

RENFLEXIS[®]
(influximabe)

SAMSUNG BIOEPIS BR PHARMACEUTICAL LTDA.

Pó liofilizado para solução injetável

100 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

RENFLEXIS

infliximabe

APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução injetável em embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 100 mg de infliximabe.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

RENFLEXIS 100 mg:

Cada frasco-ampola contém 100 mg de infliximabe para ser reconstituído com 10 mL de água para injetáveis e, posteriormente, diluído em cloreto de sódio 0,9% para infusão.

Excipientes: sacarose, polissorbato 80 fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado .

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Artrite Reumatoide

RENFLEXIS é uma "Terapia Antirreumática Controladora da Doença" (DCART - Disease-Controlling Anti-Rheumatic Therapy) indicado para:

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

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

Espondilite Anquilosante

RENFLEXIS é indicado para:

- redução dos sinais e sintomas;

- melhora na função física; em pacientes com doença ativa.

Artrite Psoriásica

RENFLEXIS é indicado para:

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

RENFLEXIS deve ser administrado:

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

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

Psoríase em placa

RENFLEXIS é indicado para:

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

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

Doença de Crohn adulto e pediátrico

RENFLEXIS é indicado para:

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

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

Doença de Crohn Fistulizante

RENFLEXIS é indicado para:

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

em pacientes com doença de Crohn fistulizante.

Colite ou Retocolite Ulcerativa adulto e pediátrico

RENFLEXIS é indicado para:

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

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

RENFLEXIS é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre **RENFLEXIS** e o medicamento comparador **Remicade**. A comparabilidade do **RENFLEXIS** e da droga comparadora **Remicade**, em termos de eficácia clínica, foi demonstrada no Estudo SB2-G31-RA, um estudo clínico de fase III em pacientes com AR moderada a grave, apesar da terapia MTX.

Comparabilidade de RENFLEXIS com Remicade

Artrite reumatoide

A equivalência na eficácia entre **RENFLEXIS** e **Remicade** foi demonstrada no estudo Clínico de Fase III, que é um estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos em pacientes com AR moderada a grave, apesar da terapia MTX (Estudo SB2-G31-RA). Um total de 584 pacientes foi randomizado para receber 3 mg/kg de **RENFLEXIS** (n = 291) ou **Remicade** (n = 293).

A taxa de resposta dos critérios de resposta de 20% da American College of Rheumatology [Faculdade Norte-Americana de Reumatologia] (ACR20) na Semana 30 (endpoint de eficácia primária) foi equivalente entre **RENFLEXIS** e **Remicade**. O IC de 95% da diferença na taxa de resposta ACR20 entre **RENFLEXIS** e **Remicade** estava completamente dentro da margem de equivalência pré-definida de [-15%, 15%] (Tabela 1). Além disso, os endpoints de eficácia secundária incluindo ACR50, ACR70, ACR-N, DAS28, resposta EULAR na Semana 30 e na Semana 54 foram comparáveis entre **RENFLEXIS** e **Remicade**. Além disso, as alterações do período basal na lesão da junta estrutural (alteração de mTSS) na Semana 54 foram comparáveis entre os dois grupos.

Tabela 1. Análise das Taxas de Resposta de ACR20 Semana 30; Conjunto Por Protocolo 1^a (Estudo SB2-G31-RA)

Tratamento	n/n'	(%)	Taxa de Diferença Ajustada	IC 95%
RENFLEXIS (N = 231)	148/231	(64,1%)	-1,88	(-10,26, 6,51)
Remicade (N = 247)	163/247	(66,0%)		

ACR20 = Critérios de resposta de 20% da American College of Rheumatology [Faculdade Norte-Americana de Reumatologia]

IC = intervalo de confiança; N = número de pacientes no conjunto por protocolo 1; n' = número de pacientes com uma avaliação; n = número de respondentes. As porcentagens tiveram como base o número de pacientes no conjunto por protocolo 1.

^a Conjunto por protocolo 1 = consistia em todos os pacientes do conjunto de análise completa que finalizaram a visita da Semana 30 e apresentaram uma adesão (do Período Basal até a Semana 30) dentro do intervalo 80-120% de ambos os números esperados das administrações de **RENFLEXIS** ou **Remicade** e a soma esperada das doses de MTX sem nenhum desvio maior ao protocolo que afetou a avaliação de eficácia.

Pacientes que finalizaram o período randomizado, de 54 semanas, duplo-cego do Estudo SB2-G31-RA eram elegíveis para entrar no estudo de extensão de transição. Na Semana 54, os pacientes que receberam **Remicade** foram randomizados novamente para continuar com **Remicade** (**Remicade / Remicade**) ou transição para **RENFLEXIS** (**Remicade / RENFLEXIS**) até a Semana 70. Os pacientes que recebem **RENFLEXIS** durante o período randomizado, duplo-cego do Estudo SB2-G31-RA continuaram a receber **RENFLEXIS** até a Semana 70. 201 pacientes, 94 pacientes e 101 pacientes foram randomizados novamente para o tratamento com **RENFLEXIS / RENFLEXIS**, **Remicade / RENFLEXIS** e **Remicade / Remicade**, respectivamente.

A eficácia de **RENFLEXIS** foi mantida durante todo o período de extensão de transição. A eficácia do grupo de tratamento com **RENFLEXIS / RENFLEXIS** foi comparável à eficácia dos grupos de tratamento com **Remicade / RENFLEXIS** e **Remicade / Remicade**. Taxas de resposta comparável de ACR20/50/70, respostas de EULAR e alteração no escore de DAS28 foram observados em pacientes mantendo **RENFLEXIS** ou **Remicade** e pacientes que mudaram de **Remicade** para **RENFLEXIS** com um padrão de incremento de dose similar entre os três grupos de tratamento.

Artrite reumatoide

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

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

O Estudo AR II foi um estudo controlado com placebo, de 3 braços ativos, em 1004 pacientes com artrite reumatoide ativa com duração mediana da doença de 3 anos ou menos, virgens de tratamento com metotrexato. Os pacientes incluídos tinham idade mediana de 51 anos com mediana de duração da doença de 0,6 anos e mediana de contagem de articulações dolorosas e edemaciadas de 19 e 31, respectivamente. Mais de 80% dos pacientes tinham erosões articulares a nível basal. Durante a randomização, todos os pacientes receberam metotrexato (otimizado com 20 mg/semana, até a semana 8) e também placebo, 3 mg/kg ou 6 mg/kg de infliximabe nas semanas 0, 2 e 6; e

depois a cada 8 semanas.

Os dados do uso de infliximabe sem uso concomitante com metotrexato são limitados.

- Resposta clínica:

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

No Estudo AR II, após 54 semanas de tratamento, ambas as doses de infliximabe + MTX resultaram em maior resposta estatisticamente significativa nos sinais e sintomas, quando comparado com MTX em monoterapia, conforme medido pela proporção de pacientes que alcançaram respostas ACR 20, 50 e 70 (Tabela 2). Mais pacientes tratados com infliximabe alcançaram uma resposta clínica melhor do que os pacientes tratados com placebo (Tabela 2).

Tabela 2. Resposta ACR (porcentagem de pacientes)

		Estudo AR I				Estudo AR II		
		infliximabe + MTX				infliximabe + MTX		
		3 mg/kg		10 mg/kg				
Resposta	Placebo + MTX (n = 88)	q 8 Semanas (n = 86)	q 4 Semanas (n = 86)	q 8 Semanas (n = 87)	q 4 Semanas (n = 81)	Placebo + MTX (n = 274)	q 8 Semanas (n = 351)	q 8 Semanas (n = 355)
ACR 20								
Semana 30	20%	50% ^a	50% ^a	52% ^a	58% ^a	N/A	N/A	N/A
Semana 54	17%	42% ^a	48% ^a	59% ^a	59% ^a	54%	62% ^c	66% ^a
ACR 50								
Semana 30	5%	27% ^a	29% ^a	31% ^a	26% ^a	N/A	N/A	N/A
Semana 54	9%	21% ^c	34% ^a	40% ^a	38% ^a	32%	46% ^a	50% ^a
ACR 70								
Semana 30	0%	8% ^b	11% ^b	18% ^a	11% ^a	N/A	N/A	N/A
Semana 54	2%	11% ^c	18% ^a	26% ^a	19% ^a	21%	33% ^b	37% ^a
Melhor resposta clínica#	0%	7% ^c	8% ^b	15% ^a	6% ^c	8%	12%	17% ^a

Melhor resposta clínica definida como uma resposta ACR 70% por 6 meses consecutivos (visitas consecutivas abrangendo pelo menos 26 semanas) até a semana 102 para o Estudo AR I e até a semana 54 para o Estudo AR II.

^a p < 0,001

^b p < 0,01

^c p < 0,05

Tabela 3. Componentes ACR 20 no nível basal e 54 semanas (Estudo AR I)				
Parâmetros (medianas)	Placebo + MTX (n =88)		infiximabe + MTX ^a (n = 340)	
	Nível Basal	Semana 54	Nível Basal	Semana 54
Nº de Articulações Dorosas	24	16	32	8
Nº de Articulações Edemaciadas	19	13	20	7
Dor ^b	6,7	6,1	6,8	3,3
Avaliação Médica Global ^b	6,5	5,2	6,2	2,1
Avaliação Global do Paciente ^b	6,2	6,2	6,3	3,2
Índice de Incapacidade (HAQ- DI) ^c	1,8	1,5	1,8	1,3
PCR mg/dL)	3,0	2,3	2,4	0,6

^a Todas as doses/esquemas de infiximabe + MTX

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

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

- Resposta radiográfica

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

No Estudo AR I, aproximadamente 80% dos pacientes tiveram dados pareados de Raio-X combinados nas 54 semanas e aproximadamente 70% nas 102 semanas. A inibição na progressão do dano estrutural foi observada na semana 54 (Tabela 4) e mantida pelas 102 semanas.

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

Tabela 4. Alteração radiográfica em relação ao basal na semana 54

	Estudo AR I			Estudo AR II		
	Placebo + MTX (n = 64)	infliximabe + MTX		Placebo + MTX (n = 282)	infliximabe + MTX	
		3 mg/kg q8 semanas (n = 71)	10 mg/kg q8 semanas (n = 77)		3 mg/kg q8 semanas (n = 359)	6 mg/kg q8 semanas (n = 363)
Pontuação total						
Nível basal						
Média	79	78	65	11,3	11,6	11,2
Mediana	55	57	56	5,1	5,2	5,3
Alteração em relação ao nível basal						
Média	6,9	1,3 ^a	0,2 ^a	3,7	0,4 ^a	0,5 ^a
Mediana	4,0	0,5	0,5	0,4	0,0	0,0
Pontuação de erosão Nível basal						
Média	44	44	33	8,3	8,8	8,3
Mediana	25	29	22	3,0	3,8	3,8
Alteração em relação ao nível basal						
Média	4,1	0,2 ^a	0,2 ^a	3,0	0,3 ^a	0,1 ^a
Mediana	2,0	0,0	0,5	0,3	0,0	0,0
Pontuação JSN						
Nível basal						
Média	36	34	31	3,0	2,9	2,9
Mediana	26	29	24	1,0	1,0	1,0
Alteração em relação ao nível basal						
Média	2,9	1,1 ^a	0,0 ^a	0,6	0,1 ^a	0,2
Mediana	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

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

- Resposta na função física

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

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

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

Espondilite anquilosante

A segurança e a eficácia de infliximabe foram avaliadas em um estudo controlado com placebo, duplo-cego, multicêntrico, randomizado em 279 pacientes com espondilite anquilosante ativa. Os pacientes tinham entre 18 e 74

anos de idade e tinham espondilite anquilosante, conforme definido pelo critério modificado New York para Espondilite Anquilosante. Os pacientes tinham que ter doença ativa, conforme evidenciado pela pontuação no Índice de Atividade da Doença de Espondilite Anquilosante de Bath (BASDAI) > 4 (faixa possível de 0-10) e dor espinhal > 4 [Escala Visual Analógica (VAS) de 0-10]. Os pacientes com anquilose completa da coluna foram excluídos do estudo e foi proibido o uso de drogas modificadoras da doença (DMARDs) e corticosteroides de uso sistêmico. As doses de infliximabe 5 mg/kg ou placebo foram administradas por via intravenosa nas semanas 0, 2, 6, 12 e 18. Em 24 semanas, foi observada melhora nos sinais e sintomas da espondilite anquilosante em 60% dos pacientes do grupo tratado com infliximabe vs. 18% dos pacientes do grupo placebo ($p < 0,001$), conforme medido pela proporção de pacientes alcançando uma melhora de 20% no critério de resposta ASAS (ASAS 20). A melhora foi observada na semana 2 e mantida até a semana 24 (Figura 1 e Tabela 5).

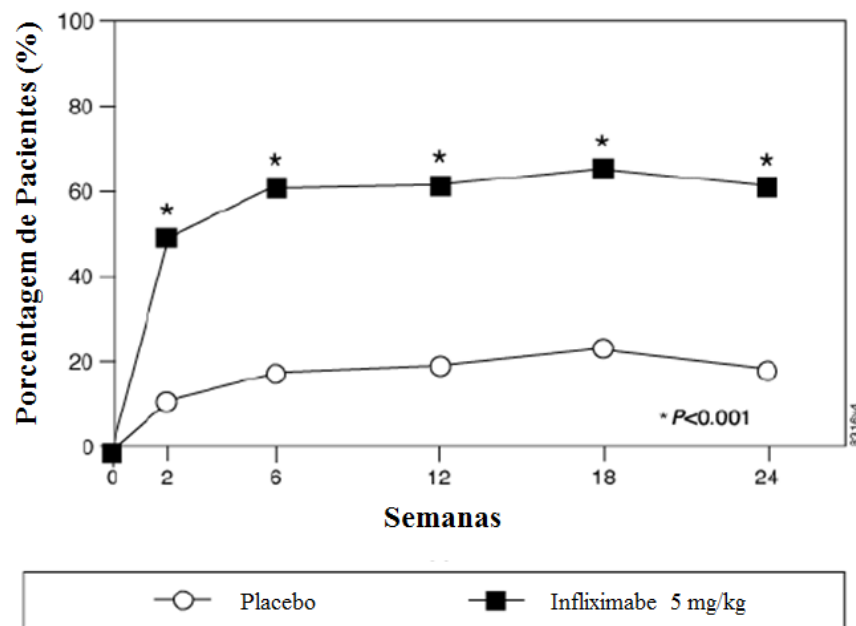


Figura 1: Proporção de pacientes alcançando resposta ASAS 20

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

Tabela 5. Componentes da atividade da doença espondilite anquilosante

	Placebo (n = 78)		infliximabe 5 mg/kg (n = 201)		Valor de p
	Nível basal	24 semanas	Nível basal	24 semanas	
Critério de resposta ASAS 20					
Avaliação Global do Paciente ^a	6,6	6,0	6,8	3,8	< 0,001
Dor espinhal ^a	7,3	6,5	7,6	4,0	< 0,001
BASFI ^b	5,8	5,6	5,7	3,6	< 0,001
Inflamação ^c	6,9	5,8	6,9	3,4	< 0,001
Respondedores de fase aguda					

PCR média (mg/dL) ^d	1,7	1,5	1,5	0,4	< 0,001
Mobilidade espinal (cm, média)					
Teste modificado de Schober ^e	4,0	5,0	4,3	4,4	0,75
Expansão torácica ^e	3,6	3,7	3,3	3,9	0,04
Trago à parede ^e	17,3	17,4	16,9	15,7	0,02
Flexão espinal lateral ^e	10,6	11,0	11,4	12,9	0,03

^a Medida pela VAS, com 0 = nenhuma e 10 = grave
^b Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Bath (BASFI), média de 10 questões
^c Inflamação, média das 2 últimas questões das 6 questões do BASDAI
^d Faixa normal de PCR 0-1,0 mg/dL
^e Valores normais de mobilidade espinal: teste modificado de Schober: > 4 cm; expansão torácica: > 6 cm; trago < 15 cm; flexão espinal lateral: > 10 cm

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

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

Artrite psoriásica

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

- Resposta clínica

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

Quando comparado ao placebo, o tratamento com infliximabe resultou em melhora nos componentes do critério de resposta ACR, assim como em dactilites e entesopatia (Tabela 6). A resposta clínica foi mantida ao longo das 54 semanas. Respostas semelhantes foram observadas na fase inicial do estudo randomizado, controlado com placebo em 104 pacientes com artrite psoriásica e as respostas foram mantidas ao longo de 98 semanas na fase de extensão aberta.

Tabela 6. Componentes ACR20 e porcentagem de pacientes com 1 ou mais articulações com dactilite e porcentagem de pacientes com entesopatia no nível basal e na semana 24

Pacientes randomizados	Placebo (n =100)		infiximabe 5 mg/kg ^a (n =100)	
	Nível basal	24 semanas	Nível basal	24 semanas
Parâmetros (medianas)				
Nº de articulações dolorosas ^b	24	20	20	6
Nº de articulações edemaciadas ^c	12	9	12	3
Dor ^d	6,4	5,6	5,9	2,6
Avaliação Médica Global ^d	6,0	4,5	5,6	1,5
Avaliação Global do Paciente ^d	6,1	5,0	5,9	2,5
índice de Incapacidade (HAQ- DI) ^e	1,1	1,1	1,1	0,5
PCR (mg/dL) ^f	1,2	0,9	1,0	0,4
% de pacientes com 1 ou mais dedos com dactilite	41	33	40	15
% de pacientes com entesopatia	35	36	42	22

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

^b Escala de 0 - 68

^c Escala de 0 - 66

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

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

^f Faixa normal 0 - 0,6 mg/dL

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

- Respostas radiográficas

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

- Função física

O status da função física foi avaliado usando o Índice de Incapacidade HAQ (HAQ-DI) e o questionário de saúde SF-36. Os pacientes tratados com infliximabe tiveram melhora significativa na função física, conforme avaliado pelo HAQ-DI (porcentagem mediana de melhora na pontuação HAQ-DI em relação aos níveis basais na semana 14 e 24 de 43% dos pacientes tratados com infliximabe vs. 0% dos pacientes tratados com placebo).

Durante a fase duplo-cega do estudo, controlada com placebo (24 semanas), 54% dos pacientes tratados com infliximabe alcançaram melhora clinicamente significativa no HAQ-DI (diminuição de $\geq 0,3$ unidades) comparado com 22% dos pacientes tratados com placebo. Os pacientes tratados com infliximabe também demonstraram maior melhora nas pontuações dos componentes mental e físico resumidos SF-36, do que os pacientes tratados com placebo. As respostas foram mantidas por até 2 anos na fase de extensão aberta do estudo.

Psoríase em placa

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

O Estudo I (EXPRESS) avaliou 378 pacientes que receberam placebo ou infliximabe na dose de 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 (terapia de indução), seguida por terapia de manutenção a cada 8 semanas. Na semana 24, o grupo placebo passou a receber terapia de indução com infliximabe (5 mg/kg), seguida pela terapia de manutenção a cada 8 semanas. Os pacientes originalmente randomizados para infliximabe continuaram a receber infliximabe 5 mg/kg a cada 8 semanas até a semana 46. Entre todos os grupos de tratamento, a pontuação PASI mediana no nível basal foi de 21 e a pontuação da Avaliação Médica Global Estática (sPGA) no nível basal variou de moderada (52% dos pacientes) para intensa (36%), para grave (2%). Em adição, 75% dos pacientes tiveram um BSA $> 20\%$. Setenta e um por cento dos pacientes previamente receberam tratamento sistêmico e 82% dos pacientes receberam fototerapia.

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

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

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

Nos Estudos I, II e III, o desfecho primário foi a proporção de pacientes que alcançaram uma redução na pontuação PASI de ao menos 75% (PASI 75) em relação ao nível basal, na semana 10. No Estudo I e Estudo III, outro fator avaliado incluiu a proporção de pacientes que atingiram uma pontuação de sPGA “clareamento completo” ou “doença mínima”. A escala sPGA é uma escala de 6 categorias, variando de “5 = doença grave” a “0 = clareamento completo”,

que indica a avaliação global do médico da gravidade da psoríase, com foco na infiltração, eritema e descamação. O sucesso do tratamento, definido como “clareamento completo” ou “doença mínima”, consistiu de nenhuma ou mínima elevação da placa, com eritema de coloração até vermelho claro e nenhuma ou mínima descamação fina de < 5% da superfície da placa.

O Estudo II também avaliou a proporção de pacientes que alcançou uma pontuação de “clareamento completo” ou “excelente” pela Avaliação Global Médica relativa (rPGA). O rPGA é uma escala de 6 categorias que varia de “6 = piora” a “1 = clareamento completo” que foi avaliada em relação ao nível basal. As lesões globais foram classificadas conforme a porcentagem de acometimento corporal, bem como a infiltração global, descamação e eritema. O sucesso do tratamento, definido como “clareamento completo” ou “excelente”, consistiu em alguma mudança de coloração residual rosada ou pigmentação, para melhora acentuada (textura da pele próxima do normal. Algum eritema pode estar presente). Os resultados destes estudos estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Estudos de psoríase I, II e III, porcentagem de pacientes que alcançaram PASI 75 na semana 10 e porcentagem de pacientes que alcançaram “sucesso” do tratamento com a Avaliação Médica Global

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

* p < 0,001 comparado com placebo%.

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

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

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

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

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

Os grupos que receberam a dose de manutenção a cada 8 semanas parecem ter tido maior porcentagem de sustentação do PASI 75 até a semana 50, quando comparado com aqueles pacientes que receberam doses conforme necessário ou PRN, e a melhor resposta foi mantida para a dose de 5 mg/kg a cada 8 semanas. Estes resultados são apresentados na Figura 2. Na semana 46, quando as concentrações séricas de infliximabe estavam no vale no grupo de dose a cada 8 semanas, 54% dos pacientes do grupo de 5 mg/kg alcançou PASI 75 comparado com 36% no grupo de 3 mg/kg. A menor porcentagem de respondedores PASI 75 no grupo de dose 3 mg/kg a cada 8 semanas, comparado ao grupo de

5 mg/kg foi associada a menor porcentagem de pacientes com níveis séricos (vale) de infliximabe detectável. Isto pode estar relacionado em parte com as maiores taxas de anticorpos. Além disso, no subgrupo de pacientes que alcançaram uma resposta na semana 10, a manutenção da resposta parece ser maior nos pacientes que receberam infliximabe a cada 8 semanas na dose de 5 mg/kg. Independente se as doses de manutenção são PRN ou a cada 8 semanas, há uma diminuição na resposta da subpopulação de pacientes em cada grupo ao longo do tempo. Os resultados do Estudo I até a semana 50 nos grupos de regime de dose de manutenção de 5 mg/kg a cada 8 semanas, foram semelhantes aos resultados obtidos no Estudo II.

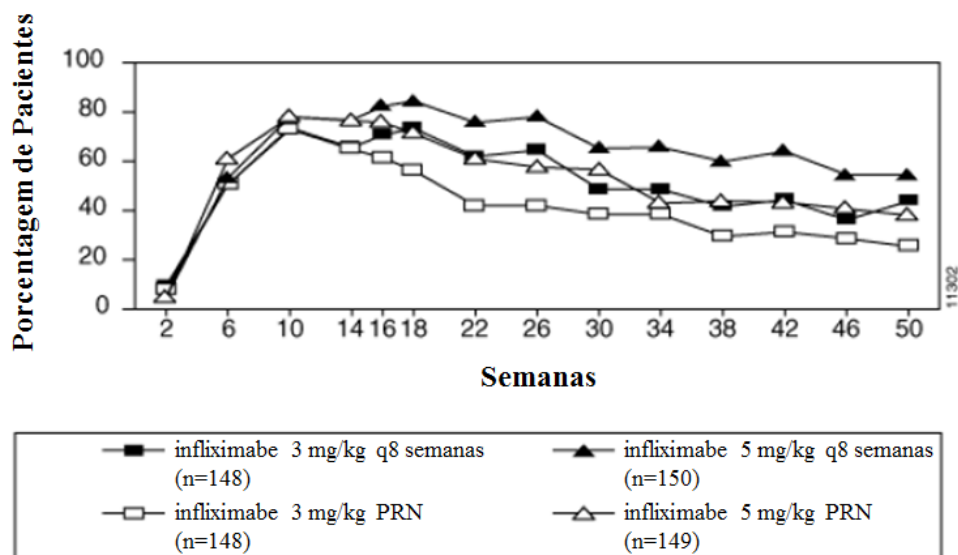


Figura 2. Proporção de pacientes alcançando melhora no PASI $\geq$ 75% em relação ao nível basal até a semana 50; pacientes randomizados na semana 14

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

Doença de Crohn ativa

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

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

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

daqueles que não responderam nesta semana. Após a semana 6, a retirada gradual de corticosteroides foi permitida. Na semana 2, 57% (311/545) dos pacientes estavam em resposta clínica. Na semana 30, uma proporção significativamente maior destes pacientes nos grupos de manutenção com 5 mg/kg e 10 mg/kg alcançou remissão clínica, comparado aos pacientes no grupo de manutenção com placebo (Tabela 8). Adicionalmente, uma proporção significativamente maior de pacientes nos grupos de manutenção com infliximabe 5 mg/kg e 10 mg/kg estavam em remissão clínica e aptos para interromper o uso de corticosteroides, quando comparado aos pacientes do grupo de manutenção com placebo, na semana 54 (Tabela 8).

Tabela 8. Remissão clínica e retirada de esteroides

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

^a infliximabe na semana 0.

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

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

^d Daqueles recebendo corticosteroides no nível basal.

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

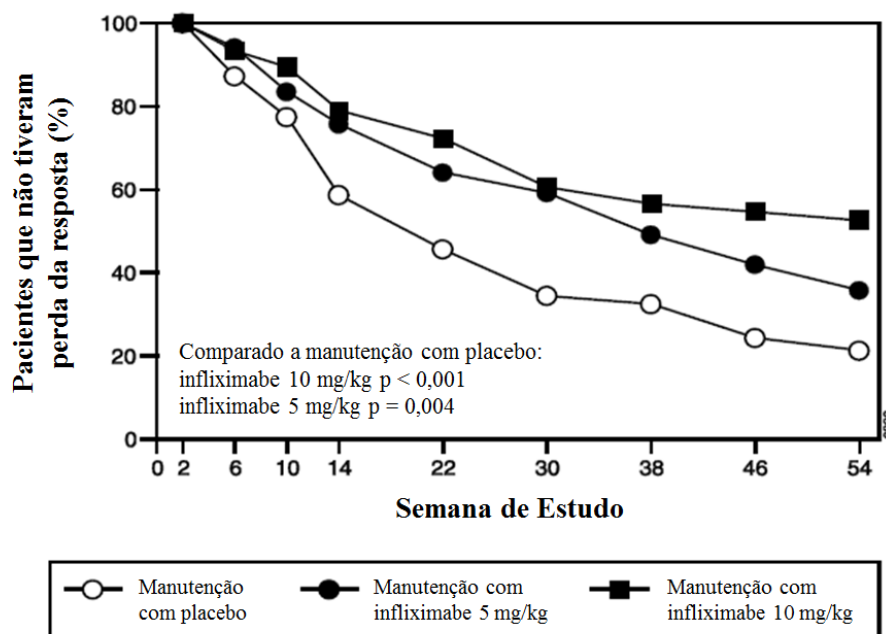


Figura 3: Estimativa Kaplan-Meier da proporção de pacientes que não tiveram perda de resposta até a semana 54

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

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

Doença de Crohn fistulizante

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

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

No segundo estudo [ACCENT II (Estudo de Crohn II)], os pacientes que foram incluídos tiveram que ter ao menos 1

fístula de drenagem enterocutânea (perianal e abdominal). Todos os pacientes receberam infliximabe nas semanas 0, 2 e 6. Os pacientes foram randomizados para manutenção com placebo ou infliximabe 5 mg/kg na semana 14. Os pacientes receberam as doses de manutenção na semana 14 e depois a cada 8 semanas, até a semana 46. Os pacientes que tinham resposta da fístula (resposta da fístula foi definida da mesma forma que no primeiro estudo) nas semanas 10 e 14 foram randomizados separadamente daqueles que não tinham resposta. O desfecho primário foi o tempo para a perda da resposta a partir da randomização entre os pacientes que tinham resposta da fístula.

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

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

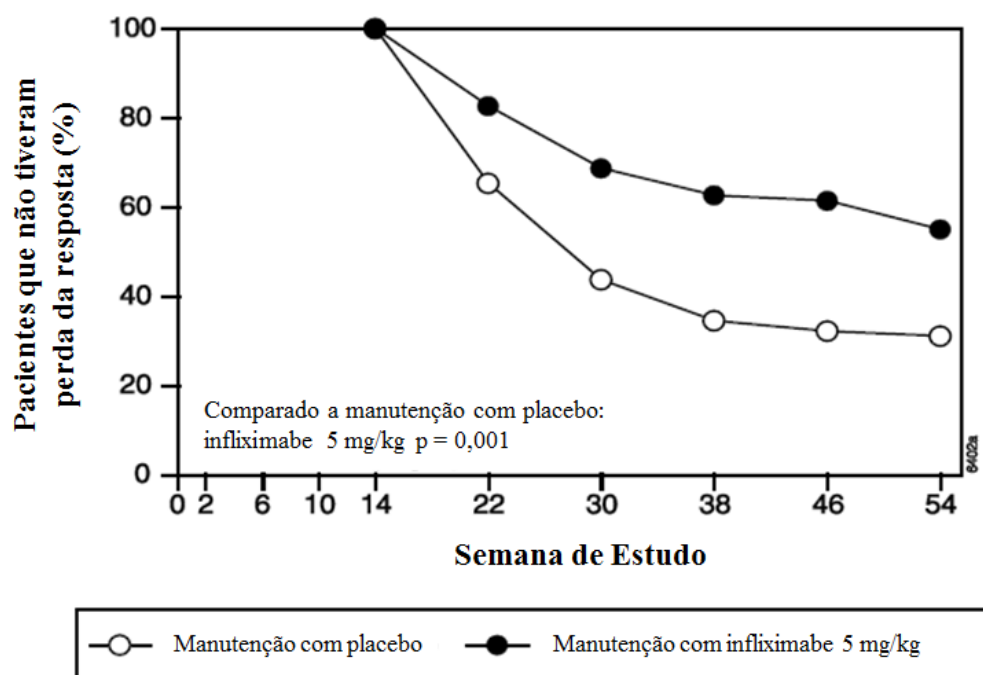


Figura 4. Estimativa da tabela de vida a partir da proporção de pacientes que não tiveram perda de resposta de fístula até a semana 54

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

Os pacientes que não alcançaram uma resposta até a semana 14 provavelmente não responderiam a doses adicionais de infliximabe.

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

Doença de Crohn pediátrica

A segurança e eficácia de infliximabe foram avaliadas em um estudo randomizado, aberto (Estudo Peds Crohn) em 112 pacientes com idade entre 6 e 17 anos, com doença de Crohn moderada a gravemente ativa e resposta inadequada às terapias convencionais. A mediana de idade foi de 13 anos e a mediana do Índice de Atividade da Doença de Crohn Pediátrica (PCDAI) foi de 40 (em uma escala de 0 a 100). Foi requisitado que todos os pacientes estivessem em um regime de doses estáveis de 6-MP, AZA ou MTX. Trinta e cinco por cento também estavam recebendo corticosteroides no nível basal.

Todos os pacientes receberam dose de indução de infliximabe 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6. Na semana 10, 103 pacientes foram randomizados para um regime de manutenção com infliximabe 5 mg/kg, administrados a cada 8 semanas, ou a cada 12 semanas.

Na semana 10, 88% dos pacientes estavam em resposta clínica (definida como uma diminuição em relação ao nível basal na pontuação PCDAI de ≥ 15 pontos e pontuação total de < 30 pontos) e 59% estavam em remissão clínica (definida como pontuação PCDAI de < 10 pontos).

A proporção de pacientes pediátricos que alcançaram resposta clínica na semana 10 foi comparada favoravelmente à proporção de adultos que alcançou a remissão clínica no Estudo de Crohn I. A definição de resposta clínica no Estudo Peds Crohn foi baseada na pontuação PCDAI, onde a pontuação CDAI foi usada no Estudo de Crohn I em adultos.

Nas semanas 30 e 54, a proporção de pacientes em resposta clínica foi maior no grupo de tratamento a cada 8 semanas, do que no grupo de tratamento a cada 12 semanas (73% vs. 47% na semana 30 e 64% vs. 33% na semana 54). Em ambas semanas 30 e 54, a proporção de pacientes em remissão clínica também foi maior no grupo tratado a cada 8 semanas do que no grupo a cada 12 semanas (60% vs. 35% na semana 30 e 56% vs. 24% na semana 54) (Tabela 9).

Para os pacientes no Estudo Peds Crohn recebendo corticosteroides no basal, a proporção de pacientes que descontinuou os corticosteroides enquanto em remissão clínica na semana 30 foi de 46% para o grupo de manutenção a cada 8 semanas e 33% para o grupo a cada 12 semanas. Na semana 54, a proporção de pacientes capaz de descontinuar corticosteroides enquanto em remissão clínica foi de 46% no grupo de manutenção a cada 8 semanas e 17% no grupo a cada 12 semanas.

Tabela 9. Resposta e remissão no estudo Peds Crohn

	infliximabe 5 mg/kg	
	A cada 8 semanas	A cada 12 semanas
	Grupo de tratamento	Grupo de tratamento
Pacientes randomizados	52	51
Resposta clínica ^a		
Semana 30	73% ^d	47%
Semana 54	64% ^d	33%
Remissão clínica ^b		
Semana 30	60% ^c	35%
Semana 54	56% ^d	24%

^a Definido como uma diminuição em relação ao nível basal na pontuação PCDAI de ≥ 15 pontos e pontuação total < 30 pontos.

^b Definido como uma pontuação PCDAI < 10 pontos.

^c Valor de $p < 0,05$.

^d Valor de $p < 0,01$.

Colite ou retocolite ulcerativa

A segurança e eficácia de infliximabe foram avaliadas em 2 estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo em 728 pacientes com colite ou retocolite ulcerativa moderada ou gravemente ativa (UC) [pontuação de Mayo entre 6 e 12 (faixa possível de 0 a 12), subpontuação endoscópica > 2] com uma resposta inadequada ao tratamento convencional oral (Estudos UC I e UC II). Foi permitido o uso concomitante de doses estáveis de aminossalicilatos, corticosteroides e/ou agentes imunomoduladores. A redução gradual de corticosteroides foi permitida após a semana 8. Os pacientes foram randomizados na semana 0 para receber placebo, infliximabe 5 mg/kg

ou 10 mg/kg e depois nas semanas 0, 2, 6 e, então, a cada 8 semanas até a semana 46 no Estudo UC I; e nas semanas 0, 2, 6 e depois a cada 8 semanas até a semana 22 no Estudo UC II. No Estudo UC II, foi permitido que os pacientes continuassem no tratamento cego até a semana 46 conforme critério do investigador.

Os pacientes no Estudo UC I apresentaram falha da resposta ou foram intolerantes ao uso de corticosteroides orais, 6-MP ou AZA. Os pacientes do Estudo UC II apresentaram falha da resposta ou foram intolerantes aos tratamentos anteriormente mencionados e /ou aminossalicilatos. Uma proporção semelhante de pacientes do Estudo UC I e UC II estavam recebendo corticosteroides (61% e 51%, respectivamente), 6-MP/AZA (49% e 43%) e aminossalicilatos (70% e 75%) no nível basal. Mais pacientes no Estudo UC II do que UC I estavam recebendo exclusivamente aminossalicilatos (26% vs. 11%, respectivamente). A resposta clínica foi definida como uma diminuição em relação ao nível basal na pontuação de Mayo de > 30% e > 3 pontos, acompanhado por uma diminuição na subpontuação de sangramento retal de > 1 ou subpontuação de sangramento retal de 0 ou 1.

- Resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa

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

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

Tabela 10. Resposta, remissão e cicatrização da mucosa em estudos de colite ulcerativa

	Estudo UC I			Estudo UC II		
	Placebo	infliximabe 5 mg/kg	infliximabe 10 mg/kg	Placebo	infliximabe 5 mg/kg	infliximabe 10 mg/kg
Pacientes randomizados	121	121	122	123	121	120
Resposta clínica^{a,d}						
Semana 8	37%	69%*	62%*	29%	65%*	69%*
Semana 30	30%	52%*	51%**	26%	47%*	60%*
Semana 54	20%	45%*	44%*	N/A	N/A	N/A
Resposta Sustentada^d						
(Resposta clínica em ambas semanas 8 e 30)	23%	49%*	46%*	15%	41%*	53%*
(Resposta clínica em ambas semanas 8, 30 e 54)	14%	39%*	37%*	N/A	N/A	N/A
Remissão clínica^{b,d}						
Semana 8	15%	39%*	32%**	6%	34%*	28%*
Semana 30	16%	34%**	37%*	11%	26%**	36%*

Semana 54	17%	35%**	34%**	N/A	N/A	N/A
Remissão sustentada^d						
(Remissão clínica em ambas semanas 8 e 30)	8%	23%**	26%*	2%	15%*	23%*
(Remissão clínica em ambas semanas 8, 30 e 54)	7%	20%**	20%**	N/A	N/A	N/A
Cicatrização da mucosa^{c,d}						
Semana 8	34%	62%*	59%*	31%	60%*	62%*
Semana 30	25%	50%*	49%*	30%	46%**	57%*
Semana 54	18%	45%*	47%*	N/A	N/A	N/A

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

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

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

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

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

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

Tabela 11. Proporção de pacientes do Estudo UC I com subpontuação de Mayo indicando doença inativa ou leve até a semana 54

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

Colite ou retocolite ulcerativa pediátrica

A segurança e eficácia de infliximabe na redução dos sinais e sintomas, na indução e manutenção da remissão clínica

em pacientes pediátricos com 6 anos ou mais, com colite ou retocolite ulcerativa moderada ou gravemente ativa que tinham resposta inadequada ao tratamento convencional, são suportadas pelas evidências obtidas a partir de estudos bem controlados e adequados de infliximabe em adultos. Dados adicionais de segurança e farmacocinética foram coletados de um estudo em UC pediátrico, aberto, em 60 pacientes pediátricos com idades entre 6 e 17 anos (mediana de idade de 14,5 anos) com colite ou retocolite ulcerativa moderada a gravemente ativa (pontuação de Mayo de 6 a 12; subpontuação endoscópica ≥ 2) e com resposta inadequada aos tratamentos convencionais. No nível basal, a mediana da pontuação de Mayo era de 8; 53% dos pacientes estavam em tratamento com agentes imunomoduladores (6-MP/AZA/MTX) e 62% dos pacientes estavam recebendo corticosteroides (dose mediana de 0,5 mg/kg/dia equivalente à prednisona). A descontinuação de imunomoduladores e redução gradual dos corticosteroides foram permitidas após a semana 0. Todos os pacientes receberam dose de indução de 5 mg/kg de infliximabe nas semanas 0, 2 e 6. Os pacientes que não responderam ao infliximabe na semana 8 não receberam mais doses de infliximabe e retornaram para o acompanhamento de segurança. Na semana 8, 45 pacientes foram randomizados para um regime de manutenção de 5 mg/kg de REMICADE a cada 8 semanas, até a semana 46 ou a cada 12 semanas, até a semana 42. Foi permitido que os pacientes mudassem para uma dose maior e/ou um regime de administração mais frequente, caso houvesse perda de resposta.

A resposta clínica na semana 8 foi definida como uma diminuição na pontuação de Mayo em relação ao nível basal de até $\geq 30\%$ e ≥ 3 pontos, incluindo uma diminuição na subpontuação de sangramento retal de até > 1 ponto ou alcance de uma subpontuação de sangramento retal de 0 ou 1.

A remissão clínica na semana 8 foi medida pela pontuação de Mayo, definida como uma pontuação de Mayo < 2 pontos, com nenhuma subpontuação individual > 1 . A remissão clínica foi também avaliada na semana 8 e semana 54, usando a pontuação Índice de Atividade da Colite Ulcerativa Pediátrica (PUCAI) e foi definida como uma pontuação PUCAI < 10 pontos.

Foram feitas endoscopias no nível basal e na semana 8. A subpontuação endoscópica de Mayo de 0 indicou doença normal ou inativa e uma subpontuação de 1 indicou doença leve (eritema, padrão vascular diminuído ou friabilidade leve).

De 60 pacientes tratados, 44 tinham resposta clínica na semana 8. De 32 pacientes recebendo imunomoduladores concomitantemente no nível basal, 23 alcançaram resposta clínica na semana 8, comparado com 21 de 28 daqueles que não recebiam tal medicação no nível basal. Na semana 8, 24 ou 60 pacientes estavam em remissão clínica, conforme medido pela pontuação de Mayo e 17 de 51 pacientes estavam em remissão, conforme a pontuação PUCAI. Na semana 54, 8 de 21 pacientes no grupo de tratamento a cada 8 semanas e 4 de 22 pacientes no grupo a cada 12 semanas, alcançaram remissão, conforme medido pela pontuação PUCAI.

Durante a fase de manutenção, 23 de 45 pacientes randomizados (9 do grupo de tratamento a cada 8 semanas e 14 pacientes do grupo a cada 12 semanas) necessitaram de um aumento de dose e/ou aumento na frequência da administração de infliximab, devido a perda de resposta. Nove de 23 pacientes que necessitaram da alteração na dose alcançaram remissão na semana 54. Sete destes pacientes receberam o regime de dose de 10 mg/kg a cada 8 semanas.

Referências bibliográficas:

1. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CEM, for the EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1367-74.
2. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, Bala M, Marano CW, and Alan Menter A. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(4):534-42.
3. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, Furst DE, Molitor J, Keystone E,

- Gladman D, Manger B, Wassenberg S, Weier R, Wallace DJ, Weisman MH, Kalden JR and Smolen J. Sustained Benefits of Infliximab Therapy for Dermatologic and Articular Manifestations of Psoriatic Arthritis. Results From the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *Arthritis & Rheumatism*, 2005;52(4): 1227-1236. DOI 10.1002/art.20967
4. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT. and Kavanaugh A. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann. Rheum. Dis* published online 24 Feb 2005; doi: 10.1136/ard.2004.032268
 5. Smolen JS, van der Heijde DMFM, St.Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, Maini RN, Kalden JR, Schiff M, Baker D, Han C, Han J, and Bala M, for the Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Predictors of Joint Damage in Patients With Early Rheumatoid Arthritis Treated With High-Dose Methotrexate With or Without Concomitant Infliximab. Results From the ASPIRE Trial. *Arthritis & Rheumatism*, 2006;54(3): 702-710. DOI 10.1002/art.21678
 6. Breedveld FC, Han C, Bala M, van der Heijde D, Baker D, Kavanaugh AF, Maini RN, Lipsky PE. Association between baseline radiographic damage and improvement in physical function after treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:52-55. doi: 10.1136/ard.2003.017160.
 7. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P, and The ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomized trial. *Lancet*, 2002;359:1541-1549.
 8. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak BN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, MBlank MA, and van Deventer SJ. Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
 9. Rutgeerts P; Sandbom WJ.; Feagan BG; Reinisch W; Olson A; Johanns J; Travers S; Rachmilewitz D; Hanauer SB.; Lichtenstein GR.; de Villiers W.S.; Present D; Sands BE.; Colombel JF. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2005;353: 2462-76.
 10. Braun, J.; Brandt, J.; Listing, J.; Zink, A.; Alten, R.; Golder, W.; Gromnica—Ihle, E.; Kellner, H.; Krause, A.; Schneider, M; Sorensen, H.; Zeidler, H.; Thriene, W.; Sieper, J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *The Lancet*. n.359, p. 1187-93, 2002.
 11. Braun, J.; Brandt, J.; Listing, J.; Zink, A.; Alten, R.; Burmester, G.; Golder, W.; Gromnica—Ihle, E.; Kellner, H.; Schneider, M; Sorensen, H.; Zeidler, H.; Reddig, J.; Sieper, J. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*. v.48,n.8, p.2224-2233, 2003.
 12. Braun, J.; Brandt, J.; Listing, J.; Zink, A.; Alten, R.; Burmester, G.; Gromnica—Ihle, E.; Kellner, H.; Schneider, M; Sorensen, H.; Zeidler, H.; Sieper, J. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. v.64, p.229-234, 2005.
 13. Heijde, D.; Dijkmans, B.; Geusens, P.; Sieper, J.; DeWoody, K.; Williamson, P.; Braun, J. and the Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*. v.52, n.2, p.582-591, 2005.
 14. Braun, J.; Deodhar, A.; Dijkmans, B.; Geusens, P.; Sieper, J.; Williamson, P.; Xu, W.; Visvanathan, S.; Baker, D.; Goldstein, N.; Heijde and the Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and Safety of Infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis & Rheumatism*. v.59, n.9, p. 1270-1278, 2008.
 15. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of

moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007;132:863-873.

16. Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanss J, Guzzo C, Winter HS, Kugathasan S, Cohen S, Markowitz J, Escher JC, Veereman-Wauters G, Crandall W, Baldassano R Griffiths A; T72 Study Group. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Apr;10(4):391-9.e 1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.11.026. Epub 2011 Dec 8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

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

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

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

A avaliação histológica de biópsias de cólon obtida antes e 4 semanas após a administração de infliximabe revelou

uma redução substancial do TNF-alfa detectável. O tratamento de pacientes com doença de Crohn com infliximabe também foi associado com redução substancial do marcador inflamatório sérico comumente elevado, a proteína C reativa (PCR). O número total de leucócitos no sangue periférico foi muito pouco afetado em pacientes tratados com 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 infliximabe, não apresentaram diminuição das respostas proliferativas a estímulos em comparação com pacientes não tratados. Não foram observadas alterações substanciais na produção de citocinas por essas células mononucleares estimuladas, após o tratamento com infliximabe. A análise de células mononucleares da lâmina própria obtida por biópsia da mucosa intestinal mostrou que o tratamento com infliximabe provoca redução do número de células capazes de expressar o TNF-alfa e a gamainterferona. Estudos histológicos adicionais forneceram evidência de que o tratamento com infliximabe reduz a infiltração de células inflamatórias em áreas afetadas do intestino e a presença de marcadores inflamatórios nesses sítios.

A avaliação histológica de biópsias do cólon, coletadas antes e em 8 e 30 semanas após a administração de infliximabe em pacientes com colite ulcerativa moderada a gravemente ativa, demonstrou evidência de cicatrização histológica e expressão reduzida de tenascina. A tenascina é um marcador associado com lesão tissular. O tratamento com infliximabe também resultou em regulação descendente dos marcadores inflamatórios HLA-DR, linfócitos CD3+, assim como das enzimas gelatinase B e mieloperoxidase associadas a neutrófilos, 8 semanas depois da administração. O tratamento com infliximabe diminuiu os níveis séricos das moléculas pró-inflamatórias IL-2R IL-6, IL-8 e ICAM-1, a partir de duas semanas após o início do tratamento de pacientes com colite ulcerativa moderada a gravemente ativa. Em geral, estas alterações foram mantidas através de 8 e 30 semanas depois do início do tratamento com infliximabe.

Comparabilidade de RENFLEXIS com Remicade no estudo não clínico

As avaliações de comparabilidade dos estudos farmacodinâmicos *in vitro*, incluindo estudos vinculantes e à base de célula, bem como um estudo de eficácia *in vivo* utilizando um modelo de camundongo transgênico Tg197 de artrite foram realizadas e demonstraram uma atividade farmacológica similar de **RENFLEXIS** e **Remicade**.

Os estudos *in vitro*, incluindo avaliações vinculantes sobre os receptores TNF-alfa, C1q e Fc (FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa e FcRn), um estudo de potência utilizando a linha celular 293-NF-κB-Luc e outros estudos à base de célula, como estudos de apoptose, Citotoxicidade mediada por Célula Dependente de Anticorpo (ADCC) e Citotoxicidade Dependente do Complemento (CDC) investigaram diversas atividades biológicas conhecidas ou tidas por estarem associadas com o modo de ação de infliximabe. Atividades similares / comparáveis de **RENFLEXIS** e **Remicade** foram demonstradas nesses estudos *in vitro*.

Um estudo *in vivo* utilizando um modelo de camundongo Tg197 transgênico de artrite foi realizado para avaliar a eficácia medicamentosa nos animais. Os resultados do estudo *in vivo* mostraram um nível de inibição similar de escores artríticos e de histopatologia entre **RENFLEXIS** e **Remicade**.

Propriedades Farmacocinéticas

Adultos

Infusões intravenosas únicas de 3 mg/kg a 20 mg/kg mostraram uma relação linear entre a dose administrada e a concentração sérica máxima. O volume de distribuição no estado de equilíbrio não foi dependente da dose e indicou que infliximabe foi distribuído predominantemente no compartimento vascular. A mediana dos resultados dos parâmetros farmacocinéticos para doses de 3 mg/kg a 10 mg/kg em artrite reumatoide e 5 mg/kg em doença de Crohn indica que a meia-vida terminal de infliximabe é de 7,7 a 9,5 dias.

Após uma dose inicial de infliximabe, infusões repetidas em 2 e 6 semanas resultaram em perfis previsíveis de concentração versus tempo após cada tratamento. Não ocorreu acúmulo sistêmico de infliximabe com a administração

repetida. Não foram observadas grandes diferenças na depuração ou no volume de distribuição em subgrupos de pacientes adultos definidos por idade ou peso.

População pediátrica

Em geral, as características farmacocinéticas do infliximabe (incluindo as concentrações de pico e de vale e a meia-vida terminal) foram semelhantes em pacientes pediátricos (6 a 17 anos) e adultos com doença de Crohn ou colite ulcerativa após a administração de 5 mg/kg de infliximabe.

A análise da farmacocinética da população, baseada em dados obtidos a partir de pacientes com colite ulcerativa (n = 60), doença de Crohn (n = 112), artrite reumatoide juvenil (n = 117) e doença de Kawasaki (n = 16) com idades com variação global de 2 meses a 17 anos, indicou que a depuração total de infliximabe não aumentou linearmente com o aumento da massa corpórea. Como resultado, após a administração de 5 mg/kg de infliximabe a cada 8 semanas, a mediana prevista da exposição no estado de equilíbrio de infliximabe (área sob a curva de concentração versus tempo no estado de equilíbrio, AUCSS) em pacientes pediátricos com idade entre 6 e 17 anos foi aproximadamente 20% menor que a mediana da exposição ao medicamento no estado de equilíbrio em adultos. A mediana da AUCSS prevista em pacientes pediátricos com idade entre 2 anos e menos de 6 anos foi aproximadamente 40% menor do que em adultos, embora o número de pacientes suportando esta estimativa seja limitado.

Dados pré-clínicos de segurança

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

Comparabilidade de RENFLEXIS com Remicade

A equivalência farmacocinética de **RENFLEXIS** e **Remicade** foi demonstrada no estudo Clínico de Fase I, que é um estudo randomizado, simples-cego, de grupos paralelos em indivíduos saudáveis após uma única administração IV (5 mg/kg) (Estudo SB2-G11-NHV).

Os parâmetros PK, AUCinf, AUClast e Cmax foram comparados entre **RENFLEXIS** e **Remicade**. Os intervalos de confiança (ICs) de 90% da razão geométrica de LSMean entre **RENFLEXIS** e **Remicade** para AUCinf, AUClast e Cmax estavam dentro da margem de equivalência pré-definida de 0,8 a 1,25 (Tabela 12).

**Tabela 12. Comparação estatística dos parâmetros PK primários (RENFLEXIS vs. Remicade)
(Estudo SB2-G11-NHV)**

Parâmetro PK	Tratamento	N	n	LSMean Geométrica	Razão LSMean	IC de 90% da Razão
AUC _{inf} (µg·h/mL)	RENFLEXIS	51	51	37162,228	0,986	0,897 - 1,083
	Remicade	53	53	37704,901		
AUC _{last} (µg·h/mL)	RENFLEXIS	51	51	35701,831	0,994	0,915 - 1,079
	Remicade	53	53	35929,929		
C _{max} (µg/mL)	RENFLEXIS	51	51	125,923	1,007	0,964 - 1,052
	Remicade	53	53	125,053		

AUC_{last}: área sob a curva de concentração de tempo do período zero até a última concentração quantificável; AUC_{inf}: área sob a curva de concentração de tempo do período zero até o infinito; IC: intervalo de confiança; C_{max}: concentração máxima; LSMeans: médias mínimas quadradas; N: número de indivíduos na população PK; n: número de indivíduos que contribuíram com a análise.

Além disso, para fornecer uma evidência de suporte da comparabilidade PK entre **RENFLEXIS** e **Remicade** nos pacientes, os perfis farmacocinéticos em estado de equilíbrio foram avaliados em um subconjunto de pacientes com AR que recebem 3 mg/kg de **RENFLEXIS** (n = 165) ou 3 mg/kg de **Remicade** (n = 160) em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos de Fase 3 (Estudo SB2-G31-RA). Os níveis de C_{trough} da semana 2 até a Semana 30 foram comparáveis entre **RENFLEXIS** e **Remicade**, variando de 1,915 a 17,965 µg/mL para **RENFLEXIS** e 2,224 a 16,954 µg/mL para **Remicade**.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com:

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Infecções

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

Tuberculose

Os pacientes devem ser avaliados quanto aos fatores de risco para tuberculose, incluindo contato próximo com uma pessoa com tuberculose ativa, e testados para a presença de tuberculose latente antes de iniciar o tratamento com

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

O tratamento da tuberculose latente deverá ser iniciado antes do tratamento com **RENFLEXIS**.

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

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

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

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

Infecções por fungos invasivos

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

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

RENFLEXIS não deve ser administrado em pacientes com infecção ativa clinicamente importante. Recomenda-se cautela ao considerar o uso de **RENFLEXIS** em pacientes com infecção crônica ou com histórico de infecção recorrente. Os pacientes devem ser informados sobre os fatores de risco potenciais de infecção e orientados para evitar a exposição a estes fatores.

Se for diagnosticada tuberculose ativa, a terapia com **RENFLEXIS** não deverá ser iniciada.

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

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

A experiência sobre a segurança de procedimentos cirúrgicos em pacientes tratados com infliximabe é limitada. Pacientes que forem submetidos a cirurgias durante o tratamento com **RENFLEXIS** devem ser cuidadosamente

monitorados quanto a infecções e ações apropriadas devem ser tomadas.

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

Insuficiência cardíaca congestiva

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

Reações à infusão/Reações de hipersensibilidade

Para minimizar a incidência de reações de hipersensibilidade, incluindo reações à infusão e do tipo doença do soro, **RENFLEXIS** deve ser administrado como tratamento normal de manutenção após esquema de indução nas Semanas 0, 2 e 6.

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

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

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

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

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

Reações à infusão após readministração de RENFLEXIS

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

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

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

Processo autoimune

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

Eventos neurológicos

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

Eventos hepatobiliares

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

Doenças malignas

- Linfomas

Na porção controlada dos estudos clínicos de todos os agentes bloqueadores de TNF, a maioria dos casos de linfoma foi observada nos pacientes que receberam bloqueadores de TNF em comparação aos pacientes do grupo controle. Durante os estudos clínicos de infliximabe em pacientes com artrite reumatoide, doença de Crohn, artrite psoriásica, espondilite anquilosante e colite ou retocolite ulcerativa, a incidência de linfoma em pacientes tratados com foi maior

que a esperada na população geral, porém, a ocorrência de linfoma foi rara. Pacientes com doença de Crohn ou artrite reumatoide, particularmente aqueles com doença altamente ativa e/ou exposição crônica à terapia imunossupressora, podem ter maior risco (até várias vezes maior) de desenvolvimento de linfoma do que a população geral, mesmo na ausência de terapia com bloqueador de TNF.

- Malignidade pediátrica

Após o início da comercialização foram relatados casos de tumores malignos, sendo alguns fatais, em crianças, adolescentes e adultos jovens (até 22 anos de idade) que receberam agentes bloqueadores do TNF (início do tratamento em idade ≤ 18 anos), incluindo infliximabe para tratar a artrite juvenil idiopática, doença de Crohn ou outras condições.

Aproximadamente a metade dos relatos foi de linfomas. Os outros casos representaram uma variedade de diferentes doenças malignas e incluíram malignidades que normalmente não são observadas em crianças e adolescentes. A maioria dos pacientes estava recebendo concomitantemente imunossupressores, tais como metotrexato, azatioprina ou 6-mercaptopurina. O papel dos bloqueadores de TNF no desenvolvimento de doenças malignas em crianças e adolescentes continua incerto.

- Linfoma de célula-T hepatoesplênica

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

- Leucemia

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

- Malignidades que não sejam linfomas

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

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

- Cânceres de pele

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

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

- Câncer de colo do útero (cérvice)

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

Administração concomitante de inibidor de TNF-alfa e anacinra

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

Administração concomitante de RENFLEXIS e abatacepte

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

Administração concomitante com outros biológicos

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

Substituição por outro biológico

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

Reações hematológicas

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

Vacinações

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

Vacinas de organismos vivos atenuados/Agentes terapêuticos infecciosos

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

Exposição infantil in útero

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

Exposição infantil pelo leite materno

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

Agentes terapêuticos infecciosos

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

Vacinas inativadas

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

Recomenda-se que, se possível, os pacientes pediátricos estejam com todas as vacinas atualizadas, de acordo com as diretrizes atuais para vacinação antes de iniciar o tratamento com RNFLEXIS.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Pacientes pediátricos

RNFLEXIS é indicado para redução dos sinais e sintomas, bem como para indução e manutenção da remissão clínica em pacientes pediátricos que tenham doença de Crohn de moderada a gravemente ativa. Todos os pacientes

pediátricos do estudo clínico de Fase III (REACH) foram mantidos em doses estáveis de 6- mercaptopurina, azatioprina ou metotrexato.

RENFLEXIS é indicado para redução dos sinais e sintomas, bem como para indução e manutenção da remissão clínica, cicatrização da mucosa e redução ou descontinuação do uso de corticosteroides em pacientes pediátricos que tenham colite ou retocolite ulcerativa que tiveram resposta inadequada aos tratamentos convencionais.

infiximabe não foi estudado em crianças com doença de Crohn ou colite ou retocolite com menos de 6 anos de idade. A segurança e a eficácia de infiximabe em pacientes com artrite reumatoide juvenil não foram estabelecidas. A farmacocinética de infiximabe foi avaliada em pacientes pediátricos com doença de Crohn e colite ou retocolite ulcerativa.

Uso em idosos

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

Uso durante a gravidez (Categoria B)

Estudos observacionais disponíveis em mulheres grávidas expostas a REMICADE não mostraram um aumento no risco de malformações maiores entre os nascidos vivos em comparação àquelas expostas a não-biológicos. Entretanto, achados em outros desfechos de nascimentos não foram consistentes entre os estudos. Em um estudo conduzido em um registro da América do Norte de gestações em doenças inflamatórias intestinais (DII), a exposição a REMICADE não foi associada a taxas aumentadas de aborto/natimorto, baixo peso ao nascer, pequeno para a idade gestacional ou infecção do lactente no primeiro ano de vida em comparação com a exposição aos medicamentos não biológicos (exposição materna a REMICADE, exposição materna a medicamentos não-biológicos: 294, 515). Em outro estudo no norte da Europa entre pacientes DII e não-DII, a exposição a REMICADE em combinação com imunossupressores (principalmente corticosteroides sistêmicos e azatioprina), mas não REMICADE como monoterapia, foi associada com taxas aumentadas de nascimento prematuro, pequeno para a idade gestacional, baixo peso ao nascer e hospitalização do lactente por infecção em comparação com tratamento sistêmico não-biológico (nascidos vivos com exposição materna a REMICADE, nascidos vivos com exposição a medicamentos não biológicos: 270, 6460). Ambos estudos apresentam potencial de confundimento (por exemplo, o uso concomitante de outros medicamentos ou tratamentos não foram controlados e a gravidade da doença não foi avaliada).

Não se sabe se **RENFLEXIS** pode afetar a capacidade reprodutiva.

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

Assim como para outros anticorpos IgG, infiximabe atravessa a placenta. O infiximabe foi detectado no soro de

lactentes em até 6 meses após o nascimento. O significado clínico dos baixos níveis séricos de infliximabe no estado imunológico em crianças é desconhecido. Após a exposição *in utero* ao infliximabe, essas crianças podem apresentar aumento do risco de infecções, incluindo infecção generalizada, que pode ser fatal.

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

Lactação

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

Fertilidade

O efeito do infliximabe na fertilidade humana não foi avaliado.

Atenção: Deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos de interação medicamentosa específicos com infliximabe.

Uso concomitante de RENFLEXIS com outro biológico

A combinação de RENFLEXIS com outro biológico utilizado para tratar as mesmas condições que RENFLEXIS, incluindo anacina e abatacepte, não é recomendada.

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

Vacinas de organismos vivos atenuados/Agentes terapêuticos infecciosos

Não é recomendada a administração concomitante de vacinas de organismos vivos atenuados e RENFLEXIS.

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

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

Não é recomendada a administração concomitante de agentes terapêuticos infecciosos e **RENFLEXIS**.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

Após reconstituição e diluição, a estabilidade química e física da solução diluída durante a utilização foi demonstrada durante 34 dias entre 2°C e 8°C e por um período adicional de 24 horas à 25°C após retirada do refrigerador. De um ponto de vista microbiológico, a solução para infusão deve ser administrada imediatamente, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser superiores a 24 horas a 2°C – 8°C a menos que a reconstituição/diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas. Não guarde sobras de solução de infusão não utilizadas para uso posterior.

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

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

Aspecto físico

RENFLEXIS é um pó liofilizado 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 infliximabe é uma proteína. Não use se houver partículas opacas, alteração de cor ou presença de outras partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Preparação e administração

Use a técnica asséptica

1. Calcule a dose e o número de frascos-ampola necessários de **RENFLEXIS**. Cada frasco-ampola contém 100 mg de infliximabe. Calcule o volume total necessário de solução de **RENFLEXIS** a ser reconstituída.
2. Reconstitua cada frasco-ampola de **RENFLEXIS** com 10 mL de água para injeção, usando uma seringa equipada com uma agulha de calibre 21 (0,8 mm) ou menor. Cada mL de solução reconstituída contém 10 mg de infliximabe. Retire o revestimento da tampa do frasco e limpe com álcool a 70%. Introduza a agulha da seringa no frasco-ampola através do centro da rolha de borracha e direcione o jato de água para a injeção para a parede de vidro do frasco-ampola. Não use o frasco-ampola se não houver vácuo. Mexa suavemente a solução, rodando o frasco para dissolver o pó liofilizado. Evite agitação forte 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 infliximabe 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 **RENFLEXIS** para 250 mL com solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v para infusão. Não dilua a solução de **RENFLEXIS** reconstituído com qualquer outro diluente. Isso pode ser realizado se retirado da bolsa ou frasco um volume de cloreto de sódio a 0,9% p/v igual ao volume de **RENFLEXIS** reconstituído a ser introduzido. Introduza lentamente o volume total da solução de **RENFLEXIS** reconstituída no frasco ou na bolsa de 250 mL para a infusão. Misture suavemente.
4. Administre a solução para infusão em período não inferior ao tempo de infusão recomendado para a indicação específica. Use um equipo para infusão com filtro interno, estéril, não pirogênico, com baixa ligação a proteínas (poro de tamanho 1,2 micrômetro ou menor). 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. Se a reconstituição e a diluição forem realizadas em condições assépticas, a solução de infusão de **RENFLEXIS** poderá ser utilizada dentro de 24 horas, se armazenada entre 2 e 8° C. Não estoque a sobra da solução de infusão não utilizada para uso posterior.
5. Não foram conduzidos estudos de compatibilidade física ou bioquímica para avaliar a coadministração de **RENFLEXIS** com outros agentes. Não administre **RENFLEXIS** 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. Descarte a parte não utilizada da solução.

ATENÇÃO: O FRASCO-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.

Posologia

RENFLEXIS destina-se ao uso intravenoso em adultos (com idade acima ou igual a 18 anos) para todas as indicações presentes nesta bula. **RENFLEXIS** destina-se ao uso intravenoso em crianças e adolescentes (com idade entre 6 a 17 anos) somente para a doença de Crohn e colite ou retocolite ulcerativa.

O tratamento com **RENFLEXIS** deve ser iniciado e supervisionado por médicos especializados no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, psoríase em placa ou doenças inflamatórias intestinais. A infusão de **RENFLEXIS** só pode ser delegada a profissionais de saúde qualificados, devidamente treinados para detectar qualquer complicação relacionada à infusão.

O tempo de duração recomendado para a infusão no paciente está relacionado a cada indicação terapêutica e encontra-se descrito em cada uma delas. Todos os pacientes que receberem **RENFLEXIS** deverão ser observados por pelo menos 1 hora após a infusão para verificação de efeitos colaterais. 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 ocorreu anteriormente.

A critério do médico assistente, o tratamento com **RENFLEXIS** pode ser adiado se o paciente tiver um procedimento cirúrgico planejado (vide “Reações Adversas”), considerando a longa meia-vida de infliximabe.

Artrite Reumatoide

Para pacientes não tratados com **RENFLEXIS** previamente: Inicialmente, uma infusão intravenosa de 3 mg/kg,

administrada por um período mínimo de 2 horas, seguida por doses de infusões adicionais de 3 mg/kg nas Semanas 2 e 6 após a primeira infusão e, depois, a cada 8 semanas. Para uma melhor resposta clínica, deve-se levar em consideração um ajuste de dose de até 10 mg/kg ou a administração de doses de 3 mg/kg a cada 4 semanas. Em pacientes com artrite reumatoide cuidadosamente selecionados, que toleraram 3 infusões iniciais de **RENFLEXIS** com 2 horas de duração, deve-se levar em consideração que as administrações subsequentes devem ocorrer por um período mínimo de 1 hora.

RENFLEXIS deve ser administrado em combinação com o metotrexato.

Dados avaliados sugerem que a resposta clínica é normalmente obtida dentro de 12 semanas de tratamento. Se o paciente apresentar uma resposta inadequada ou perda da resposta após esse período, a dose poderá ser ajustada conforme mencionado acima. Caso seja obtida uma resposta adequada, os pacientes deverão ser mantidos na dose selecionada ou na frequência de doses.

A continuação da terapia deverá ser reconsiderada com cautela em pacientes que não demonstraram benefício evidente com a terapêutica dentro das primeiras 12 semanas de tratamento ou após o ajuste da dose.

Espondilite Anquilosante

Infusão intravenosa de 5 mg/kg, administrada por um período mínimo de 2 horas, seguida por doses de infusões adicionais de 5 mg/kg nas Semanas 2 e 6 após a primeira infusão e, depois, a cada 6 a 8 semanas.

Artrite Psoriásica

Infusão intravenosa de 5 mg/kg, administrada por um período mínimo de 2 horas, seguida por doses de infusões adicionais de 5 mg/kg nas Semanas 2 e 6 após a primeira infusão e, depois, a cada 8 semanas. A eficácia e a segurança foram demonstradas em monoterapia ou em combinação com metotrexato.

Psoríase em placa

Infusão intravenosa de 5 mg/kg, administrada por um período mínimo de 2 horas, seguida por doses de infusões adicionais de 5 mg/kg nas Semanas 2 e 6 após a primeira infusão e, depois a cada 8 semanas.

Doença de Crohn moderada a grave em adultos

Para a otimização do controle dos sintomas a longo prazo, infusões intravenosas no regime de indução de 5 mg/kg, administrado em dose única por um período mínimo de 2 horas, nas Semanas 0, 2 e 6 e, depois, em regime de manutenção de 5 mg/kg a cada 8 semanas. Para pacientes que apresentarem resposta incompleta durante o regime de manutenção, deve ser considerado o ajuste da dose para até 10 mg/kg.

Alternativamente, infusão intravenosa inicial de 5 mg/kg, administrada por um período mínimo de 2 horas, pode ser 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 em pediatria

Infusão intravenosa de 5 mg/kg seguida por doses de infusões adicionais de 5 mg/kg nas Semanas 2 e 6 após a primeira infusão e, depois, a cada 8 semanas. Para os pacientes que tiveram resposta incompleta, deve-se levar em consideração a possibilidade de ajuste da dose para até 10 mg/kg. **RENFLEXIS** deve ser administrado concomitantemente com imunomoduladores, incluindo 6-mercaptopurina (6-MP), azatioprina (AZA) ou metotrexato (MTX). Dados disponíveis não sustentam o tratamento com infliximabe em pacientes pediátricos que não responderam dentro das 10 semanas da infusão inicial.

Doença de Crohn fistulizante em adultos

Infusão intravenosa de 5 mg/kg, administrada por um período mínimo de 2 horas, seguida por doses de infusões

adicionais de 5 mg/kg administradas nas Semanas 2 e 6 após a primeira infusão para tratamento de fistula(s) na doença de Crohn. 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, seguidas de infusões de 5 mg/kg a cada 8 semanas.

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 em adultos e pacientes pediátricos

Infusão intravenosa de 5 mg/kg, administrada por um período mínimo de 2 horas, seguida por doses de infusões adicionais de 5 mg/kg nas Semanas 2 e 6 após a primeira infusão e, depois, a cada 8 semanas. Para pacientes adultos que tiverem resposta incompleta ou perda de resposta, deve-se considerar o ajuste da dose para até 10 mg/kg.

Readministração para doença de Crohn e artrite reumatoide

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

Readministração para colite ou retocolite ulcerativa

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

Readministração para espondilite anquilosante

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

Readministração para artrite psoriásica

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

Readministração para psoríase em placa

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nos estudos clínicos com infliximabe, foram observadas reações adversas atribuíveis ao tratamento em 40% dos pacientes tratados com placebo e 60% dos tratados com infliximabe. Os dados de segurança de estudos clínicos estão disponíveis para 5561 pacientes tratados com infliximabe incluindo 1304 com artrite reumatoide, 117 com artrite reumatoide juvenil, 1566 com doença de Crohn (1427 adultos e 139 crianças), 347 com espondilite anquilosante, 293 com artrite psoriásica, 1373 com psoríase em placa, 544 com colite ulcerativa (484 adultos e 60 crianças) e 17 com outras condições. As reações adversas em estudos clínicos estão resumidas na Tabela 13. As reações relacionadas à

infusão (por exemplo, dispneia, rubor, cefaleia e erupção cutânea) estão entre as causas mais comuns de descontinuação, exceto na colite ulcerativa, doença de Crohn pediátrica e artrite psoriásica.

Tabela 13. Resumo das Reações Adversas ao Medicamento em Estudos Clínicos

Pele e anexos	Erupção cutânea, prurido, urticária, sudorese aumentada, pele seca, dermatite fúngica/onicomicose, eczema/seborreia, alopecia
Sistema Nervoso Central e Periférico	Cefaleia, vertigem/tontura
Sistema gastrointestinal	Náusea, diarreia, dor abdominal, dispepsia, estenose intestinal, vômito, constipação
Sistema respiratório	Infecção do trato respiratório superior, infecção do trato respiratório inferior (incluindo pneumonia), dispneia, sinusite, pleurisia, edema pulmonar
Organismo como um todo	Fadiga, dor no tórax, edema, ondas de calor, dor, calafrios/rigidez
Mecanismo de resistência	Infecção viral, febre, abscesso, celulite, monilíase, reação do tipo sarcoide
Sistema musculoesquelético	Mialgia, artralgia
Vascular (extracardíaco)	Rubor, tromboflebite, equimose/hematoma
Cardiovascular (geral)	Hipertensão, hipotensão
Sangue	Anemia, leucopenia, linfadenopatia, neutropenia, trombocitopenia
Psiquiátrico	Insônia, sonolência
Sistema hepático e biliar	Transaminases hepáticas elevadas, função hepática anormal
Sistema urinário	Infecção do trato urinário
Olhos e visão	Conjuntivite
Frequência e ritmo cardíaco	Palpitação, bradicardia
Local de administração / aplicação	Reações no local da injeção
Colágeno	Autoanticorpos
Neoplasia benigna e maligna	Linfoma
Investigações	Aumento de peso ¹

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

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

Aproximadamente 3% das infusões de infliximabe foram acompanhadas por sintomas não específicos como febre ou calafrios, < 1% por prurido ou urticária, 1% por reações cardiopulmonares (principalmente dor no tórax, hipotensão, hipertensão ou dispneia) ou por sintomas combinados de prurido/urticária e reações cardiopulmonares. Reações graves

à infusão ocorreram em < 1% dos pacientes e incluíram anafilaxia, convulsões, erupção cutânea eritematosa e hipotensão. Aproximadamente 3% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido a reações relacionadas à infusão e todos os pacientes se recuperaram com ou sem tratamento médico.

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

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

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

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

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

Hipersensibilidade tardia/Reações após a readministração: Em um estudo clínico no qual 37 de 41 pacientes com doença de Crohn foram retratados com infliximabe, após um período de 2 a 4 anos sem tratamento com infliximabe, 10 pacientes apresentaram eventos adversos que se manifestaram 3 a 12 dias após a infusão. Em 6 desses, os eventos foram considerados graves. Os sinais e sintomas incluíram mialgia e/ou artralgia com febre e/ou erupção cutânea, com alguns pacientes apresentando, também, prurido, edema facial, edema palmar ou lábios, disfagia, urticária, dor de garganta e cefaleia. Os pacientes que apresentaram estes eventos adversos não haviam apresentado eventos adversos relacionados à infusão associados ao tratamento inicial com infliximabe. Estes eventos adversos ocorreram em 39% (9/23) dos pacientes que haviam recebido a formulação líquida (usada em um pequeno número de estudos clínicos), e 7% (1/14) dos pacientes que receberam a formulação liofilizada. Os dados clínicos não foram suficientes para determinar se a ocorrência dessas reações é devida às diferentes formulações administradas nesses pacientes. Em todos

os casos, os sinais e sintomas dos pacientes melhoraram significativamente ou foram resolvidos com o tratamento. Os dados são insuficientes em relação à incidência desses eventos após intervalos de 1 a 2 anos sem o uso do medicamento. Esses eventos foram observados com pouca frequência em estudos clínicos e em relatos pós-comercialização com intervalos de retratamento de até 1 ano. Nos 3 estudos de psoríase em placa, 1% (15/1373) dos pacientes tiveram sintomas de artralgia, doença do soro, mialgia, febre e erupções cutâneas, frequentemente no início do tratamento após as infusões de infliximabe. O tratamento com infliximabe foi descontinuado e/ou outro tratamento foi instituído na maioria dos casos, com melhora ou resolução dos sinais e sintomas.

Imunogenicidade: Pacientes que produziram anticorpos contra infliximabe apresentaram maior predisposição (aproximadamente 2 a 3 vezes) ao desenvolvimento de reações relacionadas à infusão. Anticorpos contra infliximabe apareceram em 10% dos pacientes tratados com esquema de indução com 3 doses, seguido por terapia de manutenção. O uso concomitante de imunossupressores pareceu reduzir a frequência de anticorpos contra infliximabe e de reações relacionadas à infusão. Em um estudo fase III de doença de Crohn em pacientes virgens de imunomoduladores, os anticorpos apareceram na Semana 30 em 14% dos pacientes tratados com infliximabe em monoterapia e 1% dos pacientes tratados com infliximabe em combinação com azatioprina. Uma maior incidência de anticorpos contra infliximabe foi observada em pacientes com doença de Crohn tratados com infliximabe após intervalos sem tratamento > 16 semanas. No estudo fase III de artrite psoriásica, onde os pacientes receberam 5 mg/kg com ou sem metotrexato concomitante, os anticorpos ocorreram em 15% dos pacientes. Nos dois estudos fase III de psoríase em placa, infliximabe foi administrado com indução seguida de terapia de manutenção sem tratamento concomitante com imunossupressores. Nestes estudos, anticorpos foram detectados em aproximadamente 25% a 30% dos pacientes que receberam tratamento de manutenção com 5 mg/kg a cada 8 semanas, durante 1 ano e em taxas maiores (até 1,6 vezes) com outros esquemas posológicos (3 mg/kg a cada 8 semanas, 3 mg/kg administrados conforme necessário e 5 mg/kg administrados conforme necessário). Apesar do aumento na formação de anticorpos, as taxas de reação à infusão nos dois estudos fase III de psoríase em placa em pacientes tratados com 5 mg/kg na indução seguido por manutenção a cada 8 semanas, durante um ano (14,1%-23,0%), e as taxas de reações graves à infusão (<1%) foram semelhantes àquelas observadas em outras populações do estudo.

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

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

Em estudos clínicos, foram observadas elevações leves ou moderadas de ALT e AST em pacientes recebendo infliximabe, sem progressão para lesão hepática grave. Foram observadas elevações de ALT > 5 vezes o limite normal

superior (ver Tabela 14). A elevação das aminotransferases (mais comum da ALT do que da AST) foi observada em maior proporção nos pacientes recebendo infliximabe do que no grupo controle, quando administrado em monoterapia ou em combinação com outros agentes imunossupressores (ver Tabela 14). A maioria das anormalidades das aminotransferases foi transitória; entretanto, em um pequeno número de pacientes, as elevações foram mais prolongadas. Em geral, os pacientes que desenvolveram aumento de ALT e AST eram assintomáticos, e as anormalidades diminuíram ou foram resolvidas com a continuação ou descontinuação de infliximabe, ou modificação da medicação concomitante.

Tabela 14. Proporção de pacientes com atividade de ALT aumentada nos estudos clínicos

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

¹ Número de pacientes avaliados para ALT;

² A mediana do acompanhamento é baseada nos pacientes tratados;

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

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

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

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

⁷ Dados do C168T72;

⁸ Dados do C0168T51;

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

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

Anticorpos antinucleares (ANA)/Anticorpos anti-DNA dupla-hélice (DNAds): Em estudos clínicos, aproximadamente metade dos pacientes tratados com infliximabe 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% dos pacientes tratados com infliximabe, comparado com 0% dos pacientes tratados com placebo. No entanto, relatos de lúpus e síndrome semelhante ao lúpus permaneceram incomuns.

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

Reações adversas na artrite reumatoide juvenil (ARJ): a segurança e a eficácia de infliximabe foram avaliadas em um estudo duplo-cego, multicêntrico, randomizado, controlado por placebo durante 14 semanas, seguido por uma extensão de tratamento duplo-cego, todos ativos, por um máximo de 44 semanas. Um total de 122 pacientes com ARJ ativa, com idade entre 4 e 17 anos, que haviam sido tratados com metotrexato durante pelo menos 3 meses, foram

admitidos. Cento e vinte (120) pacientes receberam o medicamento do estudo. O uso concomitante de ácido fólico, corticosteroides por via oral (< 10 mg/dia), anti-inflamatórios não esteroides e/ou metotrexato era permitido.

Doses de 3 mg/kg de infliximabe ou placebo foram administradas por via intravenosa nas Semanas 0, 2, 6, 14 e 20; e depois a cada 8 semanas até a Semana 44. Para manter o tratamento cego, o grupo tratado com 3 mg/kg recebeu também uma única infusão de placebo na Semana 16, enquanto que os pacientes randomizados para placebo passaram a receber 6 mg/kg de infliximabe nas semanas 14, 16 e 20 e depois a cada 8 semanas até a Semana 44.

A segurança e a eficácia de infliximabe no tratamento de crianças com ARJ não foram estabelecidas. Quarenta e uma das 60 crianças (68,3%) com ARJ recebendo 3 mg/kg de infliximabe com metotrexato apresentaram uma infecção durante 52 semanas de observação, comparada a 37 das 57 (64,9%) crianças com ARJ recebendo 6 mg/kg de infliximabe concomitante ao metotrexato durante 38 semanas de observação e 28 das 60 (46,7%) crianças recebendo placebo concomitante ao metotrexato durante 14 semanas de observação. As infecções mais comumente relatadas foram as do trato respiratório superior e faringite, sendo a pneumonia a infecção grave mais comumente relatada. Outras infecções relevantes incluíram varicela primária em 1 paciente e herpes zoster em outro.

A incidência de reações à infusão em pacientes pediátricos com ARJ recebendo 3 mg/kg de infliximabe foi de 35,0% comparado com 17,5% dos que receberam 6 mg/kg. As reações à infusão mais comuns foram: vômito, febre, cefaleia e hipotensão. No grupo recebendo 3 mg/kg de infliximabe, 4 pacientes tiveram reações graves à infusão e três deles relataram uma possível reação anafilática (2 dos quais estavam entre as reações graves à infusão). No grupo recebendo 6 mg/kg de infliximabe, 2 pacientes tiveram reações graves à infusão, um dos quais apresentou uma possível reação anafilática. Dois dos 6 pacientes que tiveram reações graves à infusão receberam infliximabe por infusão rápida (menos de 2 horas de duração).

Um total de 37,7% dos pacientes com ARJ recebendo 3 mg/kg de infliximabe desenvolveram anticorpos contra o infliximabe comparado aos 12,2% dos pacientes recebendo 6 mg/kg. Os títulos dos anticorpos foi significativamente maior para o grupo de 3 mg/kg comparado ao de 6 mg/kg.

Reações adversas em doença de Crohn pediátrica: Em geral, os eventos adversos ocorridos em pacientes pediátricos que receberam infliximabe foram semelhantes em frequência e tipo àqueles observados em pacientes adultos com doença de Crohn. As diferenças dos adultos e outras considerações especiais são discutidas nos parágrafos a seguir.

Os seguintes eventos adversos foram mais frequentemente relatados em 103 pacientes pediátricos randomizados, com doença de Crohn, recebendo 5 mg/kg de infliximabe durante 54 semanas comparado a 385 pacientes adultos com doença de Crohn recebendo um regime de tratamento similar: anemia (10,7%), sangue nas fezes (9,7%), leucopenia (8,7%), rubor (8,7%), infecção viral (7,8%), neutropenia (6,8%), fratura óssea (6,8%), infecção bacteriana (5,8%) e reação alérgica do trato respiratório (5,8%).

Infecções foram relatadas em 56,3% dos pacientes randomizados no estudo REACH e em 50,3% dos pacientes recebendo 5 mg/kg de infliximabe no estudo ACCENT 1. No estudo clínico REACH, infecções foram relatadas mais frequentemente por pacientes que receberam infusão a cada 8 semanas em oposição aos que receberam infusão a cada 12 semanas (73,6% e 38,0%, respectivamente), enquanto que infecções graves foram relatadas por 3 pacientes no grupo de tratamento de manutenção a cada 8 semanas e 4 no grupo de tratamento de manutenção a cada 12 semanas. As infecções mais comumente relatadas foram as do trato respiratório superior e faringite e a infecção grave mais comumente relatada foi abscesso. A pneumonia foi relatada em 3 pacientes, 2 no grupo de tratamento de manutenção a cada 8 semanas e 1 no grupo de tratamento de manutenção a cada 12 semanas. Herpes zoster foi relatada em 2 pacientes no grupo de tratamento de manutenção a cada 8 semanas.

Em geral, no estudo clínico REACH, 17,5% dos pacientes randomizados apresentaram uma ou mais reações à infusão, com 17,0% e 18,0% dos pacientes no grupo de tratamento de manutenção a cada 8 e 12 semanas, respectivamente. Não houve reações graves à infusão e 2 pacientes no estudo clínico REACH apresentaram reação anafilática não grave. Três pacientes pediátricos (2,9%) desenvolveram anticorpos para infliximabe.

Reações adversas em colite ulcerativa pediátrica

As proporções gerais de pacientes com eventos adversos e eventos adversos graves foram, em geral, consistentes nos estudos de colite ou retocolite ulcerativa pediátrica e colite ou retocolite ulcerativa em adultos (ACT 1 e ACT 2). No estudo de colite ulcerativa pediátrica (estudo Peds UC), o evento adverso mais comum foi a piora da colite ulcerativa, que foi maior em pacientes no esquema de tratamento a cada 12 semanas versus a cada 8 semanas. Nos estudos ACT 1 e ACT 2, o evento adverso mais comum foi cefaleia. O evento adverso grave mais comum nestes três estudos foi a piora da doença sob estudo.

Infecções foram relatadas em 31 (51,7%) dos 60 pacientes tratados no estudo Peds UC e 22 (36,7%) necessitaram de tratamento antimicrobiano oral ou parenteral. A proporção de pacientes com infecções no estudo Peds UC foi semelhante àquela no estudo de doença de Crohn pediátrica (REACH), mas maior que a proporção nos estudos de colite ulcerativa em adultos (ACT 1 e ACT 2). Ao contrário do estudo REACH, no qual infecções foram relatadas mais frequentemente para pacientes que receberam infusões a cada 8 semanas em oposição aos que receberam infusões a cada 12 semanas; no estudo Peds UC, a incidência global de infecções foi semelhante nos grupos de manutenção a cada 8 semanas [13/22 (59,1%)] e a cada 12 semanas [14/23 (60,9%)]. No estudo Peds UC, infecções graves foram relatadas para 3 dos 22 (13,6%) pacientes no grupo de manutenção a cada 8 semanas e 3 dos 23 (13,0%) pacientes no grupo de manutenção a cada 12 semanas. Infecção do trato respiratório superior [7/60 (11,7%)] e faringite [5/60 (8,3%)] foram as infecções mais frequentes do trato respiratório entre todos os pacientes tratados. As infecções que ocorreram em mais de um paciente em um grupo de tratamento que necessitaram tratamento foram faringite [4/60 (6,7%)], infecção do trato respiratório [4/60 (6,7%)] e bronquite [2/60 (3,3%)].

No geral, 8 (13,3%) dos 60 pacientes tratados apresentaram uma ou mais reações à infusão, com 4 dos 22 (18,2%) pacientes no grupo de manutenção a cada 8 semanas e 3 dos 23 (13,0%) pacientes no grupo de manutenção a cada 12 semanas. Não foram relatadas reações à infusão graves. Todas as reações à infusão foram de intensidade leve ou moderada.

Foram detectados anticorpos ao infliximabe em 4 (7,7%) pacientes até a Semana 54.

No estudo Peds UC havia mais pacientes na faixa etária de 12 a 17 anos do que na faixa de 6 a 11 anos [45/60 (75,0%) versus 15/60 (25,0%)]. Embora o número de pacientes em cada subgrupo seja muito pequeno para tirar qualquer conclusão definitiva sobre o efeito da idade nos eventos de segurança, houve uma proporção maior de pacientes com eventos adversos graves e descontinuação devido aos eventos adversos no grupo mais jovem comparado ao grupo mais velho. Embora a proporção de pacientes com infecção também tenha sido alta no grupo mais jovem, as proporções de infecções graves foram semelhantes entre os dois grupos etários. As proporções globais de eventos adversos e reações à infusão foram semelhantes entre as faixas etárias de 6 a 11 anos e 12 a 17 anos.

Experiência pós-comercialização: Os eventos adversos adicionais, alguns com desfecho fatal, relatados na experiência pós-comercialização de infliximabe, com base em dados mundiais, estão apresentados na Tabela 15. Devido ao fato desses eventos serem relatados voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com confiança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao infliximabe.

Os eventos adversos graves mais comumente relatados na experiência pós-comercialização em crianças foram

infecções (algumas fatais), incluindo infecções oportunistas e tuberculose; reações à infusão e reações de hipersensibilidade. Os eventos adversos graves e espontâneos, ocorridos na experiência pós-comercialização com infliximabe na população pediátrica incluíram malignidades, anormalidades transitórias nas enzimas hepáticas, síndrome semelhante ao lúpus e autoanticorpos positivos.

Após o início da comercialização, casos de linfoma em células-T hepatoesplênicas foram relatados em pacientes tratados com infliximabe em sua grande maioria com doença de Crohn e colite ulcerativa, dos quais a maioria dos pacientes era de adolescentes ou adultos jovens, do sexo masculino.

Tabela 15. Relatos Pós-Comercialização

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

* Incluindo tuberculose bovina (infecção generalizada por BGC).

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

10. SUPERDOSE

Doses únicas de até 20 mg/kg foram administradas a pacientes sem efeitos tóxicos. 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.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5921.0002

Farm. Resp.: Vanessa Fornias CRF SP n.º 95035

Registrado por:

SAMSUNG BIOEPIS BR PHARMACEUTICAL LTDA.

Av. Doutor Chucri Zaidan, n.º 1240, Torre Diamond, 13º andar, Sala 1302-A,
São Paulo/SP, Brasil
CNPJ 24.563.776/0001-88

Produzido por:

Patheon Itália S.p.A., Ferentino (FR), Itália

ou

Samsung Biologics Co., Ltd., Incheon, Coreia do Sul

Embalado por: Farmaceutici Formenti S.p.A., Origgio (VA), Itália

Importado e Comercializado por:  ORGANON

Organon Farmacêutica Ltda.

Rua Treze de Maio, 815 – Sousas, Campinas/SP

CNPJ 45.987.013/0001-34 – Brasil

Central de Atendimento:

0800 00 00 149

contate@organon.com

 ORGANON

Venda sob prescrição.

Uso restrito a estabelecimentos de saúde.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/05/2024.

SAMSUNG BIOEPIS



Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de texto de bula – RDC 60/12	29/09/2021	3840538/21-5	11890 - PRODUTOS BIOLÓGICOS – 7. Alteração de processo de fermentação ou propagação viral ou celular, fracionamento ou extração	20/05/2024	Submissão Inicial	VP/VPS	100 mg