron infliximab mediante infusión rápida (duración inferior a 2 horas). Se desarrollaron anticuerpos frente al infliximab en el 38% (20/53) de los pacientes que recibieron 3 mg/kg de infliximab en comparación con el 12% (6/49) de los pacientes que recibieron 6 mg/kg.

El 68% (41/60) de los pacientes que recibieron 3 mg/kg de infliximab en combinación con *MTX* experimentaron una infección durante 52 semanas en comparación con el 65% (37/57) de los pacientes que recibieron 6 mg/kg de infliximab en combinación con *MTX* durante 38 semanas. Las infecciones notificadas con mayor frecuencia fueron las infecciones del tracto respiratorio superior y la faringitis, y la infección grave notificada con mayor frecuencia fue la neumonía. Otras infecciones notables incluyeron infección primaria por varicela en 1 paciente y herpes zoster en 1 paciente.

Uso Geriátrico

Del número total de pacientes tratados con infliximab en estudios clínicos de artritis reumatoide y psoriasis en placas, 256 (9,6%) tenían 65 años o más, mientras que 17 (0,6%) tenían 75 años o más. En estos ensayos, no se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre pacientes geriátricos (pacientes ≥ 65 años) y pacientes adultos más jóvenes (pacientes de 18 a 65

años). Sin embargo, la incidencia de reacciones adversas graves en pacientes geriátricos fue mayor tanto en el grupo de infliximab como en el grupo de control en comparación con los pacientes adultos más jóvenes.

Del número total de pacientes tratados con infliximab en estudios clínicos de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica, 76 (3,2%) tenían 65 años o más, mientras que 9 (0,4%) tenían 75 años o más. En los estudios de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica, hubo un número insuficiente de pacientes geriátricos para determinar si responden de manera diferente a los adultos más jóvenes.

La incidencia de infecciones graves en los pacientes geriátricos tratados con infliximab fue mayor que en los pacientes adultos más jóvenes tratados con infliximab; por lo tanto, se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes geriátricos para detectar el desarrollo de infecciones graves [ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas].

Efectos Sobre La Capacidad De Conducir Y Utilizar Maquinarias

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

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia En Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, los índices de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser comparados directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco y no pueden reflejar las tasas observadas en la práctica.

Reacciones Adversas en los Adultos

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

Reacciones Relacionadas con la Infusión

Reacciones Adversas Durante o Inmediatamente Después de la Infusión

Una reacción a la infusión fue definida en los ensayos clínicos como todo evento adverso que se produce durante una infusión o dentro de 1 hora después la infusión. En todos los estudios clínicos, aproximadamente 20% de los pacientes tratados con infliximab experimentaron una reacción a la infusión en comparación con 10% de los pacientes tratados con placebo. De los pacientes tratados con infliximab que tuvieron una reacción a la infusión durante el período de inducción, 27% experimentaron una reacción a la infusión durante el período de mantenimiento. De los pacientes que no tuvieron una reacción a la infusión durante el período de inducción, 9% experimentaron una reacción a la infusión durante el período de mantenimiento.

De todas las infusiones de infliximab, el 3% estuvieron acompañadas por síntomas no específicos, como fiebre o escalofríos, el 1% estuvo acompañado de reacciones

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

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

Reacciones a la Infusión Después de la Re-Administración

En un ensayo clínico de los pacientes con psoriasis moderada a grave diseñado para evaluar la eficacia del tratamiento de mantenimiento a largo plazo frente a la repetición del tratamiento con un régimen de inducción de infliximab debido a la reagudización de la enfermedad, 4% (8/219) de los pacientes en el grupo del re-tratamiento de inducción experimentaron reacciones serias a la infusión en comparación con < 1% (1/222) en el grupo de mantenimiento. Los pacientes incorporados en este ensayo no recibieron ningún tratamiento inmunosupresor concomitante. En este estudio, la mayoría de las reacciones serias a la infusión se produjeron durante la segunda infusión en la Semana 2. Los síntomas incluyeron, pero sin limitarse a ellos, disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, el tratamiento con infliximab fue discontinuado y/o se estableció otro tratamiento con resolución completa de signos y síntomas.

Reacciones Tardías/Reacciones Posteriores a la Re-Administración

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

Infecciones

En los estudios clínicos de infliximab, se reportaron infecciones tratadas en el 36% de los pacientes tratados con infliximab (promedio de 51 semanas de seguimiento) y en el 25% de los pacientes tratados con placebo (promedio de 37 semanas de seguimiento). Las infecciones reportadas con mayor frecuencia fueron las infecciones de las vías respiratorias (que incluyen sinusitis, faringitis y bronquitis) y las infecciones del tracto urinario. Entre los pacientes tratados con infliximab, las infecciones serias incluyeron neumonía, celulitis, absceso, úlcera cutánea, sepsis e infección bacteriana. En los ensayos clínicos, se reportaron 7 infecciones oportunistas; 2 casos de coccidioidomicosis (1 caso fue fatal) y 2 de histoplasmosis (1 caso fue fatal) y 1 caso de neumocistosis, 1 caso de nocardiosis y 1 uno de citomegalovirus. Se reportó tuberculosis (TB) en 14 pacientes, 4 de los cuales murieron debido a tuberculosis miliar. También se han

reportado otros casos de tuberculosis, incluida la tuberculosis diseminada, posteriormente a la comercialización. La mayoría de estos casos de tuberculosis se produjeron dentro de los primeros 2 meses después del inicio del tratamiento con infliximab y pueden reflejar el agravamiento de la enfermedad latente [ver Advertencias y Precauciones]. En los estudios controlados con placebo RA I y RA II de 1 año, 5,3% de los pacientes que recibieron infliximab cada 8 semanas con *MTX* desarrollaron infecciones serias en comparación con 3,4% de los pacientes con placebo que recibieron *MTX*. De los 924 pacientes que recibieron infliximab, 1,7% desarrollaron neumonía y 0,4% desarrollaron *TB*, cuando se los comparó con 0,3% y 0,0% en el grupo placebo, respectivamente. En un estudio más breve (de 22 semanas) controlado con placebo de 1082 pacientes RA randomizados para recibir placebo, infusiones de infliximab de 3 mg/kg o 10 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas, seguidas cada 8 semanas por *MTX*, las infecciones serias fueron más frecuentes en el grupo infliximab de 10 mg/kg (5,3%) en comparación con el grupo de 3 mg/kg o el grupo placebo (1,7% en ambos). Durante el estudio de Crohn II de 54 semanas, 15% de los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante desarrollaron un nuevo absceso relacionado con la fístula.

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

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

Anticuerpos/Síndrome Pseudo-Lúpico

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

Neoplasias

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

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

Reacciones Adversas en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca NYHA Clase III/IV

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

Hepatotoxicidad

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

En ensayos clínicos de artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, psoriasis en placas y artritis psoriásica, se observaron elevaciones de las aminotransferasas (*ALT* fue más frecuente que *AST*) en una proporción mayor de los pacientes que recibieron infliximab que en los controles (Tabla 4), cuando infliximab se administró como monoterapia y cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de *ALT* y *AST* fueron asintomáticos, y las anormalidades disminuyeron o se resolvieron, ya sea con la continuación o la discontinuación de infliximab, o con la modificación de las medicaciones concomitantes.

Tabla 4. Proporción de Pacientes con *ALT* Elevada en Ensayos Clínicos en Adultos

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

^a Los pacientes con placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes tratados con infliximab recibieron tanto infliximab como metotrexato. La mediana del seguimiento fue de 58 semanas. ^b Los pacientes con placebo en los 2 ensayos de Fase 3 en la enfermedad de Crohn recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infliximab al comienzo del estudio y continuaron con placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron randomizados al grupo de mantenimiento con placebo y luego fueron cruzados al grupo infliximab se incluyen en el grupo infliximab en el análisis de *ALT*. La mediana del seguimiento fue de 54 semanas.

- ^c La mediana del seguimiento fue de 30 semanas. Específicamente, la mediana de la duración del seguimiento fue de 30 semanas para el placebo y de 31 semanas para infliximab.
- ^d La mediana del seguimiento fue de 24 semanas para el grupo placebo y de 102 semanas para el grupo infliximab. ^e La mediana del seguimiento fue de 39 semanas para el grupo infliximab y de 18 semanas para el grupo placebo.
- ^f Los valores de *ALT* se obtienen en los 2 estudios de psoriasis de Fase 3 con una mediana de seguimiento de 50 semanas para infliximab y 16 semanas para el placebo.

Reacciones Adversas en los Estudios de Psoriasis

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

Entre los pacientes en los 2 estudios de Fase 3, 12,4% de los pacientes que recibieron 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas hasta 1 año de tratamiento de mantenimiento experimentaron al menos

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

Se registró una muerte debido a la sepsis bacteriana 25 días después de la segunda infusión de 5 mg/kg de infliximab. Las infecciones serias incluyeron sepsis y abscesos. En el Estudio I, 2,7% de los pacientes que recibieron 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas hasta 1 año de tratamiento de mantenimiento experimentaron al menos 1 infección seria. En el Estudio II, 1,0% y 1,3% de los pacientes que recibieron 3 mg/kg y 5 mg/kg de infliximab, respectivamente, hasta 1 año de tratamiento experimentaron al menos 1 infección seria. La infección seria más frecuente (que requirió hospitalización) fueron los abscesos (cutáneos, en la garganta y perirrectales) reportados por 5 (0,7%) pacientes en el grupo infliximab de 5 mg/kg. Se reportaron dos casos activos de tuberculosis: 6 semanas y 34 semanas después de comenzar con infliximab.

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

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

Otras Reacciones Adversas en Adultos

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

fueron insuficientes los números y la duración del seguimiento para los pacientes que nunca recibieron infliximab como para proporcionar comparaciones significativas.

Tabla 5. Reacciones Adversas Que Ocurrieron En \geq 5% De Los Pacientes Que Recibieron \geq 4 Infusiones De Infliximab Para La Artritis Reumatoidea

	Placebo	Infliximab
	(n = 350)	(n = 1129)
Promedio de semanas de seguimiento	59	66
Infección de las vías respiratorias superiores	25%	32%
Náuseas	20%	21%
Cefalea	14%	18%
Sinusitis	8%	14%
Diarrea	12%	12%
Dolor abdominal	8%	12%
Faringitis	8%	12%
Tos	8%	12%
Bronquitis	9%	10%
Sarpullido	5%	10%
Dispepsia	7%	10%
Fatiga	7%	9%
Infección del tracto urinario	6%	8%
Dolor	7%	8%
Artralgia	7%	8%
Prurito	2%	7%
Fiebre	4%	7%
Hipertensión	5%	7%
Moniliasis	3%	5%

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

- *Organismo en general*: reacción alérgica, edema
- *Sanguíneas*: pancitopenia
- *Cardiovasculares*: hipotensión
- *Gastrointestinales*: estreñimiento, obstrucción intestinal
- *Nervioso Central y Periférico*: mareos • *Frecuencia Cardíaca y Ritmo*: bradicardia • *Hígado y Bilis*: hepatitis • *Metabólico y Nutricional*: deshidratación • *Plaquetas, Sangrado y Coagulación*: trombocitopenia • *Neoplasias*: linfoma
- *Glóbulos Rojos*: anemia, anemia hemolítica

- *Mecanismo de Resistencia*: celulitis, sepsis, enfermedad del suero, sarcoidosis
- *Respiratorias*: infección de las vías respiratorias inferiores (incluida la neumonía), pleuresía, edema pulmonar
- *Piel y Anexos*: aumento de la sudoración
- *Vasculares (Extracardíacas)*: tromboflebitis • *Glóbulos Blancos* y *Reticuloendoteliales*: leucopenia, linfadenopatía

Reacciones Adversas En Pacientes Pediátricos

Reacciones Adversas en la Enfermedad de Crohn en Pacientes Pediátricos

Hubo algunas diferencias en las reacciones adversas observadas en los pacientes pediátricos que recibieron infliximab en comparación con aquellas observadas en los adultos con enfermedad de Crohn. Estas diferencias están analizadas en los párrafos que se encuentran a continuación.

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

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

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

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

Reacciones Adversas en Pacientes Pediátricos con Colitis Ulcerosa

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

Se reportaron infecciones en 31 (52%) de los 60 pacientes tratados en el ensayo de colitis ulcerosa pediátrica y 22 (37%) requirieron tratamiento antimicrobiano oral o parenteral. La

proporción de los pacientes con infecciones en el ensayo de colitis ulcerosa pediátrica fue similar a la del estudio de la enfermedad de Crohn pediátrica (Estudio *Peds Crohn's*) pero fue mayor que la proporción en los estudios de colitis ulcerosa en adultos (Estudio *UC I* y Estudio *UC II*). La incidencia general de las infecciones en el ensayo *UC* pediátrico fue 13/22 (59%) en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas. La infección de las vías respiratorias superiores (7/60 [12%]) y la faringitis (5/60 [8%]) fueron las infecciones del sistema respiratorio reportadas con mayor frecuencia. Se reportaron infecciones serias en 12% (7/60) de todos los pacientes tratados.

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

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

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

Inmunogenicidad

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

El tratamiento con infliximab puede estar asociado al desarrollo de anticuerpos contra fármacos con infliximab. Originalmente se utilizó un método de inmunoensayo por enzimas (*EIA*) para medir los anticuerpos anti-infliximab en los estudios clínicos de infliximab. El método *EIA* está sujeto a la interferencia de infliximab en suero, lo que posiblemente dé como resultado una subestimación de la tasa de formación de anticuerpos del paciente. Posteriormente se desarrolló y validó un método separado de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (*ECLIA*) tolerante al medicamento para detectar anticuerpos contra infliximab. Este método es 60 veces más sensible que el *EIA* original. Con el método *ECLIA*, todas las muestras clínicas se pueden clasificar ya sea en positivas o negativas para los anticuerpos contra infliximab sin necesidad de una categoría no concluyente.

La incidencia de anticuerpos contra infliximab está basada en el método *EIA* original en todos los estudios clínicos de infliximab excepto en el estudio de Fase 3 en pacientes pediátricos con

colitis ulcerosa donde la incidencia de anticuerpos contra infliximab se detectó utilizando tanto el método *EIA* como el *ECLIA* [ver Reacciones Adversas, Colitis ulcerosa pediátrica].

Inmunogenicidad en Pacientes Adultos

La incidencia de anticuerpos contra infliximab en pacientes con artritis reumatoide y enfermedad de Crohn a los que se les administró un régimen de inducción de 3 dosis seguido de una dosis de mantenimiento fue aproximadamente 10% según lo analizado hasta 1 a 2 años de tratamiento con infliximab. Se observó una incidencia mayor de anticuerpos contra infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron infliximab después de intervalos sin fármaco > 16 semanas. En un estudio de artritis psoriásica en el que 191 pacientes recibieron 5 mg/kg con o sin *MTX*, se produjeron anticuerpos contra infliximab en 15% de los pacientes. La mayoría de los pacientes que dieron positivo para los anticuerpos tuvieron titulaciones bajas. El desarrollo de anticuerpos fue menor entre los pacientes con artritis reumatoidea y con enfermedad de Crohn que reciben tratamientos inmunosupresores como *6-MP/AZA* o *MTX*. Los pacientes que dieron positivo para los anticuerpos fueron más propensos a presentar tasas más elevadas de clearance, a tener una menor eficacia y a experimentar una reacción a la infusión que los pacientes que dieron negativo para los anticuerpos [ver Reacciones Adversas]. En el Estudio II de psoriasis, que incluyó tanto la dosis de 5 mg/kg como la de 3 mg/kg, se observaron anticuerpos en el 36% de los pacientes tratados con 5 mg/kg cada 8 semanas durante 1 año, y en el 51% de los pacientes tratados con 3 mg/kg cada 8 semanas durante 1 año.

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

Inmunogenicidad En Pacientes Pediátricos Con Enfermedad De Crohn

En el estudio sobre enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos, en el que todos los pacientes recibieron dosis estables de *6 MP*, *AZA* o *MTX*, excluidas las muestras no concluyentes, 3 de 24 pacientes tenían anticuerpos contra infliximab. Aunque se analizaron 105 pacientes para detectar anticuerpos contra infliximab, 81 pacientes se clasificaron como no concluyentes porque no pudieron descartarse como negativos debido a la interferencia del ensayo por la presencia de infliximab en la muestra.

Inmunogenicidad En Pacientes Pediátricos Con Colitis Ulcerosa

En el ensayo sobre colitis ulcerosa en pacientes pediátricos, se evaluó a 58 pacientes en busca de anticuerpos contra infliximab utilizando el *EIA* y el *ECLIA* tolerante al fármaco. Con el *EIA*, 4 de 58 (7%) pacientes tenían anticuerpos contra infliximab. Con el *ECLIA*, 30 de 58 (52%) pacientes tenían anticuerpos contra infliximab. La mayor incidencia de anticuerpos contra infliximab por el método *ECLIA* se debió a la sensibilidad 60 veces mayor en comparación con el método *EIA*. Mientras que los pacientes positivos para *EIA* generalmente tenían concentraciones mínimas de infliximab indetectables, los pacientes positivos para *ECLIA* podrían tener concentraciones mínimas detectables de infliximab porque el ensayo *ECLIA* es más sensible y tolerante al fármaco.

Experiencia Posterior A La Comercialización

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

Reacciones Adversas Post-Comercialización en Adultos y en Pacientes Pediátricos

- Neutropenia [ver Advertencias y Precauciones], agranulocitosis (incluye bebés expuestos dentro del útero a fármacos con infliximab), púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
- Enfermedad pulmonar intersticial (incluye fibrosis pulmonar/neumonitis intersticial y enfermedad rápidamente progresiva), ,
- Derrame pericárdico, vasculitis sistémica y cutánea,
- Eritema multiforme, Síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica, dermatosis ampollosa IgA periférica lineal (*LABD*), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), psoriasis de nueva aparición y empeoramiento (todos los subtipos incluyendo pustulosa, principalmente palmoplantar), reacciones liquenoides,
- Trastornos desmielinizantes periféricos (como el síndrome de *Guillain-Barré*, la polineuropatía desmielinizante crónica y la neuropatía motora multifocal), mielitis transversa y neuropatías (también se han observado reacciones neurológicas adicionales) [ver Advertencias y Precauciones],
- Insuficiencia hepática aguda, ictericia, hepatitis y colestasis [ver Advertencias y Precauciones],
- Infecciones serias [ver Advertencias y Precauciones] e infección posterior a la vacunación, incluida la tuberculosis bovina (infección de BCG diseminada) luego de la vacunación en un bebé expuesto en el útero a fármacos con infliximab [ver Advertencias y Precauciones]
- Neoplasias, incluidos leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel y cáncer cervical [ver Advertencias y Precauciones]
- Reacciones anafilácticas, que incluyen shock anafiláctico, edema laríngeo/faríngeo y broncoespasmo severo, y convulsiones, han sido asociados con la administración de infliximab.
- Pérdida transitoria de la visión en asociación con infliximab durante o dentro de las 2 horas de la infusión. También se han reportado accidentes cerebrovasculares, isquemia miocárdica/infarto (algunos fatales) y arritmia, que se produjeron dentro de las 24 horas del inicio de la infusión [ver Advertencias y Precauciones].

Reacciones Adversas Post-Comercialización en Pacientes Pediátricos

Se han reportado las siguientes reacciones adversas serias en niños en la experiencia posterior a la comercialización en pacientes pediátricos: infecciones (algunos fatales) incluidas las infecciones oportunistas y la tuberculosis, reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad, neoplasias, incluso linfomas hepatoesplénicos de células T [ver Advertencias y Precauciones], anormalidades de las enzimas hepáticas transitorias, síndrome similar al lupus y desarrollo de anticuerpos.

Notificación De Sospechas De Reacciones Adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. En caso de cualquier inconveniente con el producto, el profesional de la salud puede completar el formulario publicado en el sitio web de ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos>

o llame a ANMAT al 0800-333-1234

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro De La Fertilidad

Se realizó un estudio de 6 meses en ratones CD-1 para evaluar el potencial tumorigénico de cV1q anti-TNF α de ratón, un anticuerpo análogo. No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratones que recibieron dosis intravenosas de 10 mg/kg o 40 mg/kg de cV1q administradas semanalmente. Se desconoce la relevancia de este estudio para el riesgo humano. No se observó deterioro de los índices de fertilidad o rendimiento reproductivo en ratones machos o hembras que recibieron cV1q, un anticuerpo de ratón análogo, en dosis intravenosas de hasta 40 mg / kg administradas semanalmente.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

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

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

Hospital Pediátrico Ricardo Gutiérrez: Teléfono: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: Teléfono: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández: (01) 4801-7767

Opcionalmente, se puede recurrir a otros centros toxicológicos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

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

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

Después de la reconstitución y dilución

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

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

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

PRESENTACIONES

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

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

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

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

Elaboración y Acondicionamiento Primario:

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2, Building P1, area PPB
33790 Halle/Westfalen
Alemania

Acondicionamiento Secundario:

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

Importado y Distribuido por:

Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.
Domingo de Acassuso 3780/90
(1636) Olivos, Vicente López
Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Ignacio Di Pietro, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada Por El Ministerio De Salud - Certificado N° 59.278

Fecha de la Última Revisión: XXX (Disposición N° XXXXX)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.16 18:04:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.11.16 18:04:03 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

AVSOLA® INFLIXIMAB

Polvo Para Solución Concentrada Para Infusión
100 mg / Frasco Ampolla
Vía Intravenosa

Elaborado en Alemania

Venta Bajo Receta Archivada

Lea este Prospecto de Información para el Paciente de AVSOLA antes de recibir el primer tratamiento y antes de cada tratamiento con AVSOLA. Este Prospecto de Información para el Paciente no reemplaza las consultas al médico respecto de su enfermedad o tratamiento.

1. Qué es AVSOLA

AVSOLA es un medicamento recetado por su médico, indicado para los pacientes con:

- Artritis Reumatoidea, en pacientes adultos con artritis reumatoidea activa moderada a severa, administrado en combinación con metotrexato.
- Enfermedad de Crohn, en pacientes adultos y pediátricos a partir de 6 años de edad con enfermedad de Crohn, que no hayan respondido de manera adecuada a otros tratamientos.
- Espondilitis Anquilosante en adultos
- Artritis Psoriásica en adultos
- Psoriasis en Placas, en pacientes adultos con psoriasis en placas crónico (que no desaparece), grave, extensa, y/o incapacitante.
- Colitis Ulcerosa, en pacientes adultos y niños mayores de 6 años de edad con colitis ulcerosa activa moderada a grave, que no hayan respondido de manera adecuada a otros tratamientos.

AVSOLA bloquea la acción de una proteína denominada factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). El TNF-alfa es producido por el sistema inmunológico del cuerpo. Las personas que padecen ciertas enfermedades presentan un nivel excesivo de TNF-alfa que puede llevar al sistema inmunológico a reconocer estructuras del organismo como no propias y atacarlas. AVSOLA permite bloquear el daño causado por el exceso de TNF-alfa.

Se desconoce si AVSOLA es seguro y efectivo en niños menores a 6 años de edad.

2. Qué necesito saber antes de utilizar AVSOLA

AVSOLA puede provocar efectos adversos graves, entre los que se incluyen:

2.1. Riesgo de infección

AVSOLA es un medicamento que afecta el sistema inmunológico. AVSOLA puede reducir la capacidad del sistema inmunológico de combatir las infecciones. Se han informado infecciones graves en pacientes tratados con AVSOLA. Estas infecciones incluyen tuberculosis (TB) e infecciones provocadas por virus, hongos o bacterias que se hayan propagado por el cuerpo. Algunos pacientes han muerto como consecuencia de estas infecciones.

- Su médico deberá hacerle una prueba de tuberculosis antes de comenzar la administración de AVSOLA.
- Su médico deberá controlar cuidadosamente cualquier signo o síntoma de tuberculosis durante el tratamiento con AVSOLA.

Antes de comenzar el tratamiento con AVSOLA, informe a su médico si:

- cree tener una infección. No podrá comenzar a recibir AVSOLA si tiene algún tipo de infección.
- está recibiendo tratamiento por alguna infección.
- presenta signos de infección, como fiebre, tos, síntomas pseudo-gripales.
- tiene úlceras o heridas no cicatrizadas en el cuerpo.
- padece una gran cantidad de infecciones o tiene infecciones recurrentes.
- tiene diabetes o algún trastorno del sistema inmunológico. Las personas que padecen estas enfermedades tienen una mayor probabilidad de contraer infecciones.
- tiene tuberculosis, o ha estado en contacto directo con alguna persona con tuberculosis.
- vive o ha vivido en ciertos lugares donde el riesgo de contraer ciertos tipos de infecciones fúngicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis, o blastomicosis) es mayor. Estas infecciones pueden desarrollarse o agravarse si usted recibe AVSOLA. Si usted no sabe si ha vivido en alguna zona donde la histoplasmosis, la coccidioidomicosis, o la blastomicosis son enfermedades comunes, consulte a su médico.
- tiene o ha tenido hepatitis B.
- utiliza medicamentos que contienen anakinra, abatacept, tocilizumab, u otros medicamentos denominados productos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que AVSOLA.

Si luego de comenzar el tratamiento con AVSOLA, usted presenta una infección, cualquier signo de infección, como fiebre, tos, síntomas pseudo-gripales, o úlceras o heridas no cicatrizadas en el cuerpo, llame de inmediato a su médico. AVSOLA puede hacerlo más propenso a contraer infecciones o a que sus infecciones preexistentes se agraven.

2.2. Riesgo de cáncer

- Ha habido casos de cánceres inusuales en pacientes pediátricos y adolescentes que utilizaron medicamentos bloqueantes del factor de necrosis tumoral (TNF).
- Para niños y adultos que reciben medicamentos bloqueantes del TNF, las posibilidades de contraer linfoma u otros cánceres pueden ser mayores.
- Algunas personas que reciben bloqueantes de TNF desarrollan un tipo de cáncer poco común denominado linfoma hepato-esplénico de células T. Con frecuencia, este tipo de cáncer es mortal. La mayoría de estas personas eran adolescentes de sexo masculino u hombres jóvenes. Además, la mayoría de las personas recibieron tratamiento por enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa con un bloqueante del TNF y otro medicamento denominado azatioprina o 6-mercaptopurina.
- Las personas tratadas por artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis de placas por un largo tiempo pueden ser más propensas a desarrollar linfoma. Es especialmente el caso de las personas con enfermedad altamente activa.
- Algunas personas tratadas con medicamentos con infliximab, como por ejemplo AVSOLA, han desarrollado ciertos tipos de cáncer de piel. Si se presenta algún cambio en el aspecto de su piel o crecimientos en la piel durante o después del tratamiento con AVSOLA, informe a su médico.
- Los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), un tipo específico de enfermedad pulmonar, pueden presentar un mayor riesgo de contraer cáncer durante el tratamiento con AVSOLA.
- Algunas mujeres tratadas con infliximab por artritis reumatoidea han desarrollado cáncer de útero. En el caso de las mujeres que recibieron AVSOLA, incluidas las mayores de 60 años de edad, el médico podría recomendar controles periódicos continuos de cáncer de útero.
- Informe a su médico si alguna vez tuvo algún tipo de cáncer. Analice con su médico cualquier ajuste de la medicación que sea necesario.

Consulte la sección “**Cuales son los Posibles Efectos Adversos**” a continuación para obtener más información.

Qué pacientes no deberían recibir AVSOLA

Usted no debería recibir AVSOLA si:

- padece una insuficiencia cardíaca, salvo que su médico lo haya examinado y haya decidido que puede recibir AVSOLA. Hable con su médico sobre su insuficiencia cardíaca.
- tuvo una reacción alérgica a medicamentos con infliximab, o a cualquiera de sus ingredientes. Consulte la parte final de la Información para el Paciente para obtener una lista completa de los ingredientes de AVSOLA.

Qué debería decirle a mi médico antes de comenzar el tratamiento con AVSOLA

Su médico evaluará su estado de salud antes de cada tratamiento.

Informe a su médico sobre todas sus enfermedades, incluso:

- sí tiene una infección (consulte la sección “**Qué necesito saber antes de utilizar AVSOLA**”).
- sí tiene problemas hepáticos, incluida una insuficiencia hepática.
- sí tiene una insuficiencia cardíaca o cualquier otra enfermedad cardíaca. Si tiene una insuficiencia cardíaca, dicha enfermedad podría agravarse durante el tratamiento con AVSOLA.
- si tiene o ha tenido algún tipo de cáncer.
- sí ha recibido fototerapia (tratamiento con luz ultravioleta o luz solar junto con un medicamento para hacer que su piel sea sensible a la luz) para tratar la psoriasis. Usted puede tener una mayor posibilidad de contraer cáncer de piel durante el tratamiento con AVSOLA.
- sí tiene EPOC, un tipo específico de enfermedad pulmonar. Los pacientes con EPOC pueden tener un mayor riesgo de contraer cáncer durante el tratamiento con AVSOLA.
- si tiene o ha tenido alguna enfermedad que afecte el sistema nervioso, como por ejemplo:
 - esclerosis múltiple, o síndrome de Guillain-Barré, o
 - si presenta algún tipo de somnolencia u hormigueo, o
 - sí ha tenido alguna convulsión.
- sí ha recibido alguna vacuna en forma reciente o tiene programado recibirla. **Los adultos y los niños que reciben AVSOLA no deben recibir vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, vacuna Bacilo de Calmette-Guérin [BCG]) o tratamientos con bacterias atenuadas** (como por ejemplo, BCG para el cáncer de vejiga). Los adultos y niños deben tener todas sus vacunas al día antes de comenzar el tratamiento con AVSOLA.
- sí está embarazada o planea quedar embarazada, está amamantando o planea amamantar. Usted y su médico deben decidir si debe recibir AVSOLA durante el embarazo o la lactancia.

Si tiene un bebé y recibió AVSOLA durante el embarazo, es importante decirle al pediatra de su bebé y a los demás profesionales de la salud acerca del uso que ha hecho de AVSOLA para poder decidir cuándo es el momento en que deben administrarse las vacunas al bebé. Algunas vacunas pueden provocar infecciones.

Si usted recibió AVSOLA durante el embarazo, su bebé podría tener un mayor riesgo de contraer una infección. Si su bebé recibe una vacuna de microorganismos vivos dentro de los 6 meses posteriores al nacimiento, puede desarrollar infecciones con complicaciones graves que podrían resultar mortales. Esto incluye vacunas de microorganismos vivos como la BCG, rotavirus, o cualquier otra vacuna de este tipo. En el caso de otros tipos de vacunas, consulte a su médico.

Qué debo evitar durante el tratamiento con AVSOLA

No se administre AVSOLA con otros medicamentos como por ejemplo, anakinra, abatacept, tocilizumab, u otros medicamentos denominados productos biológicos que se utilizan para tratar las mismas enfermedades que AVSOLA.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos medicamentos de venta libre y venta bajo receta, vitaminas, y suplementos de hierbas. Estos incluyen cualquier otro medicamento para tratar la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la artritis reumatoidea, la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica y la psoriasis.

Esté al tanto de los medicamentos que toma. Haga una lista de sus medicamentos y muéstresela al médico y al farmacéutico al comprar un nuevo medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que AVSOLA afecte la capacidad para conducir o usar herramientas o máquinas. Si se siente cansado, mareado, o se encuentra mal después de recibir AVSOLA, no conduzca o use herramientas o máquinas.

3. Modo de uso de AVSOLA

- Se le administrará AVSOLA a través de una aguja colocada en una vena de su brazo (infusión intravenosa o IV).
- Su médico podrá decidir la administración de otro medicamento antes de comenzar la infusión de AVSOLA para prevenir o mitigar los efectos adversos.
- Sólo los profesionales de la salud están capacitados para preparar el medicamento y administrárselo.
- Usted recibirá AVSOLA durante un período de aproximadamente 2 horas.
- Si presenta algún efecto adverso por el tratamiento con AVSOLA, la infusión deberá ajustarse o interrumpirse. Además, el profesional de la salud podría decidir tratar los síntomas.
- El profesional de la salud lo controlará durante la infusión de AVSOLA y por un período posterior, por posibles efectos adversos. Su médico puede realizar ciertas pruebas mientras usted está recibiendo AVSOLA a los efectos de controlar los efectos adversos y comprobar que tan bien responde usted al tratamiento.
- Su médico determinará la dosis correcta de AVSOLA para usted y la frecuencia de su administración. Asegúrese de analizar con su médico el momento en que recibirá las infusiones y de presentarse a todas las infusiones y visitas de seguimiento.

4. Cuáles son los Posibles Efectos Adversos

AVSOLA puede provocar efectos adversos graves, entre los que se incluyen:

Consulte la sección “**Qué necesito saber antes de utilizar AVSOLA**”

Infecciones graves

- Algunos pacientes, en especial los mayores de 65 años han sufrido infecciones graves durante el tratamiento con AVSOLA. Estas infecciones graves incluyen la tuberculosis e infecciones provocadas por virus, hongos o bacterias que se hayan propagado por el organismo u ocasionen infecciones en ciertas áreas (como la piel). Algunos pacientes han muerto como consecuencia de estas infecciones. Si usted contrae una infección durante el tratamiento con AVSOLA, su médico tratará la infección y podrá requerir la discontinuación del tratamiento.
- Informe a su médico de inmediato si presenta alguno de los siguientes signos de infección durante o después del tratamiento con AVSOLA:
 - fiebre
 - cansancio extremo
 - tos
 - síntomas seudogripales
 - calor, enrojecimiento o dolor en la piel

- Su médico lo examinará y le hará una prueba de tuberculosis para comprobar si usted padece la enfermedad. Si su médico considera que usted corre el riesgo de contraer tuberculosis, podrá tratarlo con un medicamento para la tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con AVSOLA y durante dicho tratamiento.
- Aunque el resultado de la prueba de tuberculosis sea negativo, su médico deberá monitorear cuidadosamente que usted no presente infecciones de tuberculosis mientras está recibiendo AVSOLA. Los pacientes que tuvieron un resultado **negativo** en la prueba cutánea de la tuberculina antes de recibir AVSOLA desarrollaron tuberculosis activa.
- Si usted es portador crónico del virus de la hepatitis B, el virus pueden activarse mientras esté recibiendo el tratamiento con AVSOLA. En algunos casos, los pacientes murieron como resultado de la reactivación del virus de la hepatitis B. Su médico solicitará un análisis de sangre para comprobar si usted tiene el virus de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento con AVSOLA y ocasionalmente durante dicho tratamiento. Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas:
 - malestar general
 - cansancio (fatiga)
 - poco apetito
 - fiebre, erupción cutánea, o dolor articular

Insuficiencia cardíaca

Si usted padece un problema cardíaco denominado insuficiencia cardíaca congestiva, su médico deberá monitorearlo de cerca mientras recibe el tratamiento con AVSOLA. Su insuficiencia cardíaca congestiva podría agravarse durante el tratamiento con AVSOLA. Asegúrese de informar a su médico respecto de cualquier síntoma nuevo o agravado, incluyendo:

- falta de aire
- hinchazón de los tobillos o de los pies
- aumento de peso repentino

Es posible que el tratamiento con AVSOLA deba discontinuarse si aparece una nueva insuficiencia cardíaca congestiva o se agrava la existente.

Otros problemas cardíacos

Algunos pacientes tuvieron un infarto (que en algunos casos les provocó la muerte), reducción del flujo sanguíneo al corazón, o frecuencia cardíaca anormal dentro de las 24 horas de haber comenzado con la infusión de medicamentos con infliximab. Los síntomas pueden incluir malestar o dolor en el pecho, dolor en los brazos, dolor de estómago, falta de aire, ansiedad, vahídos, mareos, desmayos, sudoración, náuseas, vómitos, aleteo o palpitaciones en el pecho, y/o aumento o disminución de la frecuencia cardíaca. Informe a su médico de inmediato si presenta alguno de estos síntomas.

Lesión hepática

Algunos pacientes que recibieron medicamentos con infliximab desarrollaron problemas hepáticos graves. Informe a su médico si presenta:

- ictericia (piel y ojos amarillentos)
- orina de color marrón oscuro
- dolor del lado derecho del estómago (dolor abdominal del lado derecho)
- fiebre
- cansancio extremo (fatiga severa)

Trastornos de la sangre

En algunos pacientes que reciben medicamentos con infliximab, es posible que el cuerpo no produzca la cantidad necesaria de células de la sangre que ayudan a luchar contra las infecciones o a detener la hemorragia. Informe a su médico si presenta:

- fiebre persistente
- hemorragias o aparición de moretones con facilidad
- palidez

Trastornos del sistema nervioso

Algunos pacientes que reciben medicamentos con infliximab han desarrollado trastornos del sistema nervioso. Informe a su médico si presenta:

- cambios en la visión
- debilidad en brazos o piernas
- adormecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo
- convulsiones

Algunos pacientes sufrieron un accidente cerebrovascular aproximadamente dentro de las 24 horas posteriores a haber recibido la infusión con infliximab. Informe a su médico de inmediato si tiene algún síntoma de accidente cerebrovascular, entre los que se incluyen: adormecimiento o debilidad en el rostro, el brazo o la pierna, en especial de un lado del cuerpo; confusión repentina, dificultad para hablar o comprender; problemas repentinos en la visión de uno o ambos ojos, problemas repentinos para caminar, mareos, pérdida del equilibrio o la coordinación o un intenso dolor de cabeza repentino.

Reacciones alérgicas

Algunos pacientes han tenido reacciones alérgicas a infliximab. Algunas de estas reacciones fueron severas. Las reacciones pueden ocurrir durante el tratamiento con AVSOLA o inmediatamente después. Es posible que su médico deba discontinuar el tratamiento con AVSOLA y administrarle medicamentos para tratar la reacción alérgica. Los signos de una reacción alérgica incluyen:

- ronchas (manchas rojas, elevadas y pruriginosas)
- dificultad para respirar
- dolor en el pecho
- presión arterial alta o baja
- fiebre
- escalofríos

Algunos pacientes tratados con infliximab han presentado reacciones alérgicas tardías. Las reacciones tardías tuvieron lugar de 3 a 12 días después de haber recibido el tratamiento con infliximab. Informe a su médico de inmediato si presenta alguno de estos síntomas de reacción alérgica tardía a AVSOLA:

- fiebre
- erupción cutánea
- dolor de cabeza
- dolor de garganta
- dolor muscular o articular
- hinchazón del rostro y las manos
- dificultar para tragar

Síntomas similares a los del lupus

Algunos pacientes han desarrollado síntomas similares a los del lupus. Si usted presenta alguno de los siguientes síntomas, su médico podrá decidir la discontinuación del tratamiento con AVSOLA.

- malestar o dolor en el pecho persistente
- falta de aire
- dolor articular
- erupción cutánea en las mejillas o los brazos que empeora con el sol

Psoriasis

Algunas personas que recibieron infliximab comenzaron con psoriasis o su psoriasis preexistente se agravó. Informe a su médico si desarrolla manchas escamosas y rojas o bultos elevados con pus en la piel. Su médico puede optar por la discontinuación del tratamiento con AVSOLA.

Los efectos adversos más frecuentes de infliximab incluyen los siguientes:

- infecciones respiratorias, como por ejemplo
- tos
- infección de los senos nasales y dolor de garganta
- dolor de estómago
- dolor de cabeza

Las reacciones a la infusión pueden presentarse hasta 2 horas después de haber recibido la infusión de AVSOLA. Los síntomas de las reacciones a la infusión pueden incluir:

- fiebre
- falta de aire
- escalofríos
- erupción cutánea
- dolor en el pecho
- prurito
- presión arterial alta o baja

Los niños con enfermedad de Crohn presentaron algunas diferencias respecto de los efectos adversos de los tratamientos en comparación con los adultos con enfermedad de Crohn. Los efectos adversos que se presentaron con mayor frecuencia en los niños fueron los siguientes: anemia (recuento bajo de glóbulos rojos), leucopenia (recuento bajo de glóbulos blancos), rubefacción (enrojecimiento), infecciones virales, neutropenia (bajo recuento de neutrófilos, los glóbulos blancos que combaten la infección), fractura ósea, infección bacteriana y reacciones alérgicas de las vías respiratorias. Entre los pacientes que recibieron infliximab para tratar la colitis ulcerosa en estudios clínicos, una mayor cantidad de niños que de adultos presentaron infecciones.

Informe a su médico sobre cualquier efecto adverso que le provoque un malestar o que sea persistente. Estos no son todos los efectos adversos de AVSOLA. Consulte a su médico o farmacéutico para obtener más información. Consulte con su médico por recomendaciones clínicas sobre los efectos adversos.

Comunicación de eventos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte con su médico. Incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos Usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento. En caso de algún inconveniente con este producto, usted puede reportarlo en la página web de ANMAT <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o por teléfono en “ANMAT Responde” 0800 333 1234.

5. Conservación de AVSOLA

Mantenga el frasco ampolla cerrado de AVSOLA en la heladera a una temperatura entre 2°C y 8°C. No utilice AVSOLA después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el frasco ampolla. Este producto no contiene conservantes.

El frasco ampolla cerrado de AVSOLA también pueden conservarse a temperatura ambiente de hasta un máximo de 30°C durante un periodo de hasta seis meses, pero no más allá de la fecha de vencimiento original impresa en el envase. Una vez retirado de la heladera, AVSOLA no debe volver a ser almacenado en la heladera.

Se recomienda que una vez que AVSOLA sea preparado para la infusión, se use tan pronto sea posible (dentro de las 3 horas). Sin embargo, si la solución se prepara en condiciones libres de gérmenes, puede ser conservado en la heladera a una temperatura de 2°C a 8°C durante hasta 28 días y durante 24 horas adicionales a 25°C luego de retirarlo de la heladera. No se debe almacenar para reutilizar ninguna porción no-utilizada de la solución para infusión.

6. Qué contiene AVSOLA

El principio activo es infliximab.

Los excipientes presentes en AVSOLA son: fosfato sódico monobásico monohidrato, fosfato sódico dibásico anhidro, polisorbato 80 y sacarosa. No contiene conservantes.

Presentaciones

AVSOLA se presenta como un polvo liofilizado estéril de color blanco a ligeramente amarillo para infusión intravenosa. Cada frasco ampolla de dosis única contiene 100 mg de infliximab para un volumen de reconstitución final de 10 ml. Cada frasco ampolla de AVSOLA inyectable se envasa individualmente en una caja de cartón. AVSOLA se presenta en un envase conteniendo un (1) frasco ampolla.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

Elaboración y Acondicionamiento Primario:

Baxter Oncology GmbH, Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Alemania

Acondicionamiento Secundario:

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

Importado y Distribuido por:

Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.

Domingo de Acassuso 3780/90

(1636) Olivos, Vicente López

Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Ignacio Di Pietro, Farmacéutico

Especialidad Medicinal Autorizada Por El Ministerio De Salud - Certificado N° 59.278

Fecha de la Última Revisión: XXXX (Disposición N° XXXXX)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE EX-2022-07790644-APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.18 13:04:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.18 13:04:06 -03:00