

## REMICADE<sup>®</sup>

### infiximabe

#### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

REMICADE (infiximabe) é apresentado na forma de pó liofilizado para solução concentrada de infusão.

REMICADE se apresenta em embalagem com 1 frasco-ampola, contendo 100 mg de infiximabe.

#### USO ADULTO

Cada frasco-ampola de REMICADE contém 100 mg de infiximabe para ser reconstituído com água para injetáveis e diluído em cloreto de sódio a 0,9%.

Componentes inativos: fosfato de sódio monobásico monoidratado; fosfato de sódio dibásico diidratado, sacarose e polissorbato 80.

#### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

##### COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A ação esperada de REMICADE (infiximabe) é a redução dos sinais e sintomas da artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, psoríase, doença de Crohn, doença de Crohn fistulizante e colite ou retocolite ulcerativa, com o objetivo de reduzir a atividade inflamatória.

O ingrediente ativo, infiximabe, é um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino (parte semelhante à estrutura do anticorpo humano e parte semelhante à estrutura do anticorpo do camundongo). Anticorpos monoclonais são proteínas que reconhecem e se ligam a outras proteínas específicas.

O infiximabe se liga fortemente a uma proteína especial no corpo chamada Fator de Necrose Tumoral alfa ou TNF $\alpha$ , que está envolvido com a inflamação. O aumento da quantidade de TNF $\alpha$  é comum em doenças inflamatórias, como: artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, psoríase, doença de Crohn, doença de Crohn fistulizante e colite ou retocolite ulcerativa.

O infiximabe se liga com alta afinidade a formas solúveis e transmembranais do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), mas não à linfotoxina  $\alpha$  (TNF $\beta$ ). O infiximabe inibe a atividade funcional do TNF  $\alpha$  em vários tipos de bioensaios *in vitro*.

##### POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

###### *Artrite Reumatóide*

Seu médico indicou REMICADE (infiximabe) para:

- redução de sinais e sintomas;
- prevenção de lesões nas articulações; e

- melhora da função física

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

#### *Espondilite Anquilosante*

Seu médico indicou REMICADE (infiximabe) para:

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

em pacientes com doença ativa.

#### *Doença de Crohn*

Seu médico indicou REMICADE (infiximabe) para:

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

em pacientes com resposta inadequada aos tratamentos convencionais. REMICADE permite a redução ou a suspensão do uso de corticosteróides pelos pacientes.

#### *Doença de Crohn Fistulizante*

Seu médico indicou REMICADE (infiximabe) para:

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

em pacientes com doença de Crohn fistulizante.

#### *Artrite psoriásica*

Seu médico indicou REMICADE(infiximabe) para:

- redução dos sinais e sintomas nos pacientes com artrite psoriásica ativa que tiveram resposta inadequada às drogas modificadoras da doença (DMARDs);
- melhora da função física; e
- redução da psoríase medida por PASI (um indicador que combina a avaliação do sintoma e a área do corpo)

em pacientes com artrite psoriásica ativa.

#### *Psoríase*

Seu médico indicou REMICADE (infiximabe) para:

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

em pacientes com psoríase de moderada a grave, para aqueles nos quais a fototerapia ou o tratamento sistêmico convencional foram inadequados ou impróprios.

### *Colite ou Retocolite ulcerativa*

Em 95% dos casos de colite ulcerativa, a inflamação envolve o reto e se estende proximalmente, de uma maneira contínua, por uma distância variável (retocolite ulcerativa).

Seu médico indicou REMICADE (infliximabe) para:

- redução dos sinais e sintomas;
- indução e manutenção da remissão clínica;
- indução da cicatrização da mucosa;
- melhora da qualidade de vida;
- redução ou descontinuação do uso de corticosteróides; e
- redução da hospitalização relacionada à colite ulcerativa em pacientes com colite ou retocolite ulcerativa ativa com resposta inadequada aos tratamentos convencionais.

## **QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **Contra-indicações**

Não use REMICADE (infliximabe) se:

- tiver hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do produto ou a proteínas murinas (de camundongo);
- se você teve uma infecção grave, incluindo tuberculose, sepse, abscessos e infecções oportunistas (veja Advertências). É importante que você informe ao seu médico se teve sintomas de infecção, como: febre, indisposição, feridas ou problemas dentários.
- se você teve insuficiência cardíaca moderada ou grave. É importante informar ao seu médico se você tem ou teve algum problema sério no coração.

Se você suspeitar que tenha algum dos itens citados acima, é importante conversar com seu médico.

### **Advertências**

Alguns pacientes tiveram reações alérgicas dentro de 2 horas, após receberem a infusão de REMICADE (infliximabe). Essas reações geralmente foram de leves a moderadas, entretanto, em raras ocasiões, elas foram graves. Os sintomas mais frequentes dessas reações foram: erupção na pele, urticária, fadiga, chiados, dificuldade de respirar e/ou pressão sanguínea baixa. Se você perceber algum desses sintomas, informe ao seu médico.

Se os sintomas ocorrerem durante a infusão, o médico poderá diminuir a velocidade de infusão ou mesmo suspendê-la até que os sintomas desapareçam e, posteriormente, recomendar o tratamento. Seu médico também poderá tratar os sintomas com outros medicamentos (paracetamol, anti-histamínicos, corticosteróides, broncodilatadores e/ou adrenalina). Na maioria

dos casos, você pode continuar recebendo REMICADE (infliximabe) mesmo se os sintomas ocorrerem. No entanto, em alguns casos, o médico poderá decidir por não indicar o REMICADE para o seu tratamento.

Há um aumento no risco de reações de hipersensibilidade se você for novamente tratado após um período de mais de 16 semanas. Assim, não se recomenda, um novo tratamento com REMICADE (infliximabe) após um período de mais de 16 semanas sem tratamento.

Reações alérgicas podem ocorrer em até 12 semanas após a infusão. Essas reações podem ser consideradas graves. Os sinais e sintomas incluem: inchaço ou dor nos músculos, erupção, febre, dor nas articulações ou mandíbula, inchaços nas mãos e face, dificuldade de engolir, coceira, dor de garganta e/ou dor de cabeça. Se você notar qualquer um desses sintomas, informe ao seu médico imediatamente.

Você poderá ter infecções mais facilmente, sendo importante que você informe ao seu médico sobre qualquer sintoma de infecção, como: febre, mal-estar generalizado, feridas e problemas dentários.

Se você tiver fístulas com pus, informe ao seu médico.

Como têm sido relatados casos de tuberculose em pacientes tratados com REMICADE (infliximabe), você deve se proteger dessa doença antes de começar o tratamento com REMICADE (infliximabe). Isto inclui uma avaliação médica completa e é muito importante que você informe ao seu médico se já teve tuberculose ou se esteve em contato com alguém que esteja com tuberculose. Você também poderá fazer um teste de pele para tuberculina e uma radiografia do tórax.

Se os sintomas de tuberculose (tosse persistente, perda de peso, desânimo e febre) ou alguma outra infecção aparecerem durante o tratamento, informe ao seu médico imediatamente.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Se você for fazer alguma cirurgia ou procedimento dentário, informe ao seu médico que está tomando REMICADE (infliximabe).

Se você tiver problemas leves de coração e está em tratamento com REMICADE (infliximabe), esses problemas devem ser cuidadosamente monitorados pelo seu médico. Se você desenvolver novos problemas ou os sintomas relacionados a problemas no coração (diminuição da respiração ou inchaço nos pés) piorarem, informe ao seu médico imediatamente.

Em raras ocasiões, você pode desenvolver sinais e sintomas de uma doença chamada lúpus (erupção persistente, febre, dor nas articulações e cansaço). Se qualquer um desses sintomas ocorrer, informe ao seu médico.

### *Gravidez*

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

Se você estiver em tratamento com REMICADE (infiximabe), deve evitar engravidar utilizando métodos contraceptivos adequados durante o seu tratamento e por até seis meses após a última infusão do produto.

### *Amamentação*

Não se sabe se REMICADE (infiximabe) é excretado no leite humano. Se você tomar REMICADE (infiximabe) e estiver amamentando, seu médico deve decidir ou não pela continuação da amamentação. Se você for amamentar, deve estar há, pelo menos, seis meses sem tratamento com REMICADE (infiximabe).

### *Crianças*

A eficácia e a segurança de Remicade (infiximabe) em crianças de 0 – 17 anos com artrite reumatóide juvenil ou doença de Crohn não estão estabelecidas. Não foram observadas diferenças na farmacocinética com dose única entre os pacientes adultos e pediátricos com doença de Crohn.

### *Idosos*

Não foram observadas diferenças importantes na farmacocinética de REMICADE (infiximabe) em pacientes idosos (65 a 80 anos) com artrite reumatóide. A farmacocinética de REMICADE (infiximabe) não foi estabelecida em pacientes idosos com doença de Crohn. Não foram realizados estudos em pacientes com doença no rim ou no fígado.

### *Vacinas*

Não se recomenda o uso concomitante de vacinas com REMICADE (infiximabe).

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

### **Precauções**

REMICADE (infiximabe) tem pouca probabilidade de afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. No entanto, você deve evitar essas atividades se, após receber REMICADE (infiximabe), estiver sentindo cansaço ou mal-estar.

### **Interações medicamentosas**

Em geral, pacientes com artrite reumatóide, doença de Crohn, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e psoríase já estão em tratamento com vários outros medicamentos. Esses medicamentos podem causar eventos adversos.

Informe ao seu médico se você estiver tomando ou tenha tomado recentemente qualquer medicamento, inclusive aqueles isentos de prescrição.

Se você observar algum novo efeito adverso ou novos sintomas, informe ao seu médico.

**Este medicamento é contra-indicado para crianças.**

**Informe o seu médico sobre o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao seu médico se você estiver fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

## **COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **Aspecto físico**

REMICADE (infiximabe) pó liofilizado se apresenta como sólido branco, sem nenhuma evidência de liquefação e livre de partículas estranhas. Após a reconstituição, a solução é de incolor a amarelada e opalescente. A solução pode desenvolver algumas partículas translúcidas finas porque o infiximabe é uma proteína. Não use se houver partículas opacas, alteração de cor ou presença de outras partículas estranhas.

### **Características organolépticas**

REMICADE (infiximabe) não apresenta características organolépticas específicas.

### **Dosagem**

REMICADE (infiximabe) se destina ao uso intravenoso em adultos.

REMICADE (infiximabe) deve ser administrado na veia, geralmente no braço, por um período de 2 horas sob a supervisão de médicos e equipe especializada e você deverá ficar sob observação durante a infusão e por, pelo menos, 1 hora após receber REMICADE (infiximabe).

Dependendo da sua doença e resposta ao tratamento, seu médico decidirá sobre a melhor dose e intervalo de dose para o seu caso. O tratamento pode incluir doses adicionais nas semanas 2 e 6, após a primeira dose, e o médico indicará se será necessário continuar o tratamento por um período maior. A dose de infiximabe a ser administrada em você depende do seu peso corpóreo. Seu médico indicará quais os outros medicamentos que você poderá continuar tomando enquanto estiver em tratamento com REMICADE (infiximabe).

#### *Artrite reumatóide*

Infusões intravenosas de 3 mg/kg, por um período mínimo de 2 horas, nas semanas 0, 2 e 6 e, a partir daí, a cada 8 semanas. REMICADE (infiximabe) deve ser administrado em combinação com o metotrexato.

#### *Espondilite anquilosante*

Infusões intravenosas de 5 mg/kg, por um período mínimo de 2 horas, nas semanas 0, 2 e 6, e, a partir de então, em intervalos de até 8 semanas.

*Artrite psoriásica*

Infusões intravenosas de 5 mg/kg, por um período mínimo de 2 horas, nas semanas 0, 2 e 6 e, a partir daí, em intervalos de 8 semanas.

*Psoríase*

Infusões intravenosas de 5 mg/kg, por um período mínimo de 2 horas, nas semanas 0, 2 e 6 e, a partir daí, em intervalos de 8 semanas.

*Doença de Crohn moderada a grave*

Para um controle ótimo dos sintomas a longo prazo, infusões intravenosas de 5 mg/kg, por um período mínimo de 2 horas, nas semanas 0, 2 e 6 e, a partir daí, em intervalos de 8 semanas.

Alternativamente, infusão intravenosa de 5 mg/kg, inicialmente por um período mínimo de 2 horas, seguida por infusões repetidas de 5 mg/kg quando houver recorrência dos sinais e sintomas; entretanto, existem dados limitados em relação a intervalos de dose superiores a 16 semanas.

*Doença de Crohn fistulizante*

Infusões intravenosas de 5 mg/kg, por um período mínimo de 2 horas, nas semanas 0, 2 e 6. Se o paciente não responder após essas três doses, não se deve instituir tratamento adicional com infliximabe.

As estratégias para o tratamento continuado são:

- infusões adicionais de 5 mg/kg a cada 8 semanas ou
- readministração, se reaparecerem sinais e sintomas da doença após infusões de 5 mg/kg a cada 8 semanas (veja abaixo 'Readministração' e Advertências).

Na doença de Crohn, a experiência com readministração em caso de reaparecimento de sinais e sintomas da doença é limitada e não há dados comparativos a respeito do benefício/risco das estratégias alternativas para o tratamento continuado.

*Colite ou retocolite ulcerativa*

Infusões intravenosas de 5 mg/kg, por um período mínimo de 2 horas, nas semanas 0, 2 e 6 e, a partir daí, em intervalos de 8 semanas.

Na artrite reumatóide, doença de Crohn e colite ou retocolite ulcerativa, a dose pode ser aumentada, a critério médico, para até 10 mg/kg, se necessário.

*Readministração para doença de Crohn e artrite reumatóide*

Se os sinais e sintomas da doença reaparecerem, REMICADE (infliximabe) pode ser readministrado dentro de até 16 semanas após a última infusão. Em um estudo, 10 pacientes com doença de Crohn manifestaram reações de hipersensibilidade tardia com a readministração de infliximabe após intervalo sem droga de 2 a 4 anos. O risco de hipersensibilidade tardia depois da readministração, em um intervalo sem droga de 16 semanas a 2 anos, não é conhecido. Portanto, depois de um intervalo de 16 semanas, não se pode recomendar a readministração.

*Readministração para colite ou retocolite ulcerativa*

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

*Readministração para espondilite anquilosante*

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

*Readministração para artrite psoriásica*

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

*Readministração para psoríase*

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

**ATENÇÃO: O FRASCO, A AMPOLA E OS MATERIAIS PARA INJEÇÃO DEVEM SER DESCARTADOS, APÓS O USO. COLOQUE AS SERINGAS E AS AGULHAS DE MODO SEGURO EM UM RECIPIENTE ADEQUADO.**

No caso de esquecimento de alguma dose, consulte seu médico.

**Como usar***Preparação e administração:*

1. Calcule a dose e o número de frascos necessários de REMICADE (infiximabe). Cada frasco contém 100 mg de infiximabe. Calcule o volume total necessário de solução de REMICADE reconstituída.
2. Reconstitua cada frasco de REMICADE (infiximabe) com 10 mL de água para injeção, usando uma seringa equipada com agulha de calibre 21 (0,8 mm) ou menor. Cada mL de solução reconstituída contém 10 mg de infiximabe. Retire o revestimento da tampa do frasco e limpe com álcool a 70%. Introduza a agulha da seringa no frasco através do centro da rolha de borracha e direcione o jato de água para injeção para a parede de vidro do frasco. Não use o frasco se não houver vácuo. Mexa suavemente a solução, rodando o frasco para dissolver o pó liofilizado. Evite agitação vigorosa ou prolongada. **NÃO AGITE.** É comum a formação de espuma na solução reconstituída. Deixe que a solução reconstituída permaneça em repouso por 5 minutos. Verifique se a solução é de incolor a amarelada e opalescente. A solução pode desenvolver algumas partículas translúcidas finas, porque infiximabe é uma proteína. Não administre se houver partículas opacas, alteração de cor ou presença de outras partículas estranhas.
3. Dilua o volume total da dose da solução reconstituída de REMICADE (infiximabe) em 250 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v para infusão. Isso pode ser realizado se retirando da bolsa ou do frasco um volume da solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v igual ao volume de REMICADE (infiximabe) reconstituído a ser introduzido. Introduza lentamente o volume total da solução de REMICADE (infiximabe) reconstituída no frasco ou na bolsa de 250 mL para a infusão. Misture suavemente.
4. Administre a solução para infusão em período não inferior a 2 horas (não mais que 2 mL/min). Use um equipo de infusão com filtro interno, estéril, não-pirogênico, com baixa ligação a proteínas (poro de tamanho 1,2 micrômetro ou menos). Como não há presença de conservantes, recomenda-se que a administração da solução para infusão seja iniciada assim que possível em até 3 horas após a reconstituição e diluição. A reconstituição e a diluição devem ser realizadas em condições assépticas. A solução de infusão de REMICADE



(infiximabe) poderá ser utilizada dentro de 24 horas, se armazenada entre 2°C e 8°C. Não estoque sobras da solução de infusão parcialmente utilizadas para uso posterior.

5. Não foram conduzidos estudos de compatibilidade física ou bioquímica para avaliar a co-administração de REMICADE (infiximabe) com outros agentes. Não infunda REMICADE (infiximabe) concomitantemente no mesmo equipo com outros agentes.

6. Verifique visualmente os produtos parenterais, procurando partículas ou alteração de cor antes da administração. Não use se houver partículas opacas, alteração de cor ou partículas estranhas visíveis.

7. Despreze a parte não utilizada da solução.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

## **QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**

Junto com os efeitos necessários para seu tratamento, os medicamentos podem causar efeitos não desejados. Apesar de nem todos esses efeitos colaterais ocorrerem, você deve procurar atendimento médico caso algum deles ocorra.

Assim como outros medicamentos, REMICADE (infiximabe) pode causar efeitos adversos. A maioria desses efeitos é de intensidade leve a moderada. No entanto, alguns podem ser graves e podem necessitar de tratamento. Os efeitos adversos podem aparecer até 6 meses após a última infusão.

Informe imediatamente ao seu médico se notar algum dos seguintes sintomas:

- dor ou inchaço no peito, músculo, articulações e mandíbula;
- inchaço de mãos, pés, tornozelos, face, lábios, boca ou garganta que possam dificultar o ato de engolir ou a respiração;
- urticária ou outros sinais de reação alérgica;
- febre;
- erupção;
- coceira;
- diminuição da respiração ao praticar exercícios ou ao se deitar ou inchaço nos pés;
- rubor.

Informe ao seu médico assim que possível se você notar os seguintes sintomas:

- sinais de infecção;
- dificuldade de respirar e tosse não produtiva;
- problemas para urinar;

- mudanças no modo como seu coração bate, por exemplo, se ele bater mais rápido;
- delírio;
- cansaço;
- rouquidão;
- tosse;
- dor de cabeça;
- zumbido;
- entorpecimento;
- visão dupla ou outros problemas nos olhos; e
- fraqueza nos braços e pernas.

Os sintomas descritos acima podem ser sinais dos efeitos adversos citados abaixo que têm sido observados com REMICADE (infiximabe):

Comuns: infecção viral (por exemplo, influenza, herpes), reações alérgicas, dor de cabeça, vertigem/tontura, rubor, infecções respiratórias (bronquite, pneumonia), dispnéia, sinusite, enjôos, diarreia, dor abdominal, dispepsia, erupção cutânea, prurido, urticária, aumento da sudorese, pele seca, cansaço, dor torácica, reações relacionadas à infusão e febre.

Incomuns: abscesso, celulite, monilíase, sepse, infecção bacteriana, tuberculose, infecção fúngica, doenças auto-imunes (lúpus, lúpus eritematoso sistêmico), reação alérgica do trato respiratório, reações anafiláticas, anemia, leucopenia, linfadenopatia, linfocitose, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia, depressão, confusão, agitação, amnésia, apatia (desânimo), nervosismo, sonolência, insônia, exacerbação da doença desmielinizante sugestiva de esclerose múltipla, conjuntivite, endoftalmite, ceratoconjuntivite, edema periorbital, equimoses, hematoma, hipertensão, hipotensão, síncope, petéquias, tromboflebite, bradicardia, palpitação, vasoespasma, cianose, isquemia periférica, arritmia, piora da insuficiência cardíaca, epistaxe, broncoespasmo, pleuris, edema pulmonar, constipação, refluxo gastroesofágico, queilite, diverticulite, colecistite, função hepática alterada, dermatite fúngica, onicomicose, eczema, seborréia, erupção bolhosa, furunculose, hiperqueratose, rosácea, verruga, pigmentação/coloração, mialgia, artralgia, dor nas costas, infecção do trato urinário, pielonefrite, vaginite, edema, dor, calafrios/tremores, reações no local da injeção, auto-anticorpos e anormalidade do fator complemento.

Raros: meningite, insuficiência circulatória, taquicardia (batimentos do coração acelerados), derrame pleural, perfuração intestinal, estenose intestinal, hemorragia gastrointestinal, hepatite e lesão granulomatosa.

Seu médico também pode solicitar exames para avaliar o funcionamento do fígado e a contagem dos elementos do sangue.

Se você notar qualquer efeito adverso, que não esteja mencionado nessa bula, informe ao seu médico.

**Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Nesse caso, informe ao seu médico.**

## **O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?**

Em caso de superdose, recomenda-se que os pacientes sejam acompanhados em relação a sinais e sintomas de reações ou efeitos adversos e que seja instituído tratamento sintomático apropriado imediatamente.

## **ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Conservar sob refrigeração, em temperatura entre 2°C e 8°C. Não congelar.

Quando a reconstituição e a diluição são realizadas em condições assépticas, a solução de infusão de REMICADE pode ser mantida em temperatura entre 2°C e 8°C por até 24 horas.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino que se liga com alta afinidade a formas solúveis e transmembranais do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), mas não à linfotóxina  $\alpha$  (TNF $\beta$ ). O infliximabe inibe a atividade funcional do TNF $\alpha$  em vários tipos de bioensaios *in vitro*. O infliximabe previne o surgimento de doenças em camundongos transgênicos, que desenvolvem poliartrite, resultante de expressão constitutiva do TNF $\alpha$  humano e, quando administrado após o início da doença, promove a cura de articulações com erosão. *In vivo*, o infliximabe forma rapidamente complexos estáveis com o TNF $\alpha$  humano, um processo paralelo à perda de bioatividade do TNF $\alpha$ .

*Toxicologia pré-clínica:* Infliximabe não produziu anticorpos com TNF $\alpha$  em espécies que não humanos ou chimpanzés. Contudo, dados de segurança pré-clínicos convencionais com infliximabe são limitados. Em estudos de toxicidade reprodutiva, conduzidos em camundongos, utilizando anticorpos análogos que, seletivamente, inibem a atividade funcional do TNF $\alpha$  do camundongo, não houve indicação de prejuízo da função reprodutiva, toxicidade materna, embriotoxicidade ou teratogenicidade. Estudos de longa duração não foram efetuados para avaliar o potencial carcinogênico de infliximabe. Estudos de tumorigenicidade em camundongos deficientes de TNF $\alpha$  não demonstraram aumento nos tumores, quando avaliados com indicadores de tumor e/ou promotores.

*Propriedades Farmacodinâmicas:* A avaliação histológica de biópsias de cólon obtida antes e 4 semanas após a administração de REMICADE (infliximabe) revelou redução substancial do TNF $\alpha$  detectável. O tratamento de pacientes com a doença de Crohn com REMICADE (infliximabe) também foi associado com redução substancial do marcador inflamatório sérico comumente elevado à proteína C reativa (PCR). O número total de leucócitos no sangue periférico foi muito pouco afetado em pacientes tratados com REMICADE (infliximabe), embora alterações em linfócitos, monócitos e neutrófilos refletissem desvios dentro de intervalos normais. Células mononucleares de sangue periférico (PBMCs - *peripheral blood mononuclear*

*cells*) de pacientes tratados com REMICADE (infiximabe) não apresentaram diminuição das respostas proliferativas a estímulos em comparação com pacientes não-tratados. Não foram observadas alterações substanciais na produção de citocinas pelas PBMCs estimuladas, depois do tratamento com REMICADE (infiximabe). A análise de células mononucleares da lâmina própria obtida por biópsia da mucosa intestinal mostrou que o tratamento com REMICADE (infiximabe) provoca redução do número de células capazes de expressar o TNF $\alpha$  e a interferona gama. Estudos histológicos adicionais forneceram evidência de que o tratamento com REMICADE (infiximabe) reduz a infiltração de células inflamatórias em áreas afetadas do intestino e a presença de marcadores inflamatórios nesses sítios.

Foram encontradas concentrações elevadas de TNF $\alpha$  nas articulações de pacientes com artrite reumatóide, que se correlacionam com atividade elevada da doença. Foram encontrados aumentos nas concentrações de TNF $\alpha$  nos tecidos/fluidos articulares e em lesões psoriásicas de pele nos pacientes com artrite psoriásica. Na artrite reumatóide, o tratamento com REMICADE reduz a infiltração de células inflamatórias em áreas inflamadas da articulação, bem como a expressão de moléculas mediadoras da adesão celular, a quimiotaxia e a degradação tecidual. Depois do tratamento com REMICADE (infiximabe), os pacientes apresentaram níveis reduzidos de interleucina 6 (IL-6) sérica e proteína C reativa em comparação ao período basal. Os linfócitos do sangue periférico não apresentaram redução significativa em número ou em respostas proliferativas à estimulação mitogênica *in vitro*, quando comparados a células de pacientes não-tratados. Nos pacientes com psoríase, o tratamento com infiximabe resultou na diminuição da inflamação epidérmica e normalização da diferenciação queratinocítica na placa psoriásica.

*Propriedades Farmacocinéticas:* Infusões intravenosas únicas de 1, 3, 5, 10 ou 20 mg/kg de REMICADE (infiximabe) promoveram aumentos proporcionais à dose na concentração sérica máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) e na área sob a curva de concentração *versus* tempo (AUC). O volume de distribuição em estado de equilíbrio ( $V_d$  médio de 3 a 4,1 litros) não foi dependente da dose administrada e indica que REMICADE (infiximabe) é distribuído predominantemente no compartimento vascular. Não foi observada dependência da farmacocinética em relação ao tempo. As vias de eliminação para REMICADE (infiximabe) não foram caracterizadas. Não foram observadas diferenças importantes na depuração ou no volume de distribuição em subgrupos de pacientes distribuídos por idade, peso e função hepática ou renal. Não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos entre pacientes pediátricos e adultos com doença de Crohn.

Em doses únicas de 3, 5 e 10mg/kg, os valores farmacocinéticos médios para a  $C_{m\acute{a}x}$  foram de 77, 118 e 277  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente. A mediana da meia-vida nessas doses variou de 8 a 9,5 dias. Na maioria dos pacientes, o infiximabe foi detectado no soro durante, pelo menos, 8 semanas após uma única infusão. Um pequeno acúmulo de infiximabe foi observado no soro após a segunda dose do esquema habitual de 3 doses, e não houve acúmulo clinicamente relevante posteriormente. Na maioria dos pacientes com doença de Crohn fistulizante, o infiximabe foi detectado no soro por 12 semanas (variação de 4 a 28 semanas) após a administração do esquema de dose.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

### *Artrite Reumatóide*

A segurança e a eficácia de REMICADE (infiximabe) foram avaliadas em dois estudos clínicos piloto, duplo-cegos, randomizados, multicêntricos: ATTRACT (Estudo Clínico Anti-TNF em Artrite Reumatóide com Terapia Concomitante) e ASPIRE (Estudo com Controle Ativo de Pacientes que Receberam Infiximabe para o tratamento de Artrite Reumatóide de Início Recente). Foi permitido o uso concomitante de doses estáveis de ácido fólico, corticosteróides orais ( $\leq 10$  mg/dia) e/ou drogas antiinflamatórias não-esteroidais.

Os *endpoints* primários foram: redução de sinais e sintomas conforme avaliação pelos critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) (ACR 20 para ATTRACT, referência ACR-N na semana 54 para ASPIRE); a prevenção de lesão estrutural; e a melhora na função física. Uma redução de sinais e sintomas foi definida como uma melhora de, pelo menos, 20% (ACR 20) em um número de articulações dolorosas e edemaciadas e em 3 dos 5 critérios seguintes:

avaliação global do avaliador, avaliação global do paciente, medida funcional/incapacidade, escala de analogia visual de dor e velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa. O ACR-N usa os mesmos critérios que o ACR 20, calculando-se a menor melhora percentual em número de articulações edemaciadas, o número de articulações dolorosas e a mediana dos 5 componentes restantes da resposta ACR. A lesão estrutural articular (erosões e estreitamento articular) em mãos e pés foi medida pela alteração em relação ao valor basal no escore Sharp modificado por van der Heijde total (0 a 440). O Questionamento de Avaliação de Saúde (HAQ, escala de 0 a 3) foi usado para medir a alteração média do desempenho físico dos pacientes em relação aos escores basais com o tempo até a semana 102.

O estudo clínico ATTRACT avaliou respostas em 30 semanas (redução de sinais e sintomas), 54 semanas (a prevenção da lesão estrutural) e 102 semanas (a melhora no desempenho físico) em um estudo controlado com placebo de 428 pacientes com artrite reumatóide ativa, apesar do tratamento com metotrexato. Aproximadamente 50% dos pacientes estavam em uma Classe funcional III. Os pacientes receberam placebo, 3 mg/kg ou 10 mg/kg de REMICADE (infiximabe) nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada 4 ou 8 semanas a partir daí. Todos os pacientes estavam recebendo doses estáveis de metotrexato (mediana de 15 mg/sem) por 6 meses antes da inclusão e deveriam permanecer com doses estáveis durante todo o estudo.

Na semana 30, uma porcentagem maior de pacientes, em todos os grupos tratados com REMICADE (infiximabe), apresentou uma redução significativa de sinais e sintomas em comparação com metotrexato apenas (tabela I). Essa resposta foi observada a partir de 2 semanas e foi mantida durante as 192 semanas de tratamento ( $p < 0,001$ ). Foi observada uma melhora no número de articulações edemaciadas e dolorosas, na avaliação de dor pelo paciente, na avaliação global do paciente e do avaliador sobre a doença, na rigidez matinal, na fadiga e PCR em todos os grupos de REMICADE (infiximabe) ( $p < 0,05$ ). Graus maiores de resposta clínica (ACR 50 e ACR 70) foram observados em todos os grupos de REMICADE em 30, 54 e 102 semanas em comparação com o controle.

A prevenção da lesão estrutural articular (erosões e estreitamento de espaço articular) foi observada em todos os grupos de REMICADE (infiximabe) em 54 semanas (tabela I), que foi observada a partir de 30 semanas e mantida até 102 semanas ( $p < 0,001$ ). Na população em estudo, 53% de todos os pacientes de REMICADE (infiximabe), em comparação com 20% dos pacientes do grupo controle, não tinham apresentado nenhuma piora definida como alteração  $\leq 0$  em relação ao valor basal no escore total de Sharp modificado por van der Heijde, na semana 54. Resultados semelhantes foram obtidos para os escores individuais (erosão e estreitamento de espaço articular). Além disso, foi também observada uma melhora maior em desempenho físico (HAQ) em 102 semanas, nos grupos tratados com REMICADE (infiximabe), em comparação com os controles (tabela I) a partir de 54 semanas ( $p < 0,001$ ).

## Tabela I

### Efeitos sobre ACR 20%, Lesão Articular Estrutural e Desempenho Físico

	Placebo <sup>a</sup> (n= 88)	Infiximabe <sup>a</sup>				Todos Infiximabe (n= 340)
		3 mg/kg cd 8 sem (n= 86)	3 mg/kg cd 4 sem (n= 86)	10 mg/kg cd 8 sem (n= 87)	10 mg/kg cd 4 sem (n= 81)	
<b>ACR 20 na semana 30</b>						
Pacientes avaliados	88	86	86	87	81	340
Pacientes com resposta (%) <sup>b</sup>	18 (20%)	43 (50%)	43 (50%)	45 (52%)	47 (58%)	178 (52%)
<b>Escore Total de Sharp modificado por van der Heijde, alteração do valor basal até a semana 54<sup>b</sup></b>						
Pacientes avaliados	64	71	71	77	66	285
Média $\pm$ DP	7,0 $\pm$ 10,3	1,3 $\pm$ 6,0	1,6 $\pm$ 8,5	0,2 $\pm$ 3,6	-0,7 $\pm$ 3,8	0,6 $\pm$ 5,9

Mediana	4,0	0,5	0,1	0,5	-0,5	0,0
Intervalo interquartil	(0,5, 9,9)	(-1,5, 3,0)	(-2,5, 3,0)	(-1,5, 2,0)	(-3,0, 1,5)	(-1,8, 2,0)
Pacientes sem deterioração (%) <sup>b</sup>	13 (20%)	34 (48%)	35 (49%)	37 (48%)	44 (67%)	150 (53%)

Alteração em HAQ do valor basal com o tempo até a semana 102<sup>b,c</sup>

Pacientes avaliados	88	86	85	87	81	339
Média +DP	0,3±0,4	0,4±0,3	0,5±0,4	0,5±0,5	0,4±0,4	0,5±0,4
Mediana	0,1	0,3	0,3	0,4	0,3	0,4
Intervalo interquartil	(0,0, 0,4)	(0,1, 0,6)	(0,1, 0,7)	(0,2, 0,9)	(0,1, 0,5)	(0,1, 0,7)

<sup>a</sup> todos os pacientes (placebo e infliximabe) receberam metotrexato e folato concomitantes com alguns recebendo corticosteróides e/ou antiinflamatórios não-esteroidais.

<sup>b</sup> p <0,001, para cada grupo de tratamento infliximabe vs. Controle.

<sup>c</sup> HAQ= *Health Assesment Questionnaire* – Questionário de Avaliação de Saúde – índice de incapacidade; valores maiores indicam menor incapacidade.

O estudo clínico ASPIRE avaliou respostas em 54 semanas em 1.004 pacientes com artrite reumatóide ativa inicial (≤3 anos de duração da doença) sem tratamento prévio com metotrexato. Os pacientes randomizados tinham uma idade mediana de 51 anos com duração mediana de doença de 0,6 ano e um número mediano de articulações edemaciadas e dolorosas de 19 e 31, respectivamente. Todos os pacientes receberam metotrexato (otimizado para 20 mg/semana na semana 8) e placebo, 3 mg/kg ou 6 mg/kg de infliximabe nas semanas 0, 2 e 6 e a cada 8 semanas a partir daí.

Depois de 54 semanas de tratamento, as duas doses de infliximabe + metotrexato resultaram em maior melhora dos sinais e sintomas, de forma estatisticamente significativa, em comparação com metotrexato apenas, de acordo com a proporção de pacientes que atingiram respostas ACR 20, 50 e 70. Nos grupos infliximabe + metotrexato, 15% dos pacientes atingiram uma resposta clínica importante vs. 8% dos pacientes tratados apenas com metotrexato (p=0,003).

No ASPIRE, mais de 90% dos pacientes apresentaram pelo menos duas radiografias para avaliação. A inibição da progressão do dano estrutural foi observada nas semanas 30 e 54 nos grupos infliximabe + metotrexato em comparação com metotrexato apenas. Infliximabe + metotrexato interromperam a progressão de doença articular em mais pacientes em comparação com metotrexato apenas, 97% vs. 86%, respectivamente. Infliximabe + metotrexato mantiveram um estado livre de erosão em uma proporção maior, de forma estatisticamente significativa, de pacientes do que o metotrexato isolado, 79% vs. 57%, respectivamente. Menos pacientes nos grupos infliximabe + metotrexato (48%) desenvolveram erosões em articulações não envolvidas em comparação com metotrexato isolado (59%).

Os dois grupos de tratamento infliximabe apresentaram uma melhora significativamente maior, de forma estatisticamente significativa, em HAQ em relação ao valor basal ponderado ao longo do tempo até a semana 54 em comparação com metotrexato apenas; 0,7 para infliximabe + metotrexato vs. 0,6 para metotrexato apenas (p ≤0,001). Não houve piora no escore resumido de componente mental SF-36.

### *Espondilite anquilosante*

O estudo clínico piloto foi um estudo duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico que avaliou infliximabe em 70 pacientes com espondilite anquilosante ativa grave. Durante a fase duplo-cega de 3 meses, os pacientes receberam 5 mg/kg de infliximabe ou placebo nas semanas 0, 2, 6 (35 pacientes em cada grupo). Começando na semana 12, os pacientes do grupo placebo foram trocados para infliximabe, e todos os pacientes subsequentemente receberam 5 mg/kg de infliximabe a cada 6 semanas até a semana 54. Os resultados desse estudo foram semelhantes aos observados em 8 estudos adicionais, iniciados por investigadores, incluindo 169 pacientes com espondilite anquilosante ativa.

O tratamento com infliximabe resultou em melhora de sinais e sintomas, conforme avaliação pelo *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) – Índice Bath de Atividade de Doença Espondilite Anquilosante, em que 57% dos pacientes tratados com infliximabe atingiram uma redução de, pelo menos, 50% do escore BASDAI em relação ao valor basal em comparação com 9% dos pacientes do grupo placebo ( $p < 0,01$ ). A melhora foi observada a partir da semana 2 e foi mantida até a semana 54.

O desempenho físico foi avaliado usando o *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) e o SF-36 em comparação com os pacientes do grupo placebo. Os pacientes tratados com infliximabe apresentaram melhora significativamente maior na semana 12 em BASFI e no escore resumido do componente físico do SF-36. Essas melhoras foram mantidas até a semana 54.

### *Artrite psoriásica*

Foram estudadas a eficácia e a segurança em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo que avaliou infliximabe em 104 pacientes com artrite psoriásica poliarticular. Durante a fase duplo-cega de 16 semanas, os pacientes receberam 5 mg/kg de infliximabe ou placebo nas semanas 0, 2, 6 e 14 (52 pacientes em cada grupo). Começando na semana 16, os pacientes do grupo placebo foram trocados para infliximabe e todos os pacientes subsequentemente receberam 5 mg/kg de infliximabe a cada 8 semanas até a semana 46.

O tratamento com infliximabe resultou em melhora de sinais e sintomas, conforme avaliação pelos critérios do ACR, sendo que 65% dos pacientes tratados com infliximabe atingiram ACR 20 na semana 16, em comparação com 10% dos pacientes tratados com placebo ( $p < 0,01$ ). A resposta foi semelhante, independente do uso concomitante de metotrexato. Foi observada melhora (ACR 20 e 50) a partir da semana 2, que foi mantida até a semana 50 (ACR 20, 50 e 70). Na semana 16, o grupo de tratamento infliximabe apresentava um DAS28 (Escore de Atividade de Doença) médio de 3,0 (um DAS28  $< 3,2$  é considerado indicativo de baixa atividade de doença), enquanto não se observou nenhuma alteração no grupo de tratamento com placebo ( $p < 0,01$ ). No final da semana 50, os dois grupos de indivíduos apresentavam escores DAS28 semelhantes, indicando que os indivíduos tratados com infliximabe mantiveram o escore DAS28 ao longo do tempo, enquanto os tratados com placebo apresentaram uma redução de DAS28, apenas depois do cruzamento para o tratamento com infliximabe. O total dos que responderam em DAS28 foi de 88,5% no grupo infliximabe na semana 16 em comparação com 25% no grupo placebo ( $p < 0,01$ ). Os Critérios de Resposta de Artrite Psoriásica (PsARC) apresentaram rápida melhora. Na semana 2, 56% dos pacientes no grupo infliximabe apresentaram melhora *versus* 17% dos indivíduos no grupo placebo ( $p < 0,01$ ). Os resultados da semana 16 apresentaram uma resposta de 75% em indivíduos tratados com infliximabe em comparação com 21% nos indivíduos do grupo placebo ( $p < 0,01$ ). Reduções em parâmetros de atividade periférica características de artrite psoriásica (como número de articulações edemaciadas, número de articulações dolorosas / doloridas, dactilite e presença de entesopatia) foram observadas nos pacientes tratados com infliximabe. Em um subgrupo de pacientes com valor basal de PASI (*Psoriasis Area and Severity Index* – Índice de Área e Gravidade de Psoríase)  $\geq 2,5$ , foi atingida melhora acentuada de PASI na semana 16, com 68% (15/22) dos pacientes tratados com infliximabe, apresentando melhora de pelo menos 75% em relação ao valor basal vs. 0% (0/16) dos pacientes tratados com placebo; a melhora foi mantida até a semana 50. Pacientes tratados com infliximabe apresentaram melhora de desempenho físico de acordo com avaliação por HAQ (alteração média desde o período basal até a semana 16 de 0,6 vs. 0 para pacientes tratados com placebo). A melhora foi mantida até a semana 50.

### *Psoríase*

A eficácia de infliximabe foi avaliada em dois estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos: SPIRIT e EXPRESS. Os pacientes dos dois estudos apresentavam psoríase em placas (Área de Superfície Corporal [ASC]  $\geq 10\%$  e Índice de Área e Gravidade de Psoríase [PASI]  $\geq 12$ ). O *endpoint* primário nos dois estudos foi a porcentagem de pacientes que atingiram melhora  $\geq 75\%$  de PASI na semana 10 em relação ao valor basal. Os que apresentaram resposta acentuada foram identificados como pacientes que atingiram melhora de PASI  $\geq 90\%$  em relação ao valor basal.

O SPIRIT avaliou a eficácia da terapia de indução com infliximabe em 249 pacientes com psoríase em placa que tinham recebido anteriormente PUVA ou terapia sistêmica. Os pacientes receberam 3 ou 5 mg/kg de infliximabe ou infusões de placebo nas semanas 0, 2 e 6. Os pacientes com escore de PGA  $\geq 3$  foram candidatos para receber uma infusão adicional do mesmo tratamento na semana 26.

A proporção de pacientes com melhora de PASI  $\geq 75\%$  em relação ao valor basal (PASI 75) na semana 10 foi de 71,7% no grupo com 3 mg/kg de infliximabe, 87,9% no grupo com 5 mg/kg de infliximabe e 5,9% no grupo placebo ( $p < 0,001$  para cada grupo infliximabe *versus* placebo comparativo). Na semana 10, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com infliximabe (3 mg/kg: 45,5%; 5 mg/kg: 57,6%) atingiu uma resposta acentuada (melhora  $\geq 90\%$  do PASI em relação ao valor basal) em comparação com os pacientes tratados com placebo (2,0%). No grupo 3 mg/kg, 60,6% dos pacientes mantiveram a resposta até a semana 14 e 75,3% dos pacientes no grupo 5 mg/kg mantiveram a resposta até a semana 18. Na semana 26, vinte semanas depois da última dose de indução, 30% dos pacientes no grupo 5 mg/kg e 13,8% dos pacientes no grupo 3 mg/kg estavam no grupo de resposta PASI 75, sugerindo a necessidade de uma terapia de manutenção.

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada com o DLQI. O DLQI basal mediano foi de 12. A alteração mediana na semana 10 em relação ao valor basal de DLQI foi -8,0 e -10,0 para os grupos infliximabe 3 mg/kg e 5 mg/kg, respectivamente, em comparação com 0,0 no grupo placebo ( $p < 0,001$  para todos com infliximabe *versus* placebo comparativo), demonstrando uma melhora substancial na qualidade de vida para pacientes que receberam terapia com infliximabe.

O EXPRESS avaliou a eficácia da terapia de indução e manutenção com infliximabe em 378 pacientes com psoríase em placa que eram candidatos a fototerapia ou terapia sistêmica. Os pacientes receberam 5 mg/kg de infliximabe ou infusões de placebo nas semanas 0, 2 e 6 seguidas por terapia de manutenção a cada 8 semanas até a semana 22 no grupo placebo e até a semana 46 no grupo infliximabe. Na semana 24, o grupo placebo cruzou para terapia de indução com infliximabe (5 mg/kg) seguida por terapia de manutenção com infliximabe (5 mg/kg).

No EXPRESS, a ASC basal mediana foi de 29%, o escore PASI basal mediano foi de 21,1 e a maioria dos pacientes (89,9%) apresentava um escore de PGA moderado, acentuado ou grave. Uma porcentagem de 71,4% dos pacientes tinha recebido terapia prévia com PUVA, metotrexato, ciclosporina ou acitretina. Na semana 10, 80,4% do grupo infliximabe atingiram resposta PASI 75 em comparação com uma porcentagem de 2,6% no grupo placebo ( $p < 0,001$ ). O tempo mediano até atingir PASI 75 ficou entre 2 e 6 semanas. A melhora de PASI foi constante entre os subgrupos, definidos por demografia basal, características clínicas da doença e histórico de medicação para psoríase. Respostas acentuadas (PASI 90) na semana 10 foram atingidas por 57,1% do grupo infliximabe em comparação com 1,3% no grupo placebo ( $p < 0,001$ ). A resposta foi mantida até a semana 24, período controlado com placebo. As porcentagens de resposta PASI até a semana 50 são apresentadas na Tabela 2.

**TABELA 2**  
RESUMO DE RESPOSTA PASI ATÉ A SEMANA 50 POR VISITA  
EXPRESS

	Placebo	Infliximabe 5 mg/kg (na sem 24)	Infliximabe 5 mg/kg	Valor de p
<b>Semana 2</b>				
N		77	298	
<input type="checkbox"/> 90% melhora		0 (0,0%)	3 (1,0%)	
<input type="checkbox"/> 75% melhora		0 (0,0%)	16 (5,4%)	
<input type="checkbox"/> 50% melhora		3 (3,9%)	106 (35,6%)	
<b>Semana 6</b>				
N		77	295	
<input type="checkbox"/> 90% melhora		1 (1,3%)	94 (31,9%)	



**TABELA 2**  
RESUMO DE RESPOSTA PASI ATÉ A SEMANA 50 POR VISITA EXPRESS

<input type="checkbox"/> 75% melhora	4 (5,2%)	184 (62,4%)	
<input type="checkbox"/> 50% melhora	6 (7,8%)	264 (89,5%)	
<b>Semana 10</b>			
<b>N</b>	<b>77</b>	<b>301</b>	
<input type="checkbox"/> 90% melhora	1 (1,3%)	172 (57,1%)	<0,001
<input type="checkbox"/> 75% melhora	2 (2,6%)	242 (80,4%)	<0,001
<input type="checkbox"/> 50% melhora	6 (7,8%)	274 (91,0%)	
<b>Semana 24</b>			
<b>N</b>	<b>77</b>	<b>276</b>	
<input type="checkbox"/> 90% melhora	1 (1,3%)	161 (58,3%)	<0,001
<input type="checkbox"/> 75% melhora	3 (3,9%)	227 (82,2%)	<0,001
<input type="checkbox"/> 50% melhora	5 (6,5%)	248 (89,9%)	
<b>Semana 50</b>			
<b>N</b>	<b>68</b>	<b>281</b>	
<input type="checkbox"/> 90% melhora	34 (50,0%)	127 (45,2%)	
<input type="checkbox"/> 75% melhora	52 (76,5%)	170 (60,5%)	
<input type="checkbox"/> 50% melhora	61 (89,7%)	193 (68,7%)	

Na semana 10, 82,9% dos pacientes do grupo infliximabe atingiram escore de PGA de mínimo ou ausente em comparação com 3,9% dos pacientes do grupo placebo (p <0,001). Os escores de PGA nas semanas 6, 10, 24 e 50 são apresentados na Tabela 3.

**TABELA 3**  
RESUMO DE ESCORES DE PGA ATÉ A SEMANA 50 POR VISITA EXPRESS

	Placebo	Infliximabe	Valor de p
	(na Semana 24)	5 mg/kg	
<b>Semana 2</b>			
<b>N</b>	<b>77</b>	<b>298</b>	
PGA ausente (0) ou mínimo (1)	3 (3,9%)	59 (19,8%)	
PGA ausente (0), mínimo (1) ou leve (2)	9 (11,7%)	208 (69,8%)	
<b>Semana 6</b>			
<b>N</b>	<b>77</b>	<b>295</b>	
PGA ausente (0) ou mínimo (1)	2 (2,6%)	205 (69,5%)	
PGA ausente (0), mínimo (1) ou leve (2)	16 (20,8%)	272 (92,2%)	
<b>Semana 10</b>			
<b>N</b>	<b>77</b>	<b>292</b>	
PGA ausente (0) ou mínimo (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%)	<0,001
PGA ausente (0), mínimo (1) ou leve (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%)	<0,001
<b>Semana 24</b>			
<b>N</b>	<b>77</b>	<b>276</b>	
PGA ausente (0) ou mínimo (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%)	<0,001
PGA ausente (0), mínimo (1) ou leve (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%)	<0,001
<b>Semana 50</b>			
<b>N</b>	<b>68</b>	<b>281</b>	
PGA ausente (0) ou mínimo (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)	
PGA ausente (0), mínimo (1) ou leve (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)	

O valor basal mediano de DLQI foi de 12,5. Os valores basais médios foram de 45,6 para componente físico de SF-36 e 45,7 para o componente mental. A qualidade de vida melhorou significativamente em comparação com placebo nas semanas 10 e 24, quando avaliada por DLQI e SF-36.

O escore basal mediano de NAPSI para psoríase ungueal foi de 4, e o número mediano de unhas envolvidas com psoríase foi de 10. Os pacientes tratados com infliximabe apresentaram uma melhora evidente na psoríase ungueal, em relação ao período basal, em comparação com pacientes tratados com placebo, conforme aferição pelo escore de NAPSI e pela redução do número de unhas envolvidas.

### *Doença de Crohn*

A segurança e a eficácia de doses únicas e múltiplas de REMICADE (infliximabe) foram avaliadas em dois estudos duplo-cegos e controlados com placebo que incluíram pacientes com doença de Crohn moderada a grave (Índice de Atividade de Doença de Crohn (CDAI)  $\geq 220$   $\leq 400$ ), com uma resposta inadequada às terapias convencionais prévias. O uso concomitante de doses estáveis de terapias convencionais foi permitido e 92% dos pacientes continuaram a receber essas medicações.

No estudo clínico de dose única com 108 pacientes, 22/27 (81%) dos pacientes tratados com REMICADE (infliximabe) que receberam uma dose de 5 mg/kg atingiram uma resposta clínica (redução do CDAI em  $\geq 70$  pontos) vs. 4/25 (16%) dos pacientes tratados com placebo ( $p < 0,001$ ). Também na semana 4, 13/27 (48%) dos pacientes tratados com REMICADE (infliximabe) atingiram uma remissão clínica (CDAI  $< 150$ ) vs. 1/25 (4%) dos pacientes tratados com placebo.

No estudo clínico com doses múltiplas, 573 pacientes receberam 5 mg/kg na semana 0 e, então, foram randomizados para um dos três grupos de tratamento; o grupo de manutenção com placebo recebeu placebo nas semanas 2 e 6 e depois a cada 8 semanas; o grupo de manutenção 5 mg/kg recebeu 5 mg/kg nas semanas 2 e 6 e depois a cada 8 semanas; e o grupo de manutenção 10 mg/kg recebeu 5 mg/kg nas semanas 2 e 6 e depois 10 mg/kg a cada 8 semanas. Os pacientes em resposta na semana 2 foram randomizados e analisados separadamente daqueles que não apresentaram resposta.

Na semana 2, 58% (335/573) dos pacientes apresentavam resposta clínica (redução em CDAI  $\geq 25\%$  e  $\geq 70$  pontos). Uma proporção significativamente maior de pacientes nos grupos de manutenção 5 mg/kg e 10 mg/kg atingiu remissão clínica na semana 30 em comparação com os pacientes no grupo de manutenção com placebo. Os pacientes nos grupos de manutenção com infliximabe apresentaram um tempo significativamente maior até a perda de resposta do que os pacientes no grupo de manutenção com placebo ( $p < 0,001$ ). O tempo mediano até a perda de resposta foi de 46 semanas, no grupo de tratamento combinado de manutenção com infliximabe vs. 19 semanas no grupo de manutenção com placebo. Os pacientes, que atingiram uma resposta e subseqüentemente a perderam foram candidatos a receber infliximabe em uma dose 5 mg/kg maior do que a dose para a qual tinham sido randomizados. Oitenta e nove por cento (50/56) dos pacientes que perderam a resposta clínica com administração de manutenção de infliximabe 5 mg/kg a cada oito semanas responderam a uma infusão de 10 mg/kg de infliximabe.

Na semana 30, foi observada uma melhora significativa das medidas de qualidade de vida no IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* – Questionário de Doença Inflamatória Intestinal) e escores SF-36 ( $p > 0,001$ ) nos pacientes tratados com REMICADE (infliximabe).

Para pacientes que receberam corticosteróides no período basal, a proporção desses pacientes em remissão clínica e que não estavam recebendo corticosteróides na semana 30 foi de 31% para o grupo de manutenção 5 mg/kg e 37% para o grupo de manutenção 10 mg/kg em comparação com 11% dos pacientes no grupo de manutenção com placebo ( $p = 0,001$  para os grupos de manutenção 5 e 10 mg/kg). A dose mediana de corticosteróides (20 mg/dia) foi reduzida para 10 mg/dia no grupo de manutenção com placebo e 0 mg/dia nos grupos combinados de manutenção com infliximabe na semana 30, indicando que pelo menos 50% dos pacientes do grupo de manutenção com infliximabe conseguiram descontinuar o uso de esteróides.

Na semana 10, uma proporção significativamente maior de pacientes nos grupos de manutenção com infliximabe combinados (31%) teve cicatrização da mucosa em comparação

com os pacientes no grupo placebo (0%,  $p = 0,010$ ). Os resultados foram semelhantes na semana 54.

A segurança e a eficácia também foram avaliadas em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, incluindo 94 pacientes com doença de Crohn fistulizante com fístulas de pelo menos 3 meses de duração. Trinta e um desses pacientes foram tratados com REMICADE (infiximabe) 5 mg/kg. Aproximadamente 93% dos pacientes tinham recebido antibiótico ou terapia imunossupressora anteriormente.

Foi permitido o uso concomitante de doses estáveis de terapias convencionais e 83% dos pacientes continuaram a receber pelo menos uma dessas medicações. Os pacientes receberam três doses de placebo ou REMICADE (infiximabe) nas semanas 0, 2 e 6. Os pacientes foram acompanhados durante até 26 semanas. O *endpoint* primário foi a proporção de pacientes que apresentou uma resposta clínica definida como uma redução  $\geq 50\%$  em relação ao valor basal em número de fístulas drenadas com uma suave compressão realizada em pelo menos duas visitas consecutivas (com intervalo de 4 semanas entre si) sem um aumento da medicação ou cirurgia para doença de Crohn.

Sessenta e oito por cento (21/31) dos pacientes tratados com REMICADE (infiximabe) que receberam um esquema de administração de 5 mg/kg atingiram uma resposta clínica vs. 26% (8/31) dos pacientes tratados com placebo ( $p = 0,002$ ). O tempo mediano até o início da resposta no grupo tratado com REMICADE (infiximabe) foi de 2 semanas. A duração mediana de resposta foi de 12 semanas. Além disso, o fechamento de todas as fístulas foi atingido em 55% dos pacientes tratados com REMICADE (infiximabe) em comparação com 13% dos tratados com placebo ( $p = 0,001$ ).

A segurança e a eficácia de infusões repetidas de infiximabe em pacientes com doença de Crohn fistulizante foram estudadas em um estudo clínico de um ano. Trezentos e seis (306) pacientes receberam 3 doses de 5 mg/kg de infiximabe nas semanas 0, 2 e 6. Entre os pacientes randomizados no período basal, 87% tinham fístulas perianais, 14% tinham fístulas abdominais e 9% tinham fístulas retovaginais. O escore CDAI mediano foi de 180. Cento e noventa e cinco pacientes que responderam as 3 doses (para definição de resposta, veja descrição de *endpoint* primário para o estudo apresentado) foram randomizados na semana 14 para receber placebo ou 5 mg/kg de infiximabe a cada 8 semanas até a semana 46. Na semana 14, 65% (177/273) dos pacientes randomizados estavam em resposta para fístulas. Os pacientes randomizados para manutenção com infiximabe apresentaram um tempo significativamente mais prolongado até a perda de resposta para fístulas em comparação com o grupo de manutenção com placebo ( $p < 0,001$ ). O tempo mediano até a perda de resposta foi de  $>40$  semanas no grupo infiximabe em comparação com 14 semanas no grupo placebo. Na semana 54, 38% (33/87) dos pacientes tratados com REMICADE (infiximabe) não apresentavam fístulas com drenagem, em comparação com 22% (20/90) dos pacientes tratados com placebo ( $p = 0,02$ ). O grupo infiximabe apresentou melhora maior no escore CDAI em relação ao valor basal em comparação com placebo ( $p = 0,04$ ). Os pacientes que atingiram uma resposta de fístula e, subsequentemente, perderam a resposta foram candidatos a receber terapia de manutenção com REMICADE (infiximabe) em uma dose 5 mg/kg maior do que aquela para a qual tinham sido randomizados. Dos pacientes em manutenção com placebo, 66% (25/38) responderam a 5 mg/kg de REMICADE (infiximabe) e 57% (12/21) dos pacientes em manutenção com REMICADE (infiximabe) responderam a 10 mg/kg. Em comparação à manutenção com placebo, pacientes com REMICADE (infiximabe) tiveram uma tendência a um número menor de internações.

#### *Doença de Crohn ativa em pacientes de faixa etária pediátrica*

Dados preliminares de eficácia de um estudo farmacocinético multicêntrico, cego para dose, dose única, randomizado envolvendo 21 pacientes de faixa etária pediátrica (com idades de 11 a 17 anos) com doença de Crohn ativa (CDAI mediano de 322 no período basal) apresentaram evidência clínica de uma redução de atividade da doença com doses de 1,5 e 10 mg/kg. A resposta a uma única infusão em geral ocorreu dentro de 1 semana e resultou em redução mediana de CDAI de 112 pontos; a melhora foi geralmente mantida até 8 semanas e o tratamento foi bem tolerado.

*Colite ou Retocolite ulcerativa*

A segurança e a eficácia do infliximabe foram avaliadas em dois estudos clínicos controlados com placebo, duplo-cegos, randomizados (ACT1 e ACT2) que incluíram pacientes adultos com colite ou retocolite ulcerativa moderada a gravemente ativa (escore Mayo 6 a 12, subescore de endoscopia  $\geq 2$ ) com resposta inadequada às terapias convencionais [corticosteróides orais, aminossalicilatos e/ou imunomoduladores (6-MP, AZA)]. Doses estáveis concomitantes de aminossalicilatos orais, corticosteróides e/ou agentes imunomoduladores foram permitidas. Nos dois estudos, os pacientes foram randomizados para receber placebo, 5 mg/kg de infliximabe ou 10 mg/kg de infliximabe nas semanas 0, 2, 6, 14 e 22. A redução de corticosteróides foi permitida depois da semana 8.

Nos dois estudos, uma porcentagem significativamente maior de pacientes nos grupos infliximabe estava apresentando resposta clínica e remissão clínica na semana 8, quando comparados com placebo. Além disso, tanto no ACT1 quanto no ACT2, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com 5 mg/kg ou 10 mg/kg de infliximabe apresentou resposta clínica e remissão clínica na semana 30 em comparação ao tratamento com placebo. Além disso, a proporção de pacientes com resposta sustentada (isto é, com resposta clínica na semana 8 e também na semana 30) nos grupos infliximabe foi de pelo menos o dobro da proporção no grupo placebo. Os resultados das semanas 8 e 30 são mostrados na tabela 4.

Dos pacientes tratados com corticosteróides no período basal, uma proporção significativamente maior de pacientes nos grupos tratados com infliximabe estava em remissão clínica na semana 30 e foi capaz de descontinuar os corticosteróides em comparação com os pacientes tratados com placebo (22,3% *versus* 7,2%, respectivamente, veja tabela 4).

Além disso, nas semanas 8 e 30, uma proporção significativamente maior de pacientes nos grupos com 5 mg/kg e 10 mg/kg nos estudos ACT1 e ACT2 atingiu cicatrização da mucosa em comparação com os pacientes que receberam placebo. A proporção de indivíduos com cicatrização de mucosa foi semelhante entre os 2 grupos de dose com infliximabe nos dois estudos (veja tabela 4).

O infliximabe melhora a qualidade de vida, o que foi confirmado por melhora estatística e clinicamente significativa nas medidas específicas de doença, IBDQ e também por melhora no formulário abreviado de 36 itens SF-36.

Do período basal até a semana 30, nos dados agrupados dos estudos ACT1 e ACT2, o número médio de internações foi 50% menor no grupo de tratamento combinado com infliximabe do que no grupo de tratamento com placebo (9 *versus* 18 internações por 100 indivíduos,  $p=0,005$ ). Nenhuma diferença notável foi observada entre os grupos de tratamento com 5 mg/kg e 10 mg/kg de infliximabe.

**TABELA 4****EFEITOS SOBRE RESPOSTA CLÍNICA, REMISSÃO CLÍNICA E CICATRIZAÇÃO DE MUCOSA**

NAS SEMANAS 8 E 30.

DADOS COMBINADOS DE ACT 1 E 2

	Infliximabe			Combinados
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	
Indivíduos randomizados	244	242	242	484
<b>Porcentagem de indivíduos em resposta clínica e resposta sustentada</b>				
Resposta clínica na semana 8 <sup>a</sup>	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Resposta clínica na semana 30 <sup>a</sup>	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Resposta sustentada (resposta clínica nas semanas 8 e 30) <sup>a</sup>	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
<b>Porcentagem de indivíduos em remissão clínica, remissão sustentada e em remissão sem corticosteróides</b>				
Remissão clínica na semana 8 <sup>a</sup>	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Remissão clínica na semana 30 <sup>a</sup>	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Remissão sustentada (em remissão nas semanas 8 e 30) <sup>a</sup>	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%

Indivíduos randomizados com corticosteróides no período basal	139	130	139	269
Indivíduos sem corticosteróides e em remissão clínica na semana 30 <sup>b</sup>	7,2%	21,5%	23,0%	22,3%
Porcentagem de indivíduos com cicatrização da mucosa				
Cicatrização de mucosa na semana 8 <sup>a</sup>	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Cicatrização de mucosa na semana 30 <sup>a</sup>	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

a: p <0,001, para cada grupo de tratamento com infliximabe vs. placebo.

b: p ≤0,001, para cada grupo de tratamento com infliximabe vs. placebo.

## INDICAÇÕES

### *Artrite Reumatóide*

REMICADE (infliximabe) é uma "Terapia Anti-Reumática Controladora da Doença" (DCART - *Disease-Controlling Anti-Rheumatic Therapy*) indicada para:

- redução de sinais e sintomas;
- prevenção de lesão articular estrutural (erosões e estreitamento do espaço articular); e
- melhora do desempenho físico

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

### *Espondilite Anquilosante*

REMICADE (infliximabe) é indicado para:

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

em pacientes com doença ativa.

### *Doença de Crohn*

REMICADE (infliximabe) é indicado para o tratamento da doença de Crohn de moderada à grave para:

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

em pacientes com resposta inadequada às terapias convencionais. REMICADE permite a redução ou suspensão do uso de corticosteróides pelos pacientes.

### *Doença de Crohn Fistulizante*

REMICADE (infliximabe) é indicado para:

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

em pacientes com doença de Crohn fistulizante.

### *Artrite psoriásica*

REMICADE (infliximabe) é indicado para:

- redução dos sinais e sintomas nos pacientes com artrite psoriásica ativa que tiveram resposta inadequada às drogas modificadoras da doença (DMARDs);
- melhora da função física; e
- redução da psoríase medida por PASI (um indicador que combina a avaliação do sintoma e a área do corpo)

em pacientes com artrite psoriásica ativa.

#### *Psoríase*

REMICADE (infliximabe) é indicado para:

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

em pacientes com psoríase de moderada a grave, para aqueles que a fototerapia ou o tratamento sistêmico convencional foram inadequados ou impróprios.

#### *Colite ou Retocolite ulcerativa*

Em 95% dos casos de colite ulcerativa, a inflamação envolve o reto e se estende proximalmente, de uma maneira contínua, por uma distância variável (retocolite ulcerativa).

REMICADE (infliximabe) é indicado para:

- redução dos sinais e sintomas;
- indução e manutenção da remissão clínica;
- indução da cicatrização da mucosa;
- melhora da qualidade de vida;
- redução ou descontinuação do uso de corticosteróides; e
- redução da hospitalização relacionada à colite ulcerativa em pacientes com colite ou retocolite ulcerativa ativa com resposta inadequada aos tratamentos convencionais.

## **CONTRA-INDICAÇÕES**

REMICADE (infliximabe) é contra-indicado em pacientes com:

- hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do produto ou a proteínas murinas;
- infecções graves como tuberculose, sepse, abscessos e infecções oportunistas; e
- insuficiência cardíaca moderada ou grave (NYHA – *New York Heart Association* - de classe funcional III/IV) (veja ADVERTÊNCIAS e REAÇÕES ADVERSAS).

## **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

REMICADE (infliximabe) se destina ao uso intravenoso em adultos.

*Preparação e administração:*

1. Calcule a dose e o número de frascos necessários de REMICADE (infiximabe). Cada frasco contém 100 mg de infiximabe. Calcule o volume total necessário de solução de REMICADE (infiximabe) reconstituída.

2. Reconstitua cada frasco de REMICADE (infiximabe) com 10 mL de água para injeção, usando uma seringa equipada com agulha de calibre 21 (0,8 mm) ou menor. Cada mL de solução reconstituída contém 10 mg de infiximabe. Retire o revestimento da tampa do frasco e limpe com álcool a 70%. Introduza a agulha da seringa no frasco através do centro da rolha de borracha e direcione o jato de água para a injeção para a parede de vidro do frasco. Não use o frasco se não houver vácuo. Mexa suavemente a solução, rodando o frasco para dissolver o pó liofilizado. Evite agitação vigorosa ou prolongada. **NÃO AGITE.** É comum a formação de espuma na solução reconstituída. Deixe que a solução reconstituída permaneça em repouso por 5 minutos. Verifique se a solução é de incolor a amarelada e opalescente. A solução pode desenvolver algumas partículas translúcidas finas, porque o infiximabe é uma proteína. Não administre se houver partículas opacas, alteração de cor ou presença de outras partículas estranhas.

3. Dilua o volume total da dose da solução reconstituída de REMICADE (infiximabe) em 250 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v para infusão. Isso pode ser realizado se retirando da bolsa ou do frasco um volume de cloreto de sódio a 0,9% p/v igual ao volume de REMICADE (infiximabe) reconstituído a ser introduzido. Introduza lentamente o volume total da solução de REMICADE (infiximabe) reconstituída no frasco ou na bolsa de 250 ml para a infusão. Misture suavemente.

4. Administre a solução para infusão em período não inferior a 2 horas (não mais que 2mL/min). Use um equipo de infusão com filtro interno, estéril, não-pirogênico, com baixa ligação a proteínas (poro de tamanho 1,2 micrômetro ou menos). Como não há presença de conservantes, recomenda-se que a administração da solução para infusão seja iniciada assim que possível em até 3 horas após reconstituição e diluição. A reconstituição e diluição devem ser realizadas em condições assépticas. A solução de infusão de REMICADE (infiximabe) poderá ser utilizada dentro de 24 horas, se armazenada entre 2°C e 8°C. Não estoque sobras de infusão parcialmente utilizadas para uso posterior.

5. Não foram conduzidos estudos de compatibilidade física ou bioquímica para avaliar a co-administração de REMICADE (infiximabe) com outros agentes. Não infunda REMICADE (infiximabe) concomitantemente no mesmo equipo com outros agentes.

6. Verifique visualmente os produtos parenterais, procurando partículas ou alteração de cor antes da administração. Não use se houver partículas opacas, alteração de cor ou partículas estranhas visíveis.

7. Despreze a parte não utilizada da solução.

Após a reconstituição, o produto pode ser mantido por até 24 horas em temperatura entre 2°C e 8°C.

Como não há presença de conservantes, recomenda-se que a administração da solução para infusão seja iniciada assim que possível após a reconstituição e diluição. Se a reconstituição e a diluição forem realizadas em condições assépticas, a solução de infusão de REMICADE (infiximabe) poderá ser utilizada dentro de 24 horas, se armazenada entre 2°C e 8°C. Não estoque a parcela da solução de infusão não utilizada para uso posterior.

## POSOLOGIA

REMICADE (infiximabe) se destina ao uso intravenoso em adultos.

O tratamento com REMICADE (infiximabe) deve ser administrado sob supervisão de médicos especializados no diagnóstico e no tratamento de artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, psoríase ou doenças inflamatórias intestinais. A infusão recomendada é de 2 horas. Todos os pacientes que receberem REMICADE (infiximabe) deverão ser observados durante pelo menos 1 hora após a infusão. Medicamentos, respirador artificial e outros equipamentos apropriados devem estar disponíveis para o tratamento desses efeitos

colaterais. A velocidade de infusão deve ser lenta para diminuir o risco de reações relacionadas à infusão especialmente se a reação já houver ocorrido anteriormente (veja ADVERTÊNCIAS).

#### *Artrite reumatóide*

Infusões intravenosas de 3 mg/Kg, por um período mínimo de 2 horas nas semanas 0, 2 e 6 e, a partir daí, a cada 8 semanas. A dose pode ser aumentada, a critério médico, para até 10 mg/kg, se necessário. REMICADE (infiximabe) deve ser administrado em combinação com o metotrexato.

#### *Espondilite anquilosante*

Infusão intravenosa de 5 mg/Kg, por um período mínimo de 2 horas, nas semanas 0, 2 e 6, e, a partir daí, em intervalos de até 8 semanas.

#### *Artrite psoriásica*

Infusão intravenosa de 5 mg/kg, por um período mínimo de 2 horas, nas semanas 0, 2 e 6, e, a partir daí, em intervalos de 8 semanas.

#### *Psoríase*

Infusão intravenosa de 5 mg/kg, (por um período mínimo de 2 horas), nas semanas 0, 2 e 6, e, a partir daí, em intervalos de 8 semanas.

#### *Doença de Crohn moderada a grave*

Para um controle ótimo dos sintomas a longo prazo, infusões intravenosas de 5 mg/Kg, por um período mínimo de 2 horas, nas semanas 0, 2 e 6, e, a partir daí, em intervalos de 8 semanas.

Alternativamente, infusão intravenosa de 5 mg/kg, inicialmente por um período mínimo de 2 horas, seguidos por infusões repetidas de 5 mg/kg, quando houver recorrência dos sinais e sintomas; entretanto, existem dados limitados em relação a intervalos de dose superiores a 16 semanas.

#### *Doença de Crohn fistulizante*

Infusões intravenosas de 5 mg/Kg, por um período mínimo de 2 horas, nas semanas 0, 2 e 6. Se o paciente não responder após essas três doses, não se deve instituir tratamento adicional com infiximabe.

As estratégias para o tratamento continuado são:

- infusões adicionais de 5 mg/kg a cada 8 semanas ou
- readministração, se reaparecerem sinais e sintomas da doença, após infusões de 5 mg/kg a cada 8 semanas (veja abaixo 'Readministração' e PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS).

Na doença de Crohn, a experiência com readministração em caso de reaparecimento de sinais e sintomas da doença é limitada e não há dados comparativos a respeito do benefício/risco das estratégias alternativas para o tratamento continuado.

#### *Colite ou Retocolite ulcerativa*

Infusões intravenosas de 5 mg/kg, por um período mínimo de 2 horas, nas semanas 0, 2 e 6 e, a partir daí, em intervalos de 8 semanas.

Na artrite reumatóide, doença de Crohn e colite ou retocolite ulcerativa, a dose pode ser aumentada, a critério médico, para até 10 mg/ kg, se necessário.



*Readministração para doença de Crohn e artrite reumatóide*

Se os sinais e sintomas da doença reaparecerem, REMICADE (infiximabe) pode ser readministrado dentro de até 16 semanas após a última infusão. Em um estudo, 10 pacientes com doença de Crohn manifestaram reações de hipersensibilidade tardia com a readministração de infiximabe, após intervalo sem droga de 2 a 4 anos. (Veja PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS e REAÇÕES ADVERSAS - Hipersensibilidade Tardia). O risco de hipersensibilidade tardia depois da readministração, em um intervalo sem droga de 16 semanas a 2 anos, não é conhecido. Portanto, depois de um intervalo de 16 semanas, não se pode recomendar a readministração.

*Readministração para colite ou retocolite ulcerativa*

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

*Readministração para espondilite anquilosante*

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

*Readministração para artrite psoriásica*

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

*Readministração para psoríase*

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

Fica a critério do(a) médico(a) assistente a orientação quanto à perda de alguma dose prescrita.

**ATENÇÃO: O FRASCO, A AMPOLA E OS MATERIAIS PARA INJEÇÃO DEVEM SER DESCARTADOS, APÓS O USO. COLOQUE AS SERINGAS E AS AGULHAS DE MODO SEGURO EM UM RECIPIENTE ADEQUADO.**

**ADVERTÊNCIAS***Reações de infusão e hipersensibilidade*

REMICADE (infiximabe) está associado a efeitos agudos de infusão e à reação de hipersensibilidade tardia. Esses efeitos diferem com relação ao momento do aparecimento. Portanto, todos os pacientes que recebem REMICADE (infiximabe) devem ser observados durante, pelo menos, 1 hora após a infusão.

Reações agudas de infusão podem se desenvolver imediatamente ou poucas horas após a infusão. Se ocorrerem reações agudas, a infusão deverá ser interrompida imediatamente. Alguns desses efeitos podem ser descritos como

anafilaxia. Medicamentos como anti-histamínicos, corticosteróides, adrenalina e/ou paracetamol, equipamentos para respiração artificial e outros materiais apropriados para o tratamento desses efeitos devem estar disponíveis para uso imediato. Os pacientes podem ser previamente tratados com anti-histamínicos, hidrocortisona e/ou paracetamol para prevenir efeitos leves e transitórios.

Anticorpos contra o infliximabe podem se desenvolver em alguns pacientes e têm sido associados com um aumento na frequência de reações de infusão. Uma pequena proporção dessas reações foram reações alérgicas sérias. Também foram observadas, em pacientes com doença de Crohn, uma associação entre o desenvolvimento de anticorpos contra infliximabe e uma redução da duração da resposta. A administração concomitante de imunomoduladores tem sido associada com uma baixa incidência de anticorpos contra infliximabe e redução na frequência de reações de infusão. O efeito da administração concomitante de imunomoduladores foi mais intenso em pacientes tratados esporadicamente do que nos pacientes que recebem terapia de manutenção.

Pacientes que não estão recebendo imunossupressores, durante o tratamento com REMICADE (infliximabe), estão sob maior risco potencial para desenvolvimento desses anticorpos. Esses anticorpos nem sempre podem ser detectados em amostras de soro. Se ocorrerem reações graves, tratamento sintomático deve ser introduzido e não deverão ser administradas infusões de REMICADE (infliximabe) posteriormente.

Uma reação de hipersensibilidade tardia foi observada em um número significativo de pacientes (25% em um único ensaio clínico) com doença de Crohn retratados com REMICADE (infliximabe) depois de um período de 2 a 4 anos sem tratamento com REMICADE (infliximabe). Sinais e sintomas incluíram mialgia e/ou artralgia com febre e/ou erupção cutânea no período de 12 dias após o novo tratamento. Alguns pacientes também apresentaram prurido, edema facial, edema de mãos ou lábios, disfagia, urticária, dor de garganta e/ou cefaléia. Algumas vezes, esses efeitos são descritos como uma reação do tipo doença do soro. Aconselha-se que os pacientes procurem imediatamente o atendimento médico, se apresentarem qualquer evento adverso tardio (veja REAÇÕES ADVERSAS - Hipersensibilidade Tardia). Se os pacientes forem retratados, após um período prolongado, deverão ser cuidadosamente acompanhados em relação a sinais e sintomas de hipersensibilidade tardia.

### *Infecções*

O fator de necrose tumoral alfa ( $TNF\alpha$ ) é um mediador inflamatório e modulador da resposta imunológica celular. Dados experimentais mostraram que o  $TNF\alpha$  é essencial para o combate de infecções intracelulares. A experiência clínica mostrou que a defesa do hospedeiro contra a infecção é comprometida em alguns pacientes tratados com o infliximabe.

Deve-se tomar cuidado quando REMICADE (infliximabe) for utilizado por pacientes com infecção crônica ou com histórico de infecção recorrente.

Infecções oportunistas, incluindo tuberculose, e outras infecções como sepse e pneumonia foram relatadas em pacientes tratados com infliximabe (veja REAÇÕES ADVERSAS).

Os pacientes devem ser avaliados quanto ao risco de tuberculose, incluindo tuberculose latente, antes de iniciar o tratamento com REMICADE (infliximabe). Essa avaliação deve incluir uma anamnese detalhada com o histórico pessoal de tuberculose ou um possível contato prévio com tuberculose e de terapia imunossupressora prévia ou atual. Testes de rastreamento apropriados, por exemplo, teste cutâneo de tuberculina e raios-x de tórax devem ser realizados em todos os pacientes (conforme recomendações locais). Os prescritores devem ser lembrados quanto ao risco de falso-negativo no teste cutâneo de tuberculina, especialmente em pacientes gravemente doentes ou imunocomprometidos. Pacientes que manifestaram clinicamente infecções e/ou abscessos devem ser tratados para essas condições antes do tratamento com REMICADE (infliximabe). Se for diagnosticada tuberculose ativa, a terapia com REMICADE (infliximabe) não deverá ser iniciada (veja “CONTRA-INDICAÇÕES”). Se for diagnosticada tuberculose latente, seu tratamento deverá ser feito antes de se começar o tratamento com REMICADE (infliximabe) de acordo com as recomendações locais. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para infecções, incluindo tuberculose miliar, durante e após o tratamento com REMICADE (infliximabe). A supressão do  $TNF\alpha$  também pode mascarar sintomas de infecção, tais como febre. O tratamento com REMICADE (infliximabe) deverá ser interrompido se o paciente desenvolver infecção grave ou sepse. Como a eliminação de REMICADE (infliximabe) pode levar até 6 meses, é importante o acompanhamento cuidadoso do paciente nesse período.

Pacientes com doença de Crohn fistulizante com fístulas supurativas agudas não devem iniciar a terapia com REMICADE (infliximabe) até que a fonte de uma possível infecção, especificamente abscesso, tenha sido excluída (veja CONTRA-INDICAÇÕES).

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

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

#### *Administração concomitante de inibidor de $TNF\alpha$ e anacina*

A administração concomitante de etanercepte (outro agente que inibe  $TNF\alpha$ ) e anacina tem sido associada com o aumento do risco de infecções graves e não apresenta benefícios adicionais quando administrados separadamente. Devido à natureza dos efeitos colaterais vistos com a combinação de etanercepte e anacina, a toxicidade similar pode resultar também da

combinação de anacinra e outros agentes que inibem a  $TNF\alpha$ . Portanto, a associação de infliximabe e anacinra não é recomendada.

### *Vacinas*

Não há dados disponíveis na resposta à vacina com vacinas vivas ou na transmissão secundária da infecção por vacinas vivas em pacientes recebendo terapia anti-TNF. Não é recomendado o uso concomitante de vacinas vivas. Num grupo de pacientes do estudo ASPIRE, uma proporção similar de pacientes em cada grupo fixo de tratamento teve crescimento duplo efetivo da vacina pneumocócica polivalente, indicando que REMICADE (infliximabe) não interferiu com as respostas imunes humorais células T-dependentes.

### *Processo auto-imune*

A deficiência relativa de  $TNF\alpha$  provocada pela terapia anti-TNF pode resultar em início de processo auto-imune em um subgrupo geneticamente suscetível de pacientes. Se o paciente desenvolver sintomas sugestivos de síndrome tipo lúpus e for positivo para anticorpos anti-DNA dupla-hélice, o tratamento com REMICADE (infliximabe) deverá ser descontinuado (veja REAÇÕES ADVERSAS).

### *Efeitos neurológicos*

O infliximabe e outros agentes que inibem o  $TNF\alpha$  têm sido associados a casos raros de neurite óptica, convulsões e início ou exacerbação dos sintomas clínicos e/ou evidência radiográfica de doenças desmielinizantes, incluindo esclerose múltipla (veja REAÇÕES ADVERSAS). Recomenda-se cuidadosa avaliação do risco/benefício ao se prescrever REMICADE (infliximabe) a pacientes com histórico pregresso ou recente de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central.

### *Linfomas*

Na porção controlada dos estudos clínicos de todos os agentes bloqueadores de TNF, a maioria dos casos de linfoma foi observada nos pacientes que receberam bloqueadores de TNF em comparação com os pacientes do grupo controle. Durante o estudo clínico de REMICADE (infliximabe), em pacientes com artrite reumatóide e doença de Crohn, a incidência de linfoma em pacientes tratados com REMICADE (infliximabe) foi maior do que o esperado na população geral, mas a ocorrência de linfoma foi rara. Pacientes com doença de Crohn ou artrite reumatóide, particularmente pacientes com a doença altamente ativa e/ou exposição à terapia imunossupressora crônica, podem ter maior risco de desenvolvimento de linfoma do que a população geral, para o desenvolvimento do linfoma, mesmo na ausência de terapia de bloqueador de TNF. O papel potencial da terapia de bloqueador com TNF, no desenvolvimento de malignidades, não é conhecido. Não foram realizados estudos que incluíssem pacientes com história de malignidades ou que prolongassem o tratamento de pacientes que desenvolveram malignidades

enquanto recebiam infliximabe; assim, precaução adicional deve ser exercida considerando o tratamento com REMICADE (infliximabe) nesses pacientes.

#### *Insuficiência cardíaca*

REMICADE (infliximabe) deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca leve (NYHA de classe funcional I/II) (veja CONTRA-INDICAÇÕES e REAÇÕES ADVERSAS).

#### *Eventos hepatobiliares*

Raros casos de icterícia e hepatite não infecciosa, alguns com característica de hepatite auto-imune, têm sido observados na experiência pós-comercialização de REMICADE (infliximabe). Ocorreram casos isolados de insuficiência hepática, que resultaram em transplante hepático ou morte. Não foi estabelecida uma relação causal entre REMICADE (infliximabe) e esses eventos. Pacientes com sinais ou sintomas de disfunção hepática devem ser avaliados para uma evidência de dano hepático. Se a icterícia e/ou ALT forem  $\geq 5$  vezes o maior limite do desenvolvimento normal, REMICADE (infliximabe) deve ser descontinuado, e uma investigação completa da anormalidade deve ser realizada. A reativação da hepatite B, como observada com o uso de outros medicamentos imunossupressores, tem ocorrido em pacientes que são portadores crônicos desses vírus (por exemplo, antígeno positivo de superfície) e estejam recebendo REMICADE (infliximabe). Portadores crônicos da hepatite B devem ser apropriadamente avaliados e monitorados antes e durante o tratamento com REMICADE (infliximabe).

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

## **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

#### *Uso durante a gravidez e a lactação*

Como REMICADE (infliximabe) não apresenta reação cruzada com o TNF $\alpha$  em espécies inferiores, não foram realizados estudos de reprodução em animais. Não se sabe se REMICADE (infliximabe) poderá provocar comprometimento fetal quando administrado a gestantes ou se afetará a capacidade reprodutiva. REMICADE (infliximabe) deverá ser administrado a gestantes somente se for claramente necessário. Em um estudo de toxicidade conduzido em camundongos, usando um anticorpo análogo ao que inibe seletivamente a atividade funcional do TNF $\alpha$  de camundongos, não foram observadas evidências de toxicidade materna, de embriotoxicidade ou de teratogenicidade.

No entanto, como são necessários 6 meses para garantir que REMICADE (infiximabe) não esteja mais presente no sangue, recomenda-se que as medidas contraceptivas sejam mantidas durante pelo menos 6 meses após sua última infusão.

Não se sabe se REMICADE (infiximabe) é excretado no leite humano ou absorvido sistemicamente após ingestão de leite pelo lactente. Como muitas substâncias, incluindo as imunoglobulinas, são excretadas no leite humano e tendo em vista o potencial de REMICADE (infiximabe) para reações adversas em lactentes em aleitamento materno, uma decisão deve ser tomada a respeito da interrupção da amamentação durante pelo menos 6 meses após o tratamento com REMICADE (infiximabe), considerando-se a importância do medicamento para a mãe.

### **Categoria B para gravidez segundo FDA.**

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

#### *Pacientes idosos*

Não foram observadas diferenças importantes na farmacocinética de REMICADE (infiximabe) em pacientes idosos (65 a 80 anos) com artrite reumatóide. A farmacocinética de REMICADE (infiximabe) em pacientes idosos com doença de Crohn não foi estudada. Não foram realizados estudos em pacientes com doença hepática ou renal.

#### *Pacientes pediátricos*

A segurança e a eficácia de REMICADE (infiximabe) em pacientes com artrite reumatóide juvenil e em pacientes pediátricos com doença de Crohn não estão estabelecidas. Foi realizado um estudo da farmacocinética em doença de Crohn pediátrica em pacientes com 11 a 17 anos de idade. Não foram observadas diferenças significativas na farmacocinética de dose única entre pacientes pediátricos e adultos com doença de Crohn.

#### *Efeitos sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas*

REMICADE (infiximabe) tem pouca probabilidade de afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. No entanto, pacientes com fadiga devem ser alertados para evitar estas atividades.

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Foi demonstrado que a formação de anticorpos contra infiximabe é reduzida em pacientes com doença de Crohn e artrite reumatóide quando administrada concomitantemente ao metotrexato e outros imunomoduladores. Não há informações disponíveis em relação a possíveis efeitos de outros imunossupressores sobre a farmacocinética do infiximabe. A combinação de infiximabe e anacinra não é recomendada (veja ADVERTÊNCIAS).

## REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Nos estudos clínicos com REMICADE (infiximabe), foram observadas reações adversas atribuíveis ao tratamento em 40% dos pacientes tratados com o placebo e 60% dos pacientes tratados com REMICADE (infiximabe). As reações adversas estão relacionadas na Tabela 1, segundo classificação sistêmica e frequência comum (1 a 10%); incomum (0,1 a 1%); rara (0,01 a 0,1%). A frequência é baseada na incidência aumentada da reação adversa à droga em comparação ao placebo. A maioria das reações adversas à droga foi de intensidade leve a moderada. As reações adversas mais comumente relatadas se referem à infusão. As causas mais comuns para a interrupção do tratamento foram as reações relacionadas à infusão: dispnéia, urticária e cefaléia.

TABELA 1	
Efeitos Indesejáveis em Estudos Clínicos	
Distúrbios de mecanismo de defesa Comuns: Incomuns:	- Infecção viral (influenza, infecções por herpes) - Abscesso, celulite, monilíase, sepse, infecção bacteriana, tuberculose, infecção fúngica
Distúrbios Imunológicos Comuns: Incomuns:	- Reações do tipo doença do soro; - Síndrome tipo lúpus, reação alérgica do trato respiratório e reações anafiláticas
Distúrbios sangüíneos e linfáticos Incomuns:	- Anemia, leucopenia, linfadenopatia, linfocitose, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia
Distúrbios psiquiátricos Incomuns:	- Depressão, confusão, agitação, amnésia, apatia, nervosismo, sonolência, insônia
Distúrbios do sistema nervoso central e periférico Comuns: Incomuns:	- Cefaléia, vertigem/tontura - Exacerbação da doença desmielinizante

Raros:	sugestiva de esclerose múltipla - Meningite
Distúrbios da visão Incomuns:	- Conjuntivite, endoftalmite, ceratoconjuntivite e edema periorbital
Distúrbios cardiovasculares Comuns: Incomuns: Raros:	- Rubor - Equimoses, hematoma, hipertensão, hipotensão, síncope, petéquias, tromboflebite, bradicardia, palpitação, vasoespasmo, cianose, isquemia periférica, arritmia, piora da insuficiência cardíaca*. - Insuficiência circulatória, taquicardia
Distúrbios do sistema respiratório Comuns: Incomuns: Raros:	- Infecção das vias aéreas superiores, infecção das vias aéreas inferiores (bronquite, pneumonia), dispnéia, sinusite - Epistaxe, broncoespasmo, pleuris, edema pulmonar - Derrame pleural
Distúrbios do sistema gastrointestinal Comuns: Incomuns: Raros:	- Náuseas, diarreia, dor abdominal, dispepsia - Constipação, refluxo gastroesofágico, queilite, diverticulite - Perfuração intestinal, estenose intestinal, hemorragia gastrointestinal
Distúrbios hepáticos e das vias biliares Incomuns: Raros:	- Colecistite e função hepática alterada - Hepatite
Distúrbios de pele e anexos Comuns: Incomuns:	- Erupção cutânea, prurido, urticária, aumento da sudorese, pele seca - Dermatite fúngica, onicomicose, eczema, seborréia, erupção bolhosa, furunculose, hiperqueratose, rosácea, verruga, pigmentação/coloração anormal da pele,



	alopecia
Distúrbios do sistema musculoesquelético Incomuns:	- Mialgia, artralgia, dor nas costas
Distúrbios do sistema urinário e renal Incomuns:	- Infecção do trato urinário, pielonefrite
Distúrbios do aparelho reprodutor Incomuns:	- Vaginite
Distúrbios em geral Comuns: Incomuns: Raros:	- Fadiga, dor torácica, reações relacionadas à infusão, febre - Edema, dor, calafrios/tremores, reação no local da injeção - Lesão granulomatosa
Investigações Comuns: Incomuns:	- Transaminase hepática elevada - Auto-anticorpos, anormalidade do fator complemento

\* relatadas nas primeiras fases dos estudos que avaliaram REMICADE (infliximabe) em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

*Relatos de pós-comercialização:* Os efeitos adversos sérios mais comuns, nos relatos espontâneos pós-comercialização, foram infecções. Alguns desses casos resultaram em morte. Casos de tuberculose, às vezes, fatal, incluindo tuberculose miliar e tuberculose de localização extrapulmonar (veja PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS) e outras infecções oportunistas, como: micobactéria atípica, pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP), histoplasmose, coccidioomicose, criptococose, aspergilose, listeriose, candidíase e salmonelose, raramente têm sido relatados (<0,1%) ou têm sido relatados muito raramente (<0,01%). Além dessas reações, também têm sido raramente (<0,1%) ou muito raramente (<0,01%) relatados casos de doenças desmielinizantes (como a esclerose múltipla e a neurite óptica), síndrome de Guillain-Barré, neuropatias, adormecimento, formigamento, convulsões, mielite transversa, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura idiopática, púrpura trombocítica trombótica, agranulocitose, lesão hepatocelular, reativação da hepatite B, icterícia, hepatite auto-imune, insuficiência hepática, pancreatite, choque anafilático, pneumonite/fibrose intersticial, vasculite e efusão pericardial.

*Reações relacionadas à infusão:* Em estudos clínicos, reação relacionada à infusão foi definida como qualquer evento adverso que ocorresse durante a infusão ou até 1 a 2 horas após a infusão. Nos estudos clínicos, aproximadamente 20% de pacientes tratados com REMICADE (infiximabe) apresentaram efeito relacionado à infusão em relação aos 10% de pacientes tratados com placebo. Aproximadamente 3% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido a reações de infusão e todos os pacientes se recuperaram com ou sem terapia clínica.

*Hipersensibilidade tardia:* Em um estudo clínico incluindo 41 pacientes retratados com REMICADE (infiximabe), após um período de 2 a 4 anos, sem tratamento com REMICADE (infiximabe), 10 pacientes apresentaram efeitos indesejáveis que se manifestaram 3 a 12 dias após a infusão. Os efeitos foram considerados graves em 6 desses pacientes. Sinais e sintomas incluíram mialgia e/ou artralgia com febre e/ou erupção cutânea. Alguns pacientes apresentaram também prurido, edema facial, edema em mãos ou lábios, disfagia, urticária, dor de garganta e/ou cefaléia. Não há dados clínicos suficientes para determinar se a ocorrência dessas reações é devida às diferentes formulações administradas nesses pacientes. Em todos os casos, os sinais e sintomas dos pacientes melhoraram significativamente ou foram eliminados com o tratamento. Os dados são insuficientes em relação à incidência desses eventos, após intervalos de 1 a 2 anos, sem o uso do medicamento. Esses eventos têm sido observados com pouca frequência em estudos clínicos e relatos pós-comercialização nos casos de intervalos entre tratamentos de até 1 ano. No estudo de psoríase fase III, 1% dos pacientes teve sintomas de artralgia, mialgia, febre e erupções cutâneas no início do tratamento após infusões de infiximabe.

*Imunogenicidade:* Pacientes que produziram anticorpos contra infiximabe apresentaram maior predisposição ao desenvolvimento de reação à infusão. O uso de agentes imunossupressores concomitantemente parece reduzir a frequência das reações relacionadas à infusão.

Em estudos clínicos, usando doses únicas e múltiplas de infiximabe variando de 1 a 20 mg/kg, foram detectados anticorpos contra infiximabe em aproximadamente 14% dos pacientes com alguma terapia imunossupressora concomitante e em aproximadamente 24% dos pacientes sem terapia imunossupressora. Em pacientes com artrite reumatóide que receberam esquemas recomendados de doses repetidas de metotrexato, aproximadamente 8% desenvolveram anticorpos contra infiximabe. Dentre os pacientes com doença de Crohn que receberam o tratamento de manutenção, aproximadamente 6%-13% desenvolveram anticorpos contra infiximabe. A incidência de anticorpos foi 2-3 vezes maior em pacientes tratados ocasionalmente. Em razão de falhas metodológicas, um ensaio negativo não excluiu a presença de anticorpos contra infiximabe. Alguns pacientes que desenvolveram altos títulos de anticorpos contra infiximabe evidenciaram eficácia reduzida. No estudo de psoríase fase III, nos quais os pacientes foram tratados com indução de infiximabe por 8 semanas seguidas de infusão de

manutenção sem terapia concomitante de imunossupressores, foram detectados anticorpos em aproximadamente 20% dos pacientes.

*Infecções:* Em estudos clínicos, 35% dos pacientes tratados com REMICADE (infiximabe) apresentaram infecções em comparação a 22% dos pacientes tratados com placebo. Infecções graves, como pneumonia, foram descritas em 5% dos pacientes tratados com REMICADE (infiximabe) e com placebo (veja ADVERTÊNCIAS). No estudo de psoríase fase III após 24 semanas de acompanhamento, 1% dos pacientes tratados com REMICADE (infiximabe) desenvolveu infecções graves em comparação a 0% dos pacientes tratados com placebo.

*Distúrbios linfoproliferativos e malignidades:* Durante o estudo clínico de REMICADE (infiximabe), foram relatadas malignidades novas ou recorrentes em pacientes tratados com REMICADE (infiximabe). A incidência de linfoma nos pacientes tratados com REMICADE (infiximabe) foi maior do que o esperado na população geral (veja ADVERTÊNCIAS). As incidências observadas de linfoma não maligno foram similares ao que se esperaria na população geral. O papel potencial da terapia bloqueadora de TNF no desenvolvimento de malignidade não é conhecido.

*Insuficiência cardíaca:* Em estudo de fase II para avaliar REMICADE (infiximabe) em insuficiência cardíaca congestiva (ICC) moderada a grave, foi observada maior incidência de mortalidade devido ao agravamento da ICC em pacientes tratados com REMICADE (infiximabe), especialmente naqueles que receberam a dose mais alta de 10mg/kg. Houve relato pós-comercialização de piora na insuficiência cardíaca com e sem a precipitação dos fatores de identificação em pacientes usando REMICADE (infiximabe). Houve também um raro relato pós-comercialização de princípio de insuficiência cardíaca, incluindo pacientes sem doença cardiovascular preexistente.

*Anticorpos antinucleares (ANA)/Anticorpos anti-DNA dupla-hélice (DNADs):* Em estudos clínicos, aproximadamente metade dos pacientes tratados com infiximabe que inicialmente eram negativos para ANA desenvolveu ANA positivo durante o estudo (comparado com aproximadamente 20% dos pacientes tratados com placebo). Anticorpos anti-DNADs se desenvolveram em aproximadamente 17% (261) dos pacientes tratados com REMICADE (infiximabe) (comparado com 0% de 162 pacientes tratados com placebo). Na última avaliação, 57% dos pacientes tratados com infiximabe permaneceram positivos para anticorpos anti-DNADs. Sinais clínicos compatíveis com a síndrome tipo lúpus permanecem incomuns.

*Eventos hepatobiliares:* no relato pós-comercialização, casos muito raros de icterícia e hepatite, alguns com aspecto de hepatite auto-imune, foram relatados em pacientes recebendo REMICADE (infiximabe) (veja

ADVERTÊNCIAS). Não foi estabelecida uma relação causal entre REMICADE (infiximabe) e esses eventos.

Nos estudos clínicos, foram observadas elevações leves a moderadas de ALT e AST em pacientes recebendo REMICADE (infiximabe) sem progressão para lesão hepática grave. A elevação das aminotransferases (mais comum da AL do que AST) foi observada em maior proporção nos pacientes recebendo REMICADE (infiximabe) do que no grupo controle, quando administrada como monoterapia ou em combinação com outros agentes imunossupressores. A maioria das anormalidades com aminotransferases foi transitória; entretanto, em um pequeno número de pacientes, as elevações foram mais prolongadas. Em geral, pacientes que desenvolveram aumento de ALT e AST foram assintomáticos, e as anormalidades diminuíram ou foram resolvidas com a continuação ou descontinuação de REMICADE (infiximabe), ou modificação da medicação concomitante. Foram observadas elevações de ALT  $\geq 5$  vezes o limite normal superior em 1% dos pacientes que receberam REMICADE (infiximabe).

**Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer.**

## **SUPERDOSE**

Doses únicas de até 20 mg/kg foram administradas a pacientes sem efeitos tóxicos diretos. Em caso de superdose, recomenda-se que os pacientes sejam acompanhados em relação a sinais e sintomas de reações ou efeitos adversos e que seja instituído tratamento sintomático apropriado imediatamente.

## **ARMAZENAGEM**

Conservar sob refrigeração, em temperatura entre 2°C e 8°C. Não congelar.

MS 1.6614.0004

Farm. Resp.: Bernardo Pinelli da Cunha - CRF-RJ 7.943

Importado por:

Schering-Plough Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Washington Luiz, 4370, galpão A parte – Duque de Caxias – RJ

CNPJ 07.845.173/0001-50

Fabricado por: Centocor B.V., Leiden, Holanda e Schering-Plough (Brinny) Company, Innishannon, County Cork, Irlanda

Embalado por: Schering-Plough Labo NV, Heist-op-den-berg, Bélgica

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

® Marca Registrada

PI 27/Abr/05

Rem03/nov/07

Central de Atendimento 08007702477

O número de lote, a data de fabricação e o término do prazo de validade estão gravados na embalagem externa desse produto.