

RemsimaTM
(influximabe)

Celltrion Healthcare Distribuição de
Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.

Pó liofilizado para solução
concentrada para infusão
100 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

REMSIMA™

infliximabe

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução concentrada para infusão – uso intravenoso.
REMSIMA™ 100 mg - embalagem com 1 frasco-ampola.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

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

Excipientes: fosfato de sódio monobásico monohidratado, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, sacarose e polissorbato 80.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Artrite reumatoide

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

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

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

Espondilite anquilosante

REMSIMA™ é indicado para:

- redução dos sinais e sintomas; e
 - melhora do desempenho físico;
- em pacientes adultos com doença ativa.

Artrite psoriásica

REMSIMA™ é indicado para:

Tratamento da artrite psoriásica ativa e progressiva em adultos que tiveram resposta inadequada aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs).

REMSIMA™ deve ser administrado:

- em associação com metotrexato;
- ou como monoterapia em pacientes que demonstram intolerância ao metotrexato ou para os quais o metotrexato está contraindicado.

O infliximabe demonstrou que melhora a função física e inibe a progressão da lesão estrutural da artrite ativa, conforme avaliado por radiografias de pacientes com subtipos poliarticulares simétricos da doença.

Psoríase

REMSIMA™ é indicado para:

- redução dos sinais e sintomas da psoríase; e
- melhora do desempenho físico;

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

Doença de Crohn em adultos

REMSIMA™ é indicado para:

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

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

Doença de Crohn pediátrica

REMSIMA™ é indicado para o tratamento de doença de Crohn ativa e grave em pacientes pediátricos com 6 a 17 anos de idade que não responderam à terapia convencional, incluindo corticosteroides, um imunomodulador e terapia nutricional primária; ou que apresentam intolerância ou contraindicações a tais terapias. O infliximabe foi estudado apenas em associação com a terapia imunossupressora convencional.

Doença de Crohn fistulizante

REMSIMA™ é indicado para:

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

em pacientes com doença de Crohn fistulizante.

Colite e retocolite ulcerativa

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

REMSIMA™ é indicado para:

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

REMSIMA™ é um medicamento biológico desenvolvido pela via de comparabilidade. O programa de desenvolvimento clínico do produto foi projetado para mostrar comparabilidade entre REMSIMA™ e o medicamento comparador Remicade®.

REMSIMA™ é um medicamento biológico. O programa de desenvolvimento clínico projetado para mostrar comparabilidade entre REMSIMA™ e o medicamento comparador Remicade® se baseia em:

- Um estudo central de Fase 3 de Equivalência de Eficácia e Segurança, realizado em 606 pacientes com artrite reumatoide (RA), 301 pacientes dos quais receberam REMSIMA™;
- Um estudo central de Fase 1 de Equivalência Farmacocinética, realizado em 250 pacientes com espondilite anquilosante (AS), 128 dos quais receberam REMSIMA™.

Um terceiro estudo (estudo piloto menor em pacientes com artrite reumatoide) foi realizado como o estudo piloto inicial para apoiar a aplicação dos estudos clínicos iniciais.

Artrite reumatoide em adultos

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

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

A eficácia e a segurança do infliximabe foram originalmente avaliadas em dois estudos clínicos multicêntricos centrais, randomizados, duplo-cegos: ATTRACT (*Clinical Trial of Anti-TNF in Rheumatoid Arthritis with Concurrent Therapy*, Estudo Clínico de Anti-TNF na Artrite Reumatoide com Terapia Concomitante) e ASPIRE (*Study with Active Control of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Recent Onset*, Estudo com Controle Ativo de Pacientes Recebendo Infliximabe para o Tratamento da Artrite Reumatoide de Início Recente). Foi permitido

o uso de doses estáveis de ácido fólico, corticosteroides orais (≤ 10 mg/dia) e/ou agentes anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

Os desfechos primários foram: redução de sinais e sintomas, avaliada pelos critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) (ACR20 para ATTRACT e o marcador ACR-N para ASPIRE); prevenção de lesão estrutural; e melhora da função física. A redução de sinais e sintomas foi definida para ser ao menos de 20% de melhora (ACR20) no número de articulações dolorosas e edemaciadas, e em 3 dos 5 seguintes critérios: avaliação global pelo avaliador, avaliação global pelo paciente, medida funcional/incapacidade, escala visual analógica de dor e velocidade de hemossedimentação ou proteína C-reativa. O ACR-N usa os mesmos critérios que o ACR 20, calculando-se a menor melhora percentual no número de articulações edemaciadas, número de articulações dolorosas e a mediana dos 5 componentes restantes da resposta ACR. A lesão estrutural articular (erosões e estreitamento articular) em mãos e pés foi medida pela alteração em relação ao valor basal na pontuação total de Sharp modificada por van der Heijde (0 a 440). O Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ; escala de 0 a 3) foi usado para medir a alteração média do desempenho físico dos pacientes em relação à pontuação basal ao longo do tempo até a semana 102.

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

Na semana 30, uma porcentagem mais alta de pacientes de todos os grupos tratados com Remicade[®] apresentou uma redução significativa de sinais e sintomas em comparação com o metotrexato isolado (Tabela 1). Esta resposta foi observada a partir de 2 semanas e permaneceu durante as 102 semanas de tratamento ($p < 0,001$). Foi observada uma melhora no número de articulações edemaciadas e dolorosas, na avaliação de dor pelo paciente, na avaliação global do paciente e na avaliação da doença pelo avaliador, na rigidez matinal, na fadiga e na PCR em todos os grupos recebendo Remicade[®] ($p < 0,05$). Graus mais altos de resposta clínica (ACR 50 e ACR 70) foram observados em todos os grupos de Remicade[®] em 30, 54 e 102 semanas em comparação ao controle.

Prevenção de lesão estrutural articular (erosões e estreitamento de espaço articular) foi observada em todos os grupos recebendo Remicade[®] em 54 semanas (Tabela 1); ela foi constatada a partir de 30 semanas e permaneceu até 102 semanas ($p < 0,001$). Na população em estudo, 53% de todos os pacientes com Remicade[®], em comparação com 20% dos pacientes do grupo controle, não tinham apresentado nenhuma piora, definida como alteração ≤ 0 em relação ao valor basal na pontuação total de Sharp modificada por van der Heijde na semana 54. Resultados semelhantes foram obtidos para as pontuações individuais (erosão e estreitamento de espaço articular). Além disso, também se observou uma melhora maior no desempenho físico (HAQ) ao longo de 102 semanas nos grupos tratados com Remicade[®], em comparação com os controles (Tabela 1) a partir de 54 semanas ($p < 0,001$).

Tabela 1
Efeitos sobre ACR 20%, lesão estrutural articular e desempenho físico

	Placebo ^a (n = 88)	Infliximabe ^b				Todos infliximabe (n = 340)
		3 mg/kg cada 8 sem (n = 86)	3 mg/kg cada 4 sem (n = 86)	10 mg/kg cada 8 sem (n = 87)	10 mg/kg cada 4 sem (n = 81)	
<u>ACR 20 na semana 30</u>						
Pacientes avaliados	88	86	86	87	81	340
Pacientes com resposta (%) ^b	18 (20%)	43 (50%)	43 (50%)	45 (52%)	47 (58%)	178 (52%)
<u>Pontuação total de Sharp modificada por van der Heijde, alteração do valor basal até a semana 54^b</u>						
Pacientes avaliados	64	71	71	77	66	285
Média ± DP	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Mediana	4,0	0,5	0,1	0,5	-0,5	0,0
Faixa interquartil	(0,5, 9,9)	(-1,5, 3,0)	(-2,5, 3,0)	(-1,5, 2,0)	(-3,0, 1,5)	(-1,8, 2,0)
Pacientes sem deterioração (%) ^b	13 (20%)	34 (48%)	35 (49%)	37 (48%)	44 (67%)	150 (53%)
<u>Alteração em HAQ do valor basal com o tempo até a semana 102^{b,c}</u>						
Pacientes avaliados	88	86	85	87	81	339
Média ± DP	0,3 ± 0,4	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,5 ± 0,4
Mediana	0,1	0,3	0,3	0,4	0,3	0,4
Faixa interquartil	(0,0, 0,4)	(0,1, 0,6)	(0,1, 0,7)	(0,2, 0,9)	(0,1, 0,5)	(0,1, 0,7)

^a Todos os pacientes (placebo e infliximabe) receberam metotrexato e folato concomitantes com alguns corticosteroides e/ou agentes anti-inflamatórios não-esteroides.

^b p <0,001, para cada grupo de tratamento infliximabe vs. controle.

^c HAQ = *Health Assessment Questionnaire* – Questionário de Avaliação de Saúde – índice de incapacidade; os valores mais altos indicam a menor incapacidade.

O estudo clínico ASPIRE avaliou as respostas com 54 semanas em 1.004 pacientes com artrite reumatoide ativa inicial (≤ 3 anos de duração da doença) que não tiveram tratamento prévio com metotrexato. Os pacientes randomizados tinham uma idade mediana de 51 anos com duração mediana de doença de 0,6 ano e um número mediano de articulações edemaciadas e dolorosas de 19 e 31, respectivamente. Todos os pacientes receberam metotrexato (otimizado para 20 mg/semana na semana 8) e placebo, 3 mg/kg ou 6 mg/kg de infliximabe nas semanas 0, 2 e 6, e a cada 8 semanas depois disso. Neste estudo foram administradas infusões por 2 horas para as primeiras 3 infusões. A duração das infusões subsequentes pôde ser reduzida para o mínimo de 40 minutos em pacientes que não apresentaram reações sérias à infusão.

Após 54 semanas de tratamento, as doses de infliximabe + metotrexato resultaram em melhora maior estatisticamente significativa dos sinais e sintomas em comparação com o metotrexato isolado, conforme medido pela proporção de pacientes que atingiram respostas ACR 20, 50 e 70. Nos grupos com infliximabe + metotrexato, 15% dos pacientes obtiveram uma resposta clínica importante vs. 8% nos tratados apenas com metotrexato (p = 0,003).

No ASPIRE, mais de 90% dos pacientes tinham pelo menos duas radiografias para avaliação. Observou-se inibição da progressão de dano estrutural nas semanas 30 e 54 nos grupos com infliximabe + metotrexato, em comparação com metotrexato apenas. Infliximabe + metotrexato

interromperam a progressão de doença articular em mais pacientes quando comparado ao metotrexato apenas, 97% vs. 86%, respectivamente. A combinação infliximabe + metotrexato manteve uma condição sem erosão em proporção estatisticamente significativa mais alta de pacientes do que o metotrexato isoladamente, 79% vs. 57%, respectivamente. Menos pacientes nos grupos com infliximabe + metotrexato (48%) desenvolveram erosões em articulações não envolvidas em comparação com o metotrexato isolado (59%).

Ambos os grupos de tratamento com infliximabe apresentaram melhora estatisticamente significativa maior em HAQ em relação ao valor basal ponderado ao longo do tempo até a semana 54 em comparação com o metotrexato isolado; 0,7 para infliximabe + metotrexato vs. 0,6 para metotrexato apenas ($p \leq 0,001$). Não houve piora na pontuação resumida do componente mental SF-36.

Os dados que sustentam o ajuste de dose de Remicade® na artrite reumatoide foram extraídos dos estudos clínicos ATTRACT e ASPIRE, assim como do estudo START. O START foi um estudo clínico de segurança randomizado, multicêntrico, duplo-cego, de 3 braços e de grupos paralelos. Em um dos braços, o objetivo secundário foi avaliar a segurança e a eficácia de uma dose titulada acima de 3 mg/kg de infliximabe em aumentos de 1,5 mg/kg até um máximo de 9 mg/kg administrados a cada 8 semanas, em pacientes com uma resposta inadequada para 3 mg/kg na semana 22 e infusões subsequentes. Os resultados estão demonstrados na tabela a seguir.

Tabela 2
Resumo de pacientes com resposta por número de doses tituladas (START)

	Pacientes com resposta	
	n	n/(%)
Pacientes no estudo na Semana 22	329	220 (66,9%) ^a
Pacientes com doses tituladas ^b	100	
Pacientes que receberam 1 dose titulada (dose final 4,5 mg/kg)	59	51 (86,4%) ^c
Pacientes que receberam 2 doses tituladas (dose final 6,0 mg/kg)	21	17 (81,0%) ^c
Pacientes que receberam 3 doses tituladas (dose final 7,5 mg/kg)	13	12 (92,3%) ^c
Pacientes que receberam 4 doses tituladas (dose final 9,0 mg/kg)	7	0 (0,0%) ^c

a: Pacientes com resposta são definidos como indivíduos que obtiveram uma resposta ACR20 na semana 22.

b: Pacientes que alcançaram os critérios para doses tituladas na semana 22 ou depois.

c: Pacientes com resposta são definidos como indivíduos que obtiveram no mínimo 20% de melhora no número de articulações frágeis e inchadas na semana 8 em relação ao basal, após a última dose titulada.

Artrite reumatoide associada com anemia

Existem evidências de que o TNF α inibe a eritropoiese na doença inflamatória crônica. Em três estudos clínicos em pacientes com artrite reumatoide (ATTRACT, ASPIRE e START), 39,8% dos pacientes com hemoglobina basal < 12 g/dL tiveram aumento na hemoglobina ≥ 1 g/dL na semana 22 de tratamento com infliximabe mais metotrexato versus 19,3% dos pacientes que receberam metotrexato em monoterapia ($p < 0,001$). Além disso, 12,1% dos pacientes tratados com infliximabe mais metotrexato tiveram um aumento ≥ 2 g/dL na hemoglobina vs. 4,5% dos pacientes no braço com metotrexato isolado ($p < 0,001$). Resultados significativos também foram encontrados nos pacientes com hemoglobina basal < 10 g/dL. A análise dos dados do estudo clínico ASPIRE

mostrou que a terapia com infliximabe melhorou a anemia relacionada à artrite reumatoide, independentemente dos seus efeitos na resposta ACR 20. Demonstrou-se também que entre os respondedores de ACR 20, a terapia com infliximabe mais metotrexato melhorou significativamente a anemia em comparação ao metotrexato como monoterapia. A melhora da hemoglobina está significativamente correlacionada com a melhora na função física e na qualidade de vida na semana 22.

Espondilite anquilosante em adultos

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

Os resultados da eficácia do REMSIMA™ foram comparáveis aos do produto de referência Remicade®. Nenhuma diferença estatística foi observada em termos das respostas de ASAS20 e ASAS40 nas Semanas 14, 30 e 54 entre o REMSIMA™ e o Remicade®. As variações médias em relação ao basal no escore BASDAI, escore BASFI e escore BASMI, bem como na expansão torácica no grupo de tratamento com REMSIMA™ foram comparáveis às variações médias no grupo de tratamento com Remicade®. As alterações no questionário de QoL SF-36 (*Medical Outcomes Study Short-term Health Survey* [SF-36]) também foram similares.

A eficácia e segurança de infliximabe foram originalmente avaliadas em dois estudos multicêntricos, duplo-cegos, controlados por placebo em pacientes com espondilite anquilosante ativa (pontuação BASDAI ≥ 4 e dor em coluna ≥ 4 em uma escala de 1-10). A melhora dos sinais e sintomas foi medida utilizando os critérios de resposta ASAS 20 e/ou BASDAI 50. A melhora na função física foi avaliada usando o Índice Bath de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante (BASDAI - *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*). A melhora na variação do movimento axial foi avaliada usando o Índice Metrológico Bath de Espondilite Anquilosante (BASMI – *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) e/ou medidas clínicas de expansão peitoral. A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada usando o SF-36 (função física, modelo físico, dor física, saúde geral, vitalidade, desempenho social, modelo emocional e saúde mental).

No primeiro estudo (P01522), que teve uma fase duplo-cega de 3 meses, os pacientes receberam 5 mg/kg de infliximabe ou placebo nas semanas 0, 2, 6 (35 pacientes em cada grupo). Começando na semana 12, os pacientes com placebo foram transferidos para receber infliximabe 5 mg/kg a cada 6 semanas até a semana 54. Após o primeiro ano do estudo, 53 pacientes continuaram na extensão de braço aberto até a semana 102. Na semana 12, o tratamento com infliximabe resultou em melhora dos sinais e sintomas, conforme avaliado pelo BASDAI, em que 57% dos pacientes tratados com infliximabe obtiveram uma redução de, pelo menos, 50% em relação ao valor basal na pontuação BASDAI (a pontuação basal mediana foi de 6,5 no grupo recebendo infliximabe e de 6,3 no grupo recebendo placebo) em comparação com 9% dos pacientes do grupo placebo ($p < 0,01$). A melhora foi observada a partir da semana 2 e foi mantida até a semana 102. Houve melhora semelhante na função física, variação do movimento e qualidade de vida (SF-36).

No segundo estudo clínico (ASSERT), 279 pacientes (78 pacientes no grupo recebendo placebo e 201 no grupo com infliximabe) foram randomizados para receber placebo (Grupo 1) ou 5 mg/kg de infliximabe (Grupo 2) em 0, 2 e 6 semanas e depois a cada 6 semanas até a semana 96. Na semana 24, os pacientes recebendo placebo (Grupo 1) receberam 5 mg/kg de infliximabe a cada 6 semanas

até a semana 96. Com infusões desde a semana 36 até a semana 96, um paciente no Grupo 2, que tinha um BASDAI ≥ 3 em duas visitas consecutivas recebeu uma infusão de infliximabe 7,5 mg/kg que foi mantida a cada 6 semanas até a semana 96.

Em 24 semanas, o tempo para eficácia primária, melhora dos sinais e sintomas, conforme medido pela proporção de pacientes que atingiram uma resposta ASAS 20, foi de 61% no grupo tratado com infliximabe vs. 19% no grupo recebendo placebo ($p < 0,001$). A melhora foi observada no início da semana 2. Uma melhora significativa nos sinais e sintomas também foi avaliada pelo BASDAI, com 51% dos pacientes tratados com infliximabe que obtiveram redução de pelo menos 50% do valor basal na pontuação BASDAI (a pontuação basal mediana foi de 6,5 no grupo recebendo infliximabe e de 6,2 no grupo placebo), em comparação com 10,7% dos pacientes recebendo placebo ($p < 0,001$). A melhora mediana em relação ao basal na variação do movimento axial, avaliada pelo BASMI, foi de 1,0 no grupo tratado com infliximabe vs. 0,0 no grupo recebendo placebo ($p = 0,019$). A mediana da porcentagem de melhora em relação ao basal na expansão peitoral foi de 17% para o grupo tratado com infliximabe e de 0% para o grupo recebendo placebo ($p = 0,037$). A função física e a qualidade de vida, medidas pelo BASFI e pelo SF-36, também melhoraram significativamente na semana 24.

Todas as melhoras foram mantidas até a semana 102 e os pacientes do grupo recebendo placebo que passaram para o grupo recebendo infliximabe na semana 24 demonstraram melhoras em todas as pontuações, que foram semelhantes às do grupo tratado com infliximabe na semana 102.

Artrite psoriásica em adultos

A eficácia e a segurança foram avaliadas em dois estudos multicêntricos, duplo-cegos e controlados por placebo em pacientes com artrite psoriásica ativa.

No primeiro estudo clínico (IMPACT), a eficácia e segurança de infliximabe foram estudadas em 104 pacientes com artrite psoriásica poliarticular ativa. Um total de 74 pacientes foi tratado concomitantemente com pelo menos um fármaco antirreumático modificador da doença (DMARD) e, dentre eles, 58 foram tratados com metotrexato. Durante a fase duplo-cega de 16 semanas, os pacientes receberam 5 mg/kg de infliximabe ou placebo nas semanas 0, 2, 6 e 14 (52 pacientes em cada grupo). A partir da semana 16, os pacientes do grupo placebo passaram para o grupo recebendo infliximabe e todos os pacientes, subsequentemente, receberam 5 mg/kg de infliximabe a cada 8 semanas até a semana 46. Depois do primeiro ano do estudo, 78 pacientes continuaram em extensão aberta até a semana 98.

No segundo estudo (IMPACT 2), a eficácia e segurança de infliximabe foram estudadas em 200 pacientes com artrite psoriásica ativa (≥ 5 para articulações edemaciadas e ≥ 5 para articulações dolorosas) com um ou mais dos seguintes subtipos: artrite envolvendo articulações DIP, artrite mutilante, artrite periférica assimétrica, artrite poliarticular e espondilite com artrite periférica. Os pacientes também tinham psoríase em placas com uma lesão alvo de qualificação ≥ 2 cm de diâmetro. Quarenta e seis por cento dos pacientes continuaram com doses estáveis de metotrexato (≤ 25 mg/semana). Os pacientes foram previamente tratados com agentes anti-inflamatórios não esteroides (81,5%), fármacos modificadores da doença (79,5%) e corticosteroides (29,0%). Durante a semana 24 da fase duplo-cega, os pacientes receberam 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 recebendo placebo com $< 10\%$ de melhora em relação ao basal na contagem de articulações edemaciadas e articulações dolorosas passaram a receber infliximabe (a partir do escape). Na semana 24, todos os

pacientes tratados com placebo passaram a ser tratados com infliximabe. A posologia continuou para todos os pacientes até a semana 46.

Os resultados de eficácia para IMPACT e IMPACT 2 estão representados na Tabela 3 abaixo:

Tabela 3
Efeitos no ACR, PASI e na função física no IMPACT e IMPACT 2

	IMPACT				IMPACT 2		
	Placebo (sem. 16)	Infliximabe (sem. 16)	Infliximabe (sem. 50)	Infliximabe (sem. 98)	Placebo (sem. 24)	Infliximabe (sem. 24)	Infliximabe (sem. 54)
Pacientes randomizados	52	52	52	N/A ^a	100	100	100
Resposta ACR (% de pacientes)							
N	52	52	49	78	100	100	90
Resposta ACR 20*	5 (10%)	34 (65%)	34 (69%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (59%)
Resposta ACR 50*	0 (0%)	24 (46%)	26 (53%)	35 (45%)	4 (4%)	41 (41%)	33 (37%)
Resposta ACR 70*	0 (0%)	15 (29%)	19 (39%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (22%)
Resposta PASI (% de pacientes) ^b							
N	16	22	22	25	87	83	72
Resposta PASI 50*	0 (0%)	22 (100%)	19 (86%)	19 (76%)	7 (8%)	62 (75%)	50 (69%)
Resposta PASI 75*	0 (0%)	15 (68%)	13 (59%)	16 (64%)	1 (1%)	50 (60%)	36 (50%)
Resposta PASI 90*	0 (0%)	8 (36%)	9 (41%)	12 (48%)	0 (0%)	32 (39%)	30 (42%)
HAQ (% melhora a partir da linha basal) ^c							
N	47	48	45	71	95	94	90
Média (±DP)*	-2% (8)	50% (8)	43% (9)	38% (72)	-19% (103)	46% (43)	41% (89)

^a Os dados da semana 98 no IMPACT incluem a combinação dos pacientes de estudo com placebo e os que receberam infliximabe na extensão aberta.

^b Baseado em pacientes com PASI $\geq 2,5$ no basal do IMPACT e naqueles com psoríase de pele envolvendo $\geq 3\%$ de BSA no basal do IMPACT 2.

^c HAQ = *Health Assessment Questionnaire* (Questionário de avaliação de saúde).

* $p \leq 0,01$ para infliximabe vs. placebo na semana 16 no IMPACT; $p < 0,001$ para infliximabe vs. placebo na semana 24 no IMPACT 2.

No IMPACT e IMPACT 2 foram observadas respostas clínicas a partir da semana 2 e elas permaneceram até a semana 98 e semana 54, respectivamente. As respostas foram semelhantes, independentemente do uso concomitante com metotrexato.

O tratamento com infliximabe também resultou em melhoras significativas na medida de atividade da doença, incluindo articulações edemaciadas e doloridas, dactilite e entesopatia, quando comparado ao placebo em ambos os estudos.

Nos estudos IMPACT e IMPACT 2, respectivamente, 31% e 12% dos pacientes randomizados para infliximabe na fase basal alcançaram a resposta clínica primária (definida como alcançar resposta ACR 70 em todas as visitas por um período contínuo de 24 semanas) na semana 98 e 54, respectivamente. Por outro lado, 0% dos pacientes no grupo placebo no IMPACT ($p < 0,001$) e 2%

no IMPACT 2 ($p = 0,006$) obtiveram uma resposta ACR 70 na última visita antes de receber o tratamento com infliximabe.

Os estudos IMPACT 2 e IMPACT avaliaram alterações radiográficas. Foram obtidas radiografias das mãos e pés nas semanas 0, 24 e 54 de todos os pacientes do IMPACT 2 e nas semanas 0, 50 e 98 em subgrupos de pacientes do IMPACT. No IMPACT 2, o tratamento com infliximabe inibiu a progressão de dano estrutural comparado com o placebo no desfecho primário da Semana 24, como verificado pela alteração em relação ao basal na pontuação vdH-S total modificada. As diferenças entre os grupos infliximabe e placebo na Semana 24 foram estatisticamente significativas para a pontuação de vdHS total modificada, mãos, pés, erosão e pontuação JSN (*joint space narrowing*, estreitamento de espaço articular). Uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo placebo teve uma progressão aparentemente mais rápida nas radiografias da semana 24 em relação à pontuação vdH-S total modificada, erosão e JSN, quando comparada com o grupo infliximabe.

A manutenção do benefício nas radiografias foi observada por 1 ano. Os dados de suporte do IMPACT demonstraram que a inibição da progressão de dano estrutural foi mantida por 2 anos.

A alteração na pontuação de vdH-S modificada nas semanas 24 e 54 em relação ao período basal no IMPACT 2 está representada na tabela abaixo:

Tabela 4
Resumo das alterações na pontuação total modificada van der Heijde-Sharp nas semanas 24 e 54 em relação ao basal (IMPACT 2)

	Placebo/infliximabe 5 mg/kg*	Infliximabe 5 mg/kg
Pacientes randomizados	100	100
Alteração em relação ao período basal		
n	100	100
<u>Semana 24</u>		
Média ± DP	0,82 ± 2,62	-0,70 ± 2,53
Valor p		< 0,001
<u>Semana 54</u>		
Média ± DP	0,53 ± 2,60	-0,94 ± 3,40
Valor p		< 0,001

* Os pacientes do grupo placebo passaram para o grupo infliximabe na semana 24.

Os dados de apoio do IMPACT demonstraram que a inibição da progressão de dano estrutural foi mantida por 2 anos.

Os pacientes tratados com infliximabe apresentaram melhora significativa na função física com prevenção na piora da deficiência, conforme avaliado pelo HAQ. Melhoras significativas na qualidade de vida relacionada à saúde também foram demonstradas, como verificado pelas pontuações resumidas dos componentes físico e mental do SF-36 no IMPACT 2.

Psoríase em adultos

A eficácia de infliximabe foi avaliada em dois estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos: SPIRIT e EXPRESS. Os pacientes dos dois estudos apresentavam psoríase em placa (Área de Superfície Corporal [BSA] $\geq 10\%$ e Índice de Área e Gravidade de Psoríase [PASI] ≥ 12). O

desfecho primário nos dois estudos foi a porcentagem de pacientes que atingiram melhora $\geq 75\%$ no PASI na semana 10 em relação ao valor basal. Os pacientes que apresentaram resposta acentuada foram identificados como pacientes que atingiram melhora de PASI $\geq 90\%$ em relação ao valor basal.

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

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

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

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

No EXPRESS, a mediana de BSA basal foi de 29%, a pontuação PASI basal mediana foi de 21,1 e a maioria dos pacientes (89,9%) apresentava uma pontuação de PGA moderada, acentuada ou grave. 71,4% dos pacientes tinham recebido terapia prévia com PUVA, metotrexato, ciclosporina ou acitretina. Na semana 10, 80,4% do grupo infliximabe atingiram resposta PASI 75 em comparação com 2,6% no grupo placebo ($p < 0,001$). A mediana de tempo para atingir PASI 75 ficou entre 2 e 6 semanas. A melhora em PASI foi constante entre os subgrupos definidos por demografia basal, características clínicas da doença e histórico de medicação para psoríase. Respostas acentuadas (PASI 90) na semana 10 foram atingidas por 57,1% do grupo infliximabe em comparação com 1,3% do grupo placebo ($p < 0,001$). A resposta foi mantida até a semana 24, o período controlado por placebo. As taxas de resposta PASI até a semana 50 estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5
Resumo de resposta PASI até a semana 50 por visita (EXPRESS)

	Placebo → infliximabe 5 mg/kg (na semana 24)	infliximabe 5 mg/kg	Valor p
Semana 2			
n	77	298	
≥ 90% de melhora	0 (0,0%)	3 (1,0%)	
≥ 75% de melhora	0 (0,0%)	16 (5,4%)	
≥ 50% de melhora	3 (3,9%)	106 (35,6%)	
Semana 6			
n	77	295	
≥ 90% de melhora	1 (1,3%)	94 (31,9%)	
≥ 75% de melhora	4 (5,2%)	184 (62,4%)	
≥ 50% de melhora	6 (7,8%)	264 (89,5%)	
Semana 10			
n	77	301	
≥ 90% de melhora	1 (1,3%)	172 (57,1%)	<0,001
≥ 75% de melhora	2 (2,6%)	242 (80,4%)	<0,001
≥ 50% de melhora	6 (7,8%)	274 (91,0%)	
Semana 24			
n	77	276	
≥ 90% de melhora	1 (1,3%)	161 (58,3%)	<0,001
≥ 75% de melhora	3 (3,9%)	227 (82,2%)	<0,001
≥ 50% de melhora	5 (6,5%)	248 (89,9%)	
Semana 50			
n	68	281	
≥ 90% de melhora	34 (50,0%)	127 (45,2%)	
≥ 75% de melhora	52 (76,5%)	170 (60,5%)	
≥ 50% de melhora	61 (89,7%)	193 (68,7%)	

Na semana 10, 82,9% dos pacientes do grupo infliximabe atingiram pontuação PGA de mínimo ou ausente em comparação com 3,9% do grupo placebo ($p < 0,001$). As pontuações PGA nas semanas 6, 10, 24 e 50 estão apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6
Resumo de pontuação PGA até a semana 50 por visita (EXPRESS)

	Placebo → infliximabe 5 mg/kg (na semana 24)	infliximabe 5 mg/kg	Valor p
Semana 2			
n	77	298	
PGA ausente (0) ou mínimo (1)	3 (3,9%)	59 (19,8%)	
PGA ausente (0), mínimo (1) ou leve (2)	9 (11,7%)	208 (69,8%)	
Semana 6			
n	77	298	
PGA ausente (0) ou mínimo (1)	2 (2,6%)	205 (69,5%)	
PGA ausente (0), mínimo (1) ou leve (2)	16 (20,8%)	272 (92,2%)	
Semana 10			

n	77	292	
PGA ausente (0) ou mínimo (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%)	<0,001
PGA ausente (0), mínimo (1) ou leve (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%)	<0,001
Semana 24			
n	77	276	
PGA ausente (0) ou mínimo (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%)	<0,001
PGA ausente (0), mínimo (1) ou leve (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%)	<0,001
Semana 50			
n	68	281	
PGA ausente (0) ou mínimo (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)	
PGA ausente (0), mínimo (1) ou leve (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)	

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

A pontuação basal mediana de NAPSI para psoríase ungueal foi de 4 e o número mediano de unhas envolvidas com psoríase foi de 10. Os pacientes tratados com infliximabe apresentaram uma melhora evidente na psoríase ungueal em relação ao período basal quando comparados aos pacientes tratados com placebo, como medido pela pontuação de NAPSI e pela redução do número de unhas envolvidas.

Doença de Crohn em pacientes adultos:

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

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

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

Na semana 2, 58% (335/573) dos pacientes apresentavam resposta clínica (redução em CDAI $\geq 25\%$ e ≥ 70 pontos). Uma proporção significativamente mais alta de pacientes nos grupos de manutenção com 5 mg/kg e 10 mg/kg atingiu remissão clínica na semana 30, em comparação com

os pacientes no grupo de manutenção com placebo. Os pacientes nos grupos de manutenção com infliximabe apresentaram um tempo significativamente maior até a perda de resposta do que os pacientes no grupo com placebo ($p < 0,001$). O tempo mediano até a perda de resposta foi de 46 semanas no grupo de tratamento de manutenção combinado com infliximabe vs. 19 semanas no grupo com placebo. Os pacientes que obtiveram uma resposta e que posteriormente a perderam foram candidatos a receber uma dose de 5 mg/kg infliximabe maior do que aquela para a qual tinham sido randomizados. Oitenta e nove por cento (50/56) dos pacientes que deixaram de apresentar a resposta clínica com a dose de manutenção de 5 mg/kg de infliximabe a cada oito semanas responderam a uma infusão de 10 mg/kg de infliximabe.

Na semana 30 observou-se uma melhora significativa das medidas de qualidade de vida no IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, Questionário de Doença Inflamatória Intestinal) e na pontuação SF-36 ($p > 0,001$) nos pacientes tratados com Remicade®.

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

Na semana 10, uma proporção significativamente maior de pacientes nos grupos combinados de manutenção com infliximabe (31%) teve cicatrização da mucosa em comparação com os do grupo placebo (0%, $p = 0,010$). Os resultados foram semelhantes na semana 54.

A segurança e eficácia também foram avaliadas em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que incluiu 94 pacientes com doença de Crohn fistulizante, com fístulas de no mínimo de 3 meses de duração. Trinta e um destes pacientes foram tratados com Remicade® 5 mg/kg. Aproximadamente 93% dos pacientes tinham recebido antibióticos ou terapia imunossupressora. Foi permitido o uso concomitante de doses estáveis de terapias convencionais e 83% dos pacientes continuaram a receber pelo menos uma destas terapias. Os pacientes receberam três doses de placebo ou de Remicade® nas semanas 0, 2 e 6, e eles foram acompanhados até 26 semanas. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que apresentaram uma resposta clínica, definida como uma redução $\geq 50\%$ em relação ao valor basal no número de fístulas drenadas mediante suave compressão realizada pelo menos em duas visitas consecutivas (com intervalo de 4 semanas), sem aumento da medicação ou cirurgia para a doença de Crohn.

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

A segurança e a eficácia de infusões repetidas de infliximabe em pacientes com doença de Crohn fistulizante foram avaliadas em um estudo clínico de um ano. Um total de 306 pacientes recebeu 3

doses de 5 mg/kg de infliximabe nas semanas 0, 2 e 6. No período basal, 87% dos pacientes tinham fístulas perianais, 14% fístulas abdominais e 9% fístulas retovaginais. A pontuação mediana CDAI foi de 180. Cento e noventa e cinco pacientes que responderam às 3 doses (para definição de resposta, ver descrição de desfecho primário para o estudo apresentado) foram randomizados para receber placebo ou 5 mg/kg de infliximabe a cada 8 semanas até a semana 46. Na semana 14, 65% (177/273) dos pacientes randomizados apresentaram respostas às fístulas.

Os pacientes randomizados para a manutenção com infliximabe apresentaram um tempo significativamente mais longo até a perda de resposta para fístulas em comparação com o grupo de manutenção com placebo ($p < 0,001$). A mediana de tempo até a perda da resposta foi > 40 semanas no grupo infliximabe comparada com 14 semanas no grupo placebo. Na semana 54, 38% (33/87) dos pacientes tratados com Remicade[®] não apresentavam fístulas com drenagem, em comparação com 22% (20/90) dos pacientes tratados com placebo ($p = 0,02$). O grupo recebendo infliximabe apresentou melhora maior na pontuação CDAI em relação ao valor basal quando comparado ao placebo ($p = 0,04$). Os pacientes que conseguiram uma resposta de fístula e que subsequentemente a perderam foram candidatos a receber terapia de manutenção com Remicade[®] em uma dose 5 mg/kg maior que aquela para a qual haviam sido randomizados. Dos pacientes em manutenção com placebo, 66% (25/38) responderam a 5 mg/kg de Remicade[®] e 57% (12/21) daqueles em manutenção com Remicade[®] responderam a 10 mg/kg. Em comparação à manutenção com placebo, os pacientes com Remicade[®] exibiram uma tendência para um número menor de hospitalizações.

Doença de Crohn ativa em pacientes pediátricos (pacientes de 6 a 17 anos de idade):

A segurança e a eficácia de doses únicas e múltiplas de Remicade[®] foram avaliadas em um estudo de Fase II randomizado com dose única e multicêntrico em 21 pacientes pediátricos com doença de Crohn ativa e em um estudo de Fase III randomizado, com doses múltiplas, aberto e multicêntrico em 112 pacientes pediátricos com doença de Crohn (estudo REACH).

No estudo de Fase II com dose única em 21 pacientes (de 11 a 17 anos, idade média de 15 anos), todos os pacientes obtiveram resposta clínica (redução em CDAI ≥ 70 pontos ou redução em PCDAI ≥ 10) em algum momento no período de 20 semanas após a dose única de infliximabe e remissão clínica (definida como uma redução na pontuação CDAI modificada abaixo de 150 pontos ou uma redução no PCDAI abaixo de 10) foi atingida por 10 (47,6%) pacientes. Entre as 3 doses administradas (1, 5 ou 10 mg/kg), os grupos de tratamento com 5 mg/kg e 10 mg/kg apresentaram uma proporção mais alta de pacientes atingindo remissão clínica (16,7% no grupo de tratamento com 1 mg/kg de infliximabe comparado a 57,1% e 62,5% nos grupos de tratamento com 5 mg/kg e 10 mg/kg de infliximabe, respectivamente). Todos os 7 pacientes que apresentavam doença fistulizante tiveram as suas fístulas fechadas em pelo menos 1 visita de avaliação (8 semanas).

Em um estudo clínico de Fase III com doses múltiplas (REACH), 112 pacientes (de 6 a 17 anos, idade média de 13 anos) foram tratados com 5 mg/kg de infliximabe nas Semanas 0, 2 e 6. Os pacientes avaliados pelo investigador como apresentando resposta clínica na Semana 10 foram randomizados e receberam 5 mg/kg de infliximabe a cada 8 ou a cada 12 semanas como esquema de tratamento de manutenção. Quando havia perda de resposta durante o tratamento de manutenção permitia-se o cruzamento para uma dose mais alta ou um intervalo menor de administração.

No estudo clínico REACH, a resposta clínica na Semana 10 foi de 88,4% (99/112) em comparação com 66,7% (128/192) em adultos (ACCENT 1). Da mesma maneira, a proporção de sujeitos que atingiram remissão clínica na Semana 10 foi de 58,9% (66/112) em comparação com 39,1%

(75/192) em adultos (ACCENT 1).

Na Semana 30, a proporção de sujeitos em resposta clínica foi significativamente mais alta no grupo com tratamento de manutenção a cada 8 semanas (73,1%, 38/52) do que no grupo a cada 12 semanas (47,1%, 24/51; $p = -0,007$). Na semana 54, a proporção de sujeitos em resposta clínica também foi significativamente mais alta no grupo com tratamento de manutenção a cada 8 semanas (63,5%, 33/52) do que no grupo a cada 12 semanas (33,3%, 17/51; $p = 0,002$).

Na semana 30, a proporção de pacientes em remissão clínica foi significativamente mais alta no grupo com tratamento de manutenção a cada 8 semanas (59,6%, 31/52) do que no grupo com tratamento de manutenção a cada 12 semanas (35,3%, 18/51; $p = 0,013$). Na semana 54, a proporção de sujeitos em remissão clínica também foi significativamente mais alta nos pacientes do grupo com tratamento de manutenção a cada 8 semanas (55,8%, 29/52) do que no grupo com tratamento a cada 12 semanas (23,5%, 12/51; $p < 0,002$).

No estudo clínico REACH, a alteração em relação ao basal no uso diário médio de corticosteroides foi significativa nas semanas 10, 30 e 54 ($p < 0,001$). Nos pacientes em tratamento com corticosteroides no período basal no estudo clínico REACH, a remissão clínica atingida sem corticosteroides na semana 30 foi de 45,8% no grupo com tratamento de manutenção a cada 8 semanas e de 33,3% no grupo a cada 12 semanas. Na semana 54, 45,8% dos pacientes do grupo com tratamento de manutenção a cada 8 semanas e 16,7% dos indivíduos no grupo com tratamento de manutenção a cada 12 semanas encontravam-se em remissão clínica e não estavam recebendo corticosteroides.

A qualidade de vida (QoL) foi avaliada com a pontuação do IMPACT III (um questionário de QoL especificamente desenvolvido e validado para pacientes pediátricos com doença inflamatória intestinal). O questionário foi aplicado apenas na América do Norte. As alterações médias (uma alteração negativa indica melhora) em relação aos valores basais na pontuação do IMPACT III nas Semanas 10, 30 e 54 (-22,9, -21,1 e -24,3, respectivamente) foram todas significativas ($p < 0,001$).

A pontuação z de altura é uma quantificação do desvio de altura do paciente pediátrico em relação à esperada para a população da mesma idade e sexo. Na população estudada, a pontuação z mediana basal foi de -1,6. As alterações medianas em relação aos valores basais nas pontuações z foram de 0,3 e 0,4 para a semana 30 e a semana 54, respectivamente. As pontuações z foram significativamente melhores em relação ao período basal, tanto na semana 30 ($p < 0,001$) quanto na semana 54 ($p < 0,001$).

Colite ou retocolite ulcerativa

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

Em ambos os estudos, uma porcentagem significativamente mais alta de pacientes nos grupos com infliximabe apresentava resposta clínica e remissão clínica na semana 8 ao ser comparado com placebo. Além disso, tanto no ACT1 quanto no ACT2, uma proporção significativamente mais alta de pacientes tratados com 5 mg/kg ou 10 mg/kg de infliximabe apresentou resposta clínica e remissão clínica na semana 30 em comparação ao tratamento com placebo. Adicionalmente, a proporção de pacientes com resposta sustentada (isto é, com resposta clínica na semana 8 e na semana 30) nos grupos recebendo infliximabe foi pelo menos duas vezes a do grupo placebo. Os resultados das semanas 8 e 30 estão apresentados na Tabela 7.

Dos pacientes tratados com corticosteroides no período basal, uma proporção significativamente mais alta de pacientes nos grupos tratados com infliximabe estava em remissão clínica na semana 30 e sendo capazes de descontinuar os corticosteroides quando comparada com aqueles tratados com placebo (22,3% *versus* 7,2%, respectivamente, ver Tabela 7).

Além disso, nas semanas 8 e 30 uma proporção significativamente mais alta nos grupos com 5 mg/kg e 10 mg/kg nos estudos ACT1 e ACT2 conseguiu cicatrização da mucosa em comparação com os pacientes que receberam placebo. A proporção de sujeitos com cicatrização de mucosa foi semelhante entre os 2 grupos de dose com infliximabe nos dois estudos (ver Tabela 7).

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

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

Tabela 7
Efeitos sobre a resposta clínica, a remissão clínica e a cicatrização de mucosa nas semanas 8 e 30
Dados combinados do ACT1 e 2

	Infliximabe			Combinados
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	
Sujeitos randomizados	244	242	242	484
Porcentagem de sujeitos em resposta clínica e resposta clínica sustentada				
Resposta clínica na semana 8 ^a	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Resposta clínica na semana 30 ^a	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Resposta sustentada (resposta clínica nas semanas 8 e 30) ^a	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Porcentagem de sujeitos em remissão clínica, remissão sustentada e em remissão sem corticosteroides				
Remissão clínica na semana 8 ^a	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Remissão clínica na semana 30 ^a	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Remissão sustentada (em remissão nas semanas 8 e 30) ^a	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Sujeitos randomizados com corticosteroides no período basal	139	130	139	269
Sujeitos sem corticosteroides e em remissão	7,2%	21,5%	23,0%	22,3%

clínica na semana 30^b

Porcentagem de indivíduos com cicatrização da mucosa

Cicatrização de mucosa na semana 8 ^a	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Cicatrização de mucosa na semana 30 ^a	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Ação: o infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino que se liga com elevada afinidade às formas solúveis e de membrana do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF α), mas não à linfotóxina α (TNF β). O infliximabe inibe a atividade funcional do TNF α em diversos tipos de bioensaios *in vitro*. O infliximabe evita o aparecimento de doenças em camundongos transgênicos que desenvolvem poliartrite como resultado da expressão constitutiva de TNF α humano e quando administrado após o início da doença, ele promove a cura de articulações com erosão. *In vivo*, o infliximabe forma rapidamente complexos estáveis com TNF α humano, um processo paralelo à perda da bioatividade do TNF α .

Toxicologia pré-clínica: o infliximabe não produziu anticorpos com o TNF α em outras espécies, exceto em humanos e chimpanzés. No entanto, dados convencionais de segurança pré-clínica com infliximabe são limitados. Em estudos de toxicidade reprodutiva realizados em camundongos, usando anticorpos semelhantes que inibem seletivamente a atividade funcional do TNF α , não houve nenhuma indicação de comprometimento da função reprodutiva, toxicidade materna, embriotoxicidade ou teratogenicidade. Estudos de longa duração não foram realizados para avaliar o potencial carcinogênico do infliximabe. Estudos de tumorigenicidade em camundongos deficientes de TNF α não demonstraram aumento nos tumores quando avaliados com indicadores e/ou promotores de tumor.

Farmacologia Clínica

Propriedades Farmacodinâmicas: A avaliação histológica de biópsias de cólon obtidas antes e 4 semanas após a administração de Remicade[®] revelou redução substancial do TNF α detectável. O tratamento de pacientes com doença de Crohn com Remicade[®] também foi associado com redução substancial do marcador inflamatório sérico comumente elevado, a proteína C reativa (PCR). O número total de leucócitos de sangue periférico não foi muito afetado em pacientes tratados com Remicade[®], embora alterações em linfócitos, monócitos e neutrófilos reflitam desvios dentro das faixas da normalidade. As células mononucleares de sangue periférico (PBMC) de pacientes tratados com Remicade[®] não apresentaram diminuição de respostas proliferativas a estímulos em comparação com as de pacientes não tratados. Não foram observadas alterações significativas na produção de citocinas pelas PBMCs estimuladas após o tratamento com Remicade[®]. A análise de células mononucleares de lâmina própria obtida por biópsia da mucosa intestinal mostrou que o tratamento com Remicade[®] induz redução do número de células capazes de expressarem TNF α e gamainterferona. Estudos histológicos adicionais forneceram evidência de que o tratamento com Remicade[®] reduz a infiltração de células inflamatórias em áreas afetadas do intestino e a presença de marcadores inflamatórios nesses locais.

Foram encontradas concentrações elevadas de TNF α nas articulações de pacientes com artrite

reumatoide que se correlacionam com atividade elevada da doença, bem como aumentos nas concentrações de TNF α nos tecidos/líquidos articulares e em lesões psoriásicas de pele nos pacientes com artrite psoriásica. Na artrite reumatoide, o tratamento com REMSIMATM reduz a infiltração de células inflamatórias em áreas inflamadas da articulação, bem como a expressão de moléculas mediadoras de adesão celular, quimiotaxia e degradação tecidual. Após tratamento com Remicade[®], os pacientes apresentaram níveis reduzidos de interleucina 6 (IL-6) sérica e proteína C reativa, em comparação ao período basal. Os linfócitos de sangue periférico não apresentaram redução significativa no número ou nas respostas proliferativas à estimulação mitogênica *in vitro*, quando comparados às células de pacientes não tratados. Em pacientes com psoríase, o tratamento com infliximabe resultou na diminuição da inflamação epidérmica e na normalização da diferenciação queratinocítica na placa psoriásica. Na artrite psoriásica, o tratamento com Remicade[®] resultou na redução do número de células-T e vasos sanguíneos na sinóvia e na pele psoriásica, assim como em redução de macrófagos na sinóvia.

Propriedades Farmacocinéticas: Um estudo prospectivo de Fase 1, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, com infusão intravenosa (*i.v.*) de dose única, de grupos paralelos em pacientes com espondilite anquilosante, mostrou que o perfil farmacocinético de REMSIMATM foi comparável ao do produto comparador Remicade[®]. A similaridade farmacocinética (IC 90% e uma faixa de referência de 80-125%) foi demonstrada para o REMSIMATM e o Remicade[®] com base nos desfechos primários de PK. Especificamente, isto foi obtido a partir de uma comparação de médias geométricas, 104,48 (94,32 – 115,75) para AUC $_{\tau}$ e 101,53 (94,67 – 108,89) para C $_{max,ss}$ (REMSIMATM e Remicade[®], respectivamente). O subconjunto da análise de população de PK (negativo para anticorpos) também demonstrou equivalência com base em ambos, o AUC $_{\tau}$ e o C $_{max,ss}$. Relatou-se que as médias dos desfechos secundários de PK (T $_{1/2}$ e C $_{av}$) foram similares para REMSIMATM e Remicade[®].

Os resultados do estudo central de Fase 3 conduzido em pacientes com artrite reumatoide apoiam os resultados do estudo de equivalência PK CT-P13 1.1, com valores de C $_{min}$ e C $_{max}$ semelhantes observados para REMSIMATM e Remicade[®] durante o período de administração.

Nos estudos originais realizados com o produto de referência infliximabe, infusões intravenosas únicas de 1, 3, 5, 10 ou 20 mg/kg de Remicade[®] produziram aumentos proporcionais à dose na concentração sérica máxima (C $_{max}$) e na área sob a curva concentração-tempo (AUC). O volume de distribuição no estado de equilíbrio (V $_d$ médio de 3,0 a 4,1 litros) não foi dependente da dose administrada e indicou que Remicade[®] é distribuído predominantemente no interior do compartimento vascular. Não foi observada dependência de farmacocinética em relação ao tempo. As vias de eliminação não foram caracterizadas para REMSIMATM. Não foram observadas diferenças importantes no *clearance* ou no volume de distribuição em subgrupos de pacientes distribuídos por idade, peso e por função hepática ou renal. Não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos entre pacientes pediátricos e adultos com doença de Crohn.

Em doses únicas de 3, 5 ou 10 mg/kg, os valores farmacocinéticos médios para C $_{max}$ foram de 77, 118 e 277 μ g/mL, respectivamente. A meia-vida mediana com estas doses variou de 8 a 9,5 dias. Na maioria dos pacientes, o infliximabe foi detectado no soro durante pelo menos 8 semanas após uma dose única.

A administração repetida de infliximabe (5 mg/kg em 0, 2 e 6 semanas na doença de Crohn

fistulizante, 3 ou 10 mg/kg a cada 4 ou 8 semanas na artrite reumatoide) resultou em um ligeiro acúmulo de infliximabe no soro após a segunda dose. Não se observou acúmulo adicional clinicamente relevante. Na maioria dos pacientes com doença de Crohn fistulizante, infliximabe foi detectado no soro durante 12 semanas (faixa de 4-28 semanas) depois da administração do regime.

População pediátrica

Em geral, os níveis séricos em pacientes pediátricos com doença de Crohn (53 pacientes com idade entre 6 e 17 anos; 8 pacientes com idade entre 6 e 10 anos) foram semelhantes aos de pacientes adultos com doença de Crohn. A meia-vida terminal mediana para a dose de 5 mg/kg em pacientes pediátricos com doença de Crohn é de 10,9 dias.

4. CONTRAINDICAÇÕES

REMSIMA™ não deve ser administrado em pacientes com sensibilidade conhecida a qualquer componente do produto ou a proteínas murinas;

REMSIMA™ está contraindicado em pacientes com infecções graves tais como tuberculose, sepse, abscessos e infecções oportunistas; e

REMSIMA™ está contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca moderada ou grave (NYHA – *New York Heart Association* - classe funcional III/IV) (consultar “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações à infusão e hipersensibilidade

REMSIMA™ está associado com efeitos agudos de infusão e reação de hipersensibilidade tardia. Estes efeitos diferem com relação ao tempo de aparecimento. Portanto, todos os pacientes que receberem REMSIMA™ devem ser observados durante pelo menos 1 hora após a infusão para observação dos efeitos colaterais.

Para minimizar a incidência de reações de hipersensibilidade, incluindo reações à infusão e as do tipo doença do soro, REMSIMA™ deve ser administrado como tratamento normal de manutenção após esquema de indução nas semanas 0, 2 e 6 (ver "Posologia").

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

Anticorpos contra o infliximabe podem ser desenvolvidos em alguns pacientes e foram associados com aumento na frequência de reações à infusão. Uma pequena proporção dessas reações incluiu reações alérgicas sérias. Em pacientes com doença de Crohn também se observou uma associação entre o desenvolvimento de anticorpos contra infliximabe e uma duração reduzida no tempo da

resposta. A administração concomitante de imunomoduladores foi associada com uma baixa incidência de anticorpos contra infliximabe e uma redução na frequência de reações à infusão. O efeito da administração concomitante de imunomoduladores foi mais acentuado em pacientes tratados esporadicamente do que nos que receberam terapia de manutenção. Os pacientes que não estiverem recebendo imunossuppressores durante o tratamento com REMSIMA™ estão em maior risco potencial de desenvolver estes anticorpos. Estes anticorpos nem sempre podem ser detectados em amostras de soro. Se ocorrerem reações sérias, tratamento sintomático deve ser introduzido e outras infusões de REMSIMA™ não devem ser administradas.

Uma reação de hipersensibilidade tardia foi relatada em um número significativo de pacientes (25% em um único estudo clínico) com doença de Crohn retratados com Remicade® depois de um período de 2 a 4 anos sem tratamento com Remicade®. Os sinais e sintomas incluíam 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. Ocasionalmente, estes efeitos são descritos como uma reação do tipo doença do soro. Os pacientes devem ser aconselhados a procurar imediatamente atendimento médico se apresentarem qualquer evento adverso tardio (ver "Reações adversas - Hipersensibilidade Tardia"). Se os pacientes forem retratados após um período prolongado, eles deverão ser cuidadosamente monitorados para sinais e sintomas de hipersensibilidade tardia.

Reações à infusão após administração repetida de REMSIMA™: em um estudo clínico na psoríase, a repetição de 3 doses de indução de Remicade® após um período sem tratamento resultou em incidência mais elevada de reações graves à infusão durante o esquema de repetição da indução (ver "Reações adversas"), do que a observada nos estudos de artrite reumatoide, psoríase e doença de Crohn, nos quais o período sem tratamento foi seguido por tratamento de manutenção normal sem tratamento de repetição da indução. No caso de o tratamento de manutenção com REMSIMA™ para psoríase tiver que ser interrompido, REMSIMA™ deve ser reiniciado como dose única seguida por tratamento de manutenção. Em geral, a relação risco-benefício da repetição de REMSIMA™ após um período sem tratamento, especialmente como esquema de repetição da indução administrado nas semanas 0, 2 e 6, deve ser considerada cuidadosamente.

Infecções

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

Deve-se tomar cuidado quando REMSIMA™ for utilizado por pacientes com infecção crônica ou com histórico de infecções recorrentes.

Infecções oportunistas, incluindo tuberculose, infecções fúngicas invasivas e outras infecções como sepse e pneumonia, foram relatadas em pacientes tratados com infliximabe (ver "Reações adversas"). Para pacientes que residiram ou viajaram para regiões onde infecções fúngicas invasivas, como histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose são endêmicas, os benefícios e riscos de REMSIMA™ devem ser cuidadosamente considerados antes do início da terapia com REMSIMA™. Em pacientes tratados com REMSIMA™ que apresentam risco, deve-se suspeitar de infecção fúngica invasiva se eles desenvolverem doença sistêmica grave. As infecções invasivas

fúngicas podem ocorrer mais como doença sistêmica do que como doença localizada e os testes para antígenos e anticorpos podem ser negativos em alguns pacientes com infecção ativa. Enquanto os procedimentos diagnósticos estiverem em andamento, deve-se considerar a introdução de tratamento antifúngico empírico apropriado, cuja decisão deve ser tomada, sempre que possível, consultando-se um especialista no diagnóstico, considerando-se o risco de infecção fúngica grave e os riscos do tratamento antifúngico.

Os pacientes devem ser avaliados quanto ao risco de tuberculose, incluindo tuberculose latente, antes do início do tratamento com REMSIMA™. Esta avaliação deve incluir um histórico médico detalhado com a história pessoal de tuberculose ou um possível contato prévio com tuberculose e terapia imunossupressora prévia ou atual. Exames apropriados de rastreamento, tais como o teste cutâneo de tuberculina e a radiografia torácica devem ser realizados em todos os pacientes (conforme recomendações locais). Os prescritores devem ser lembrados quanto ao risco de teste cutâneo falso-negativo de tuberculina, especialmente em pacientes que estejam gravemente doentes ou imunocomprometidos. Os pacientes que manifestaram clinicamente infecções e/ou abscessos devem ser tratados para estas condições antes do tratamento com REMSIMA™.

Se for diagnosticada tuberculose ativa, o tratamento com REMSIMA™ não deverá ser iniciado (ver "Contraindicações"). Se for diagnosticada tuberculose latente, a terapia deverá ser administrada antes de iniciar o tratamento com REMSIMA™, de acordo com as recomendações locais. A administração de terapia antituberculose deverá ser considerada antes do início do tratamento com REMSIMA™ em pacientes com histórico anterior de tuberculose ativa ou latente e naqueles em que um curso adequado de tratamento não pode ser confirmado. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para infecções, incluindo tuberculose miliar, durante e após o tratamento com REMSIMA™.

A administração de terapia antituberculose deve ser considerada antes do início do tratamento com REMSIMA™ em pacientes com vários fatores de risco ou com fatores de risco altamente significativos para tuberculose e que tenham teste negativo para tuberculose latente. A decisão de iniciar a terapia antituberculose nestes pacientes deverá ser feita somente após consulta com um médico, considerando-se o risco de infecção latente de tuberculose e os riscos da terapia antituberculose.

A supressão de TNF α também pode mascarar sintomas de infecção, tais como febre. O tratamento com REMSIMA™ deverá ser interrompido se o paciente desenvolver infecção séria ou sepse. Como a eliminação de REMSIMA™ pode levar até 6 meses, neste período é importante um cuidadoso monitoramento do paciente.

Pacientes com doença de Crohn fistulizante com fístulas supurativas agudas não devem iniciar terapia com REMSIMA™ até que a origem de uma possível infecção, especificamente um abscesso, tenha sido excluída (ver "Contraindicações").

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

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

Em estudos clínicos na artrite reumatoide, a terapia com REMSIMA™ iniciada com doses acima de 3 mg/kg foi associada com um risco mais alto de infecções quando comparada com o risco de infecções associadas com doses iniciais de 3 mg/kg. Este aumento no risco de infecções não foi evidente em pacientes recebendo um regime inicial de 3 mg/kg na semana 0, 2 e 6 e, posteriormente, recebendo doses mais elevadas ou doses mais frequentes. Contudo, deve-se ter cautela quando pacientes com artrite reumatoide são mantidos em doses acima de 3 mg/kg ou se o infliximabe for administrado com mais frequência do que a cada 8 semanas.

Administração concomitante de inibidor de TNF α e anacina

Em estudos clínicos, a administração concomitante de outro agente inibidor de TNF α , o etanercepte e a anacina, foi associada a infecções sérias e esta não apresenta benefícios adicionais quando comparada ao etanercepte como monoterapia. Devido à natureza dos efeitos adversos observados com a combinação de etanercepte e anacina, uma toxicidade similar pode resultar também da combinação de anacina e outros agentes que inibem o TNF α . Portanto, a associação de infliximabe e anacina não é recomendada.

Vacinas

Não há dados disponíveis sobre a resposta às vacinas de vírus vivos ou na transmissão secundária de infecção por vacinas de vírus vivos em pacientes recebendo terapia anti-TNF. Não se recomenda o uso concomitante de vacinas de vírus vivos. Em um grupo de pacientes do estudo ASPIRE, uma proporção similar de pacientes em cada grupo de tratamento apresentou uma efetiva duplicação dos títulos da vacina pneumocócica polivalente, indicando que o Remicade® não interferiu nas respostas imunes humorais dependentes de células T.

Processo autoimune

A deficiência relativa de TNF α provocada pela terapia anti-TNF pode resultar no início de um processo autoimune em um subgrupo de pacientes geneticamente predispostos. Se um paciente desenvolver sintomas sugestivos de síndrome similar ao lúpus após o tratamento com REMSIMA™ e ele for positivo para anticorpos anti-DNA dupla-hélice, o tratamento deverá ser descontinuado (ver "Reações adversas").

Efeitos neurológicos

O infliximabe e outros agentes que inibem o TNF α foram associados a casos raros de neurite óptica, convulsões e início ou exacerbação de sintomas clínicos e/ou evidência radiográfica de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, inclusive esclerose múltipla e doenças desmielinizantes periféricas, como a síndrome de Guillan-Barré (ver "Reações adversas"). Recomenda-se avaliação cuidadosa do risco/benefício ao se prescrever REMSIMA™ a pacientes com histórico preexistente ou recente de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central.

Linfomas

Nas etapas controladas dos estudos clínicos com todos os agentes bloqueadores de TNF, a maioria dos casos de linfoma foi observada em pacientes que receberam bloqueadores de TNF em comparação com os pacientes do grupo controle. Durante o estudo clínico com Remicade® 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 Remicade® foi mais alta que a esperada na população geral, porém ocorrência de linfoma foi rara. Os pacientes com doença de Crohn ou artrite reumatoide, particularmente aqueles com a doença altamente ativa e/ou exposição crônica a terapia imunossupressora, podem ter risco mais alto de desenvolvimento de linfoma do que a população geral, mesmo na ausência de terapia com bloqueador de TNF.

Mais casos de linfoma não maligno em grupos controlados de alguns estudos clínicos com agentes bloqueadores de TNF foram observados em pacientes recebendo bloqueadores de TNF quando comparados aos pacientes controles. A taxa de linfoma não maligno entre pacientes tratados com Remicade® foi similar à esperada na população em geral, na qual a taxa nos pacientes controle foi mais baixa que a esperada.

Em um estudo clínico exploratório avaliando o uso de Remicade® em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) moderada a grave mais casos de malignidades foram relatados em pacientes tratados com Remicade® em comparação aos pacientes controles. Todos os pacientes tinham um histórico de tabagismo importante.

O principal papel da terapia com bloqueador de TNF no desenvolvimento de malignidades não é conhecido. Deve-se ter precaução adicional ao se considerar a terapia com bloqueador de TNF em pacientes com histórico de malignidade ou quando for necessária a continuação do tratamento em pacientes que desenvolveram malignidade.

Linfoma de célula-T hepatoesplênica

Casos raros de linfoma de célula-T hepatoesplênica foram relatados na fase pós-comercialização em pacientes tratados com agentes bloqueadores de TNF, incluindo o Remicade®. Este raro tipo de linfoma de célula-T apresenta uma evolução de doença muito agressiva e, geralmente, ela é fatal. Todos os casos tratados com Remicade® ocorreram em pacientes com doença de Crohn ou colite ulcerativa e a maioria deles foi relatada em adolescentes e adultos jovens do sexo masculino. Todos estes pacientes haviam recebido tratamento com azatioprina ou 6-mercaptopurina concomitantemente com, ou imediatamente antes de Remicade®. Também ocorreram casos de linfoma de célula-T hepatoesplênica em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa recebendo azatioprina ou 6-mercaptopurina que não foram tratados com Remicade®. Antes de iniciar o tratamento com REMSIMA™ em um paciente com doença inflamatória intestinal crônica e que esteja recebendo um imunossupressor, tal como azatioprina ou 6-mercaptopurina, deve-se avaliar cuidadosamente a necessidade de continuar o tratamento imunossupressor, considerando-se os potenciais riscos do tratamento concomitante. Não foram identificados casos de linfoma de célula-T hepatoesplênica em pacientes recebendo monoterapia de REMSIMA™. A relação causal entre a ocorrência de linfoma de célula-T hepatoesplênica e a terapia de REMSIMA™ permanece desconhecida.

Insuficiência cardíaca

REMSIMATM deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca leve (classe funcional de NYHA I/II) (ver "Contraindicações" e "Reações adversas").

Eventos hepatobiliares

Casos muito raros de icterícia e hepatite não infecciosa, alguns com características de doença autoimune, foram observados na experiência pós-comercialização de Remicade[®]. Ocorreram casos isolados de insuficiência hepática que resultaram em transplante hepático ou óbito. Não se estabeleceu uma relação causal entre Remicade[®] e estes eventos. Pacientes com sinais ou sintomas de disfunção hepática devem ser avaliados para evidência de dano hepático. Se a icterícia e/ou o aumento de ALT forem ≥ 5 vezes o limite superior dos valores normais, o REMSIMATM deve ser descontinuado e uma investigação completa da anormalidade deve ser realizada. Reativação de hepatite B, como a observada com o uso de outros medicamentos imunossupressores, ocorreu em pacientes portadores crônicos desses vírus (por exemplo, antígeno de superfície positivo) e recebendo REMSIMATM. Os portadores crônicos de hepatite B devem ser adequadamente avaliados e monitorados antes e durante o tratamento com REMSIMATM e por vários meses após a descontinuação do tratamento.

Outras

É improvável que REMSIMATM afete a capacidade de dirigir ou de operar máquinas. No entanto, pacientes com fadiga devem ser alertados para evitar tais atividades.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso em idosos

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

Pacientes pediátricos

REMSIMATM está indicado para redução de sinais e sintomas, bem como para indução e manutenção da remissão clínica em pacientes pediátricos que apresentam doença de Crohn moderada a altamente ativa. Todos os pacientes pediátricos do estudo clínico de Fase 3 (REACH) foram mantidos com doses estáveis de 6-mercaptopurina, azatioprina ou metotrexato (ver "Posologia", "Advertências e Precauções – Vacinas" e "Reações adversas – Reações adversas em doença de Crohn pediátrica"). Além disso, foi realizado um estudo de farmacocinética em pacientes pediátricos entre 11 e 17 anos de idade com doença de Crohn. Não houve diferenças significativas na farmacocinética de dose única entre os pacientes pediátricos e os adultos com doença de Crohn.

REMSIMATM não foi estudado em crianças com doença de Crohn com menos de 6 anos de idade. A segurança e a eficácia de REMSIMATM em pacientes com artrite reumatoide juvenil não foram estabelecidas.

Uso durante a gravidez e lactação

Como REMSIMA™ não tem reação cruzada com o TNF α de espécies inferiores, não foram realizados estudos de reprodução em animais. Não se sabe se REMSIMA™ pode causar comprometimento fetal quando administrado a mulheres grávidas ou se ele afeta a capacidade reprodutiva. REMSIMA™ deve ser administrado a mulheres grávidas somente se for realmente necessário. Em um estudo de toxicidade de desenvolvimento conduzido em camundongos usando um anticorpo análogo ao que inibe seletivamente a atividade funcional do TNF α em camundongos, não foram observadas evidências de toxicidade materna, embriotoxicidade ou teratogenicidade. No entanto, como são necessários 6 meses para garantir que REMSIMA™ não esteja mais presente no sangue, recomenda-se que métodos contraceptivos sejam mantidos durante pelo menos 6 meses após a última infusão.

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

Categoria B

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

Atenção: Este medicamento contém açúcar; portanto, ele deve ser usado com cautela em pacientes com diabetes.

Medicamentos imunossupressores podem ativar surtos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alerta quanto à possibilidade do surgimento de doença ativa, assim tomando todas as medidas para o diagnóstico e o tratamento precoce.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Demonstrou-se que a formação de anticorpos contra infliximabe é reduzida em pacientes com doença de Crohn, artrite psoriásica e artrite reumatoide quando ele é administrado concomitantemente com metotrexato e outros imunomoduladores. Não há informações disponíveis em relação a possíveis efeitos de outros imunossupressores sobre a farmacocinética do infliximabe. A combinação de infliximabe e anacinra não é recomendada (ver "Advertências e Precauções").

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

REMSIMA™ deve ser armazenada pelos profissionais de saúde em hospitais ou clínicas. Os detalhes de armazenamento são os seguintes:

- Mantenha este medicamento fora da vista e alcance das crianças.

- Não utilize este medicamento após a data de vencimento impressa no rótulo e na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês impresso.
- Armazenar no refrigerador (2°C a 8°C).

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

Como não há presença de conservantes, recomenda-se que a administração da solução para infusão seja iniciada assim que possível, após a reconstituição e diluição. Se a reconstituição e a diluição forem realizadas em condições assépticas, a solução de infusão de REMSIMA™ pode 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.

A solução não deve ser utilizada se estiver descolorida ou se houver partículas presentes.

REMSIMA™ é fornecida em um frasco-ampola de vidro contendo um pó para solução concentrada para infusão. O pó é um pellet branco liofilizado.

REMSIMA™ é produzida em embalagens contendo 1 frasco-ampola.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

REMSIMA™ se destina para o uso intravenoso em adultos (acima ou igual a 18 anos de idade) para todas as indicações presentes nesta bula. REMSIMA™ se destina para o uso intravenoso em crianças e adolescentes (de 6 a 17 anos de idade) somente para a Doença de Crohn.

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

O tempo recomendado para a infusão no paciente está relacionado com cada indicação terapêutica e está descrito em cada uma delas. Todos os pacientes que receberem REMSIMA™ deverão ser observados durante 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 destes efeitos colaterais. A velocidade de infusão deve ser lenta para diminuir o risco de reações relacionadas à infusão, especialmente se já ocorreu uma reação anteriormente (ver "Advertências e Precauções").

Artrite reumatoide

Para pacientes não tratados com REMSIMA™ previamente: Infusão intravenosa de 3 mg/kg, administrada por um período mínimo de 2 horas, seguida por doses adicionais de infusão de 3 mg/kg em 2 e 6 semanas após a primeira infusão e, depois disso, 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 cuidadosamente selecionados com artrite reumatoide que toleraram 3 infusões iniciais de REMSIMA™ por 2 horas, deve-se considerar que as administrações subsequentes devem ocorrer por um período mínimo de 1 hora.

REMSIMA™ deve ser administrado em associação com metotrexato.

Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica normalmente é obtida dentro de 12 semanas de tratamento. Se o paciente tiver uma resposta inadequada ou se perder a resposta após este período, a dose poderá ser ajustada conforme mencionado acima. Caso seja obtida uma resposta adequada, os pacientes deverão ser mantidos na dose ou na frequência de dose selecionada. A continuação da terapia deverá ser reconsiderada com cautela em pacientes que não demonstraram benefício terapêutico evidente 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 adicionais de infusão de 5 mg/kg em 2 e 6 semanas 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 adicionais de infusão de 5 mg/kg em 2 e 6 semanas 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

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

Doença de Crohn moderada a grave em adultos

Para otimização do controle a longo prazo dos sintomas, infusões intravenosas como 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 a seguir, como 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 um ajuste de dose para até 10 mg/kg.

Alternativamente, a 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, são limitados os dados em relação às faixas de dose acima de 16 semanas.

Doença de Crohn em pediatria

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

semanas. Para os pacientes que tiverem resposta incompleta, deve-se levar em consideração um possível ajuste de dose para até 10 mg/kg. REMSIMA™ deve ser administrado concomitantemente com imunomoduladores, incluindo 6-mercaptopurina (6-MP), azatioprina (AZA) ou metotrexato (MTX). Os dados disponíveis não apoiam 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 adicionais de infusão de 5 mg/kg administradas em 2 e 6 semanas após a primeira infusão para tratamento de fístulas na doença de Crohn. Se o paciente não responder após 3 doses não se deve administrar tratamento adicional com infliximabe.

As estratégias alternativas para o tratamento contínuo são:

- infusões adicionais de 5 mg/kg a cada 8 semanas ou
- readministração, se houver recorrência reaparecerem de sinais e sintomas da doença, seguida de infusões de 5 mg/kg a cada 8 semanas (ver abaixo "Readministração" e "Advertências e Precauções").

Na doença de Crohn, a experiência com readministração se houver recorrência de sinais e sintomas da doença é limitada e não há dados comparativos sobre o benefício/risco das estratégias alternativas para o tratamento contínuo.

Colite e retocolite ulcerativa

Infusão intravenosa de 5 mg/kg, administrada por um período mínimo de 2 horas, seguida por doses adicionais de infusão de 5 mg/kg em 2 e 6 semanas após a primeira infusão e depois, a cada 8 semanas. Em alguns pacientes deve-se considerar um ajuste de dose para até 10 mg/kg para manter a resposta e a remissão clínica.

Readministração para doença de Crohn e artrite reumatoide

Se houver recorrência de sinais e sintomas da doença, REMSIMA™ pode ser readministrado dentro de 16 semanas após a última infusão. Em um estudo, 10 pacientes com doença de Crohn apresentaram reações de hipersensibilidade tardia com a readministração de uma formulação alternativa de infliximabe após um intervalo sem medicamento de 2 a 4 anos (ver "Advertências e Precauções" e "Reações adversas"). Não se conhece o risco de hipersensibilidade tardia depois de readministração em um intervalo sem medicamento de 16 semanas a 2 anos. Portanto, após um intervalo de 16 semanas, a readministração não pode ser recomendada.

Readministração para colite e retocolite ulcerativa

Atualmente não há dados disponíveis que apoiem a readministração além de intervalos de 8 semanas (ver "Advertências e Precauções" e "Reações adversas").

Readministração para espondilite anquilosante

Atualmente não há dados disponíveis que apoiem a readministração além de intervalos de 6 a 8 semanas (ver "Advertências e Precauções" e "Reações adversas").

Readministração para artrite psoriásica

Atualmente não há dados disponíveis que apoiem a readministração além de intervalos de 8 semanas (ver "Advertências e Precauções" e "Reações adversas").

Readministração para psoríase

A experiência de tratamento intermitente com REMSIMA™ na psoríase após um período sem tratamento sugere eficácia reduzida e incidência mais elevada de reações à infusão em comparação com o esquema posológico recomendado aprovado (ver "Advertências e Precauções" e "Reações adversas").

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

Preparação e administração

1. Calcule a dose e o número de frascos-ampolas necessários de REMSIMA™. Cada frasco-ampola contém 100 mg de infliximabe. Calcule o volume total necessário da solução de REMSIMA™ a ser reconstituída.

2. Reconstitua cada frasco-ampola de REMSIMA™ com 10 mL de água para injeção usando uma seringa com uma agulha de calibre 21 (0,8 mm) ou menor. Cada mL da 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 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 haver formação de espuma na solução reconstituída. Deixe que a solução reconstituída permaneça em repouso por 5 minutos. Verifique se a solução está 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 a presença de outras partículas estranhas.

3. Dilua o volume total da dose da solução reconstituída de REMSIMA™ para 250 mL com solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v para infusão. Isso pode ser realizado retirando-se da bolsa ou do frasco um volume de cloreto de sódio a 0,9% p/v igual ao volume de REMSIMA™ reconstituído a ser introduzido. Introduza lentamente o volume total da solução de REMSIMA™ 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. A reconstituição e a diluição devem ser realizadas em condições assépticas. A solução de infusão de REMSIMA™ poderá ser utilizada dentro de 24 horas, se ficar armazenada entre 2 e 8°C. Não estoque a sobra de infusão parcialmente utilizada para uso posterior.

5. Não foram realizados estudos de compatibilidade física ou bioquímica para avaliar a coadministração de REMSIMA™ com outros agentes. Não administre REMSIMA™ concomitantemente no mesmo equipo para infusão com outros agentes.

6. Inspecione visualmente os produtos parenterais, procurando partículas ou alterações de cor antes da administração. Não use se houver partículas opacas, alterações 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos com Remicade[®] foram observadas reações adversas atribuíveis ao tratamento em 40% dos pacientes tratados com placebo e 60% dos tratados com Remicade[®]. As reações adversas estão relacionadas na Tabela 8, de acordo com a classificação sistêmica e a frequência: comuns (1 a 10%); incomuns (0,1 a 1%); raras (0,01 a 0,1%). A frequência se baseia no aumento da incidência da reação adversa em comparação ao placebo nos estudos clínicos. A maioria das reações adversas foi de gravidade leve a moderada. As reações adversas mais frequentemente relatadas se referem à infusão. As causas mais comuns para descontinuação do tratamento foram reações relacionadas à infusão: dispneia, urticária e cefaleia.

Tabela 8
Efeitos indesejáveis em estudos clínicos

Infecções e infestações Comuns: Incomuns:	- Infecção viral (influenza, infecções por herpes) - Abscesso, celulite, monilíase, infecção bacteriana, sepse, tuberculose, infecção fúngica, terçol
Distúrbios do sangue e sistema linfático Incomuns:	- Anemia, leucopenia, linfadenopatia, linfocitose, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia
Distúrbios do sistema imunológico Comuns: Incomuns:	- Reação do tipo doença do soro; - Síndrome similar ao lúpus, reação alérgica do trato respiratório e reação anafilática
Distúrbios psiquiátricos Incomuns:	- Depressão, confusão, agitação, amnésia, apatia, nervosismo, sonolência, insônia
Distúrbios do sistema nervoso Comuns: Incomuns: Raras:	- Cefaleia, vertigem, tontura - Agravamento de doença desmielinizante sugestiva de esclerose múltipla - Meningite
Distúrbios da visão Incomuns:	- Conjuntivite, endoftalmite, ceratoconjuntivite e edema periorbital
Distúrbios cardíacos Incomuns: Raras:	- Síncope, bradicardia, palpitação, cianose, arritmia, piora de insuficiência cardíaca* - Taquicardia

Distúrbios vasculares Comuns: Incomuns: Raras:	- Rubor - Equimose/hematoma, fogacho, hipertensão, hipotensão, petéquias, tromboflebite, vasoespasmo, isquemia periférica - Insuficiência circulatória
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino Comuns: Incomuns: Raras:	- Infecção das vias aéreas superiores, infecção das vias aéreas inferiores (bronquite, pneumonia), dispnéia, sinusite - Epistaxe, broncoespasmo, pleurisia, edema pulmonar - Derrame pleural
Distúrbios gastrintestinais Comuns: Incomuns: Raras:	- Náuseas, diarreia, dor abdominal, dispepsia - Constipação, refluxo gastroesofágico, queilite, diverticulite - Perfuração intestinal, estenose intestinal, hemorragia gastrintestinal
Distúrbios hepatobiliares Incomuns: Raras:	- Função hepática alterada, colecistite - Hepatite
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo Comuns: Incomuns:	- Erupção cutânea, prurido, urticária, aumento da sudorese, pele seca - Dermatite/onicomicose fúngica, eczema/seborreia, erupção bolhosa, furunculose, hiperqueratose, rosácea, verruga, pigmentação/coloração anormal da pele, alopecia
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo Comuns:	- Mialgia, artralgia, dor nas costas
Distúrbios renais e urinários Incomuns:	- Infecção do trato urinário, pielonefrite
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama Incomuns:	- Vaginite
Distúrbios em geral e condições do local de administração Comuns: Incomuns: Raras:	- Fadiga, dor torácica, reações relacionadas à infusão, febre - Reação no local da injeção, edema, dor, calafrios/tremores, dificuldade de cicatrização - Lesão granulomatosa
Exames Comuns: Incomuns:	- Transaminase hepática elevada - Autoanticorpos, anormalidade do fator complemento

* Relatadas nas primeiras etapas dos estudos que avaliaram Remicade® em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

Relatos de pós-comercialização: Como estes eventos são relatados voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, não é possível se estimar com confiança a sua frequência ou se estabelecer uma relação causal com a exposição ao REMSIMA™.

Os efeitos adversos sérios mais comuns em relatos espontâneos pós-comercialização foram infecções. Alguns destes casos resultaram em óbito. Casos de tuberculose, às vezes, fatais, incluindo tuberculose miliar e tuberculose extrapulmonar (ver "Advertências e Precauções") e outras infecções oportunistas, tais como: micobactérias atípicas, pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP), histoplasmose, coccidioidomicose, criptococose, aspergilose, listeriose, candidíase e

salmonelose, foram raramente relatados (< 0,1%) ou foram relatados muito raramente (< 0,01%). Além destas reações, também foram raramente (< 0,1%) ou muito raramente (< 0,01%) relatados casos de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central (como esclerose múltipla e neurite óptica), doenças desmielinizantes periféricas (tais como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica e neuropatia motora multifocal), neuropatia, dormência, formigamento, convulsões, mielite transversa, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica idiopática, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise tóxica epidérmica, eritema multiforme, agranulocitose, lesão hepatocelular, reativação de hepatite B, icterícia, hepatite autoimune, insuficiência hepática,

pancreatite, choque anafilático, vasculite, psoríase, incluindo o aparecimento de novos eventos e tipo pustular (principalmente palmoplantar), efusões pericárdicas, bem como linfoma de célula-T hepatoesplênica (principalmente em adolescentes e adultos jovens com doença de Crohn e colite ulcerativa). Casos extremamente raros de perda visual transitória e isquemia do miocárdio/infarto do miocárdio que ocorreram durante ou dentro de 2 horas após a infusão de REMSIMATM também foram reportados.

Além disso, doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite/fibrose intersticial pulmonar) foi observada muito raramente. Raramente, alguns destes casos foram relatados como rapidamente progressivos.

Reações relacionadas à infusão: Em estudos clínicos, uma reação relacionada à infusão foi definida como qualquer evento adverso ocorrendo durante ou até 1 a 2 horas após a infusão. Em estudos clínicos, aproximadamente 20% dos pacientes tratados com REMSIMATM apresentaram efeito relacionado à infusão em comparação a 10% dos pacientes tratados com placebo. Aproximadamente 3% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido a reações de infusão e todos os pacientes se recuperaram com ou sem tratamento.

A vigilância pós-comercialização reportou casos extremamente raros de perda visual transitória e isquemia do miocárdio/infarto do miocárdio que ocorreram durante ou dentro de 2 horas após a infusão com REMSIMATM.

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

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

Em um estudo clínico de pacientes com artrite reumatoide (ASPIRE), 66% dos pacientes (686 dos 1040) receberam pelo menos uma infusão breve de 90 minutos ou menos e 44% (454 dos 1040) receberam pelo menos uma infusão breve de 60 minutos ou menos. Entre os pacientes tratados com infliximabe que receberam ao menos uma infusão breve, reações relacionadas à infusão ocorreram em 15% dos pacientes e reações graves à infusão ocorreram em 0,4% dos pacientes.

Hipersensibilidade tardia: Em um estudo clínico que incluiu 41 pacientes retratados com Remicade® após um período de 2 a 4 anos sem tratamento com Remicade®, 10 pacientes apresentaram efeitos indesejáveis que apareceram 3 a 12 dias após a infusão. Em 6 deles, os efeitos foram considerados graves. Os sinais e sintomas incluíram mialgia e/ou artralgia com febre e/ou erupção cutânea. Alguns pacientes apresentaram também prurido, edema facial, edema em mãos ou lábios, disfagia, urticária, dor de garganta e/ou cefaleia. Não há dados clínicos suficientes para determinar se a ocorrência destas reações se deve às diferentes formulações administradas nestes pacientes. Em todos os casos, os sinais e sintomas dos pacientes melhoraram significativamente ou foram eliminados com tratamento. Os dados não são suficientes em relação à incidência destes eventos após intervalos de 1 a 2 anos sem o uso do medicamento. Estes eventos foram observados com pouca frequência em estudos clínicos e em relatos pós-comercialização nos casos de intervalos entre tratamentos de até 1 ano. No estudo de psoríase de Fase III, 1% dos pacientes tiveram sintomas de artralgia, mialgia, febre e erupções cutâneas no início do tratamento após infusões de infliximabe.

Imunogenicidade: Os pacientes que produziram anticorpos contra infliximabe apresentaram maior predisposição (aproximadamente 2 a 3 vezes) para desenvolvimento de reação à infusão. O uso concomitante de agentes imunossupressores pareceu reduzir a frequência de reações relacionadas à infusão.

Em estudos clínicos usando doses únicas e múltiplas de infliximabe variando de 1 a 20 mg/kg, anticorpos contra infliximabe foram detectados em aproximadamente 14% dos pacientes com alguma terapia imunossupressora concomitante e em aproximadamente 24% dos pacientes sem terapia imunossupressora. Em pacientes com artrite reumatoide que receberam esquemas posológicos recomendados de doses repetidas com metotrexato, aproximadamente 8% desenvolveram anticorpos contra infliximabe. Em pacientes com artrite psoriásica que receberam 5 mg/kg de infliximabe com e sem metotrexato, os anticorpos ocorreram de forma geral em 15% dos pacientes (os anticorpos ocorreram em 4% dos pacientes recebendo metotrexato e em 26% dos pacientes não recebendo metotrexato no basal). Nos pacientes com doença de Crohn que receberam o tratamento de manutenção, aproximadamente 6% a 13% desenvolveram anticorpos contra infliximabe. A incidência de anticorpos foi 2 a 3 vezes maior em pacientes tratados ocasionalmente. Por causa de falhas de metodologia, um ensaio negativo não excluiu a presença de anticorpos contra infliximabe. Alguns pacientes que desenvolveram altos níveis de anticorpos contra infliximabe evidenciaram eficácia reduzida. No estudo de psoríase de Fase III, em que os pacientes foram tratados com indução de infliximabe, seguida por infusão de manutenção a cada 8 semanas sem terapia concomitante de imunossupressores, anticorpos foram detectados em aproximadamente 20% dos pacientes.

Infecções: Em estudos clínicos, 35% dos pacientes tratados com Remicade® apresentaram infecções em comparação a 22% dos tratados com placebo. Infecções graves, como pneumonia, foram encontradas em 5% dos pacientes tratados com Remicade® e com placebo (ver "Advertências e

Precauções"). No estudo de psoríase de Fase III, após 24 semanas de acompanhamento, 1% dos pacientes tratados com Remicade[®] desenvolveram infecções graves em comparação a 0% dos pacientes tratados com placebo.

Malignidades e distúrbios linfoproliferativos: Durante o estudo clínico de Remicade[®] foram relatadas malignidades novas ou recorrentes em pacientes tratados com Remicade[®]. A incidência de linfoma nos pacientes tratados com Remicade[®] foi mais alta do que a esperada na população geral (ver "Advertências e Precauções"). Pacientes com doença de Crohn ou artrite reumatoide, especialmente aqueles com doença altamente ativa e/ou exposição crônica a terapias imunossupressoras, podem ter um risco maior que o da população em geral para o desenvolvimento, mesmo na ausência de terapia bloqueadora de TNF. As incidências observadas de linfoma não maligno foram similares ao que seria esperado na população geral, com a taxa entre os pacientes controle menor que o esperado. Em um estudo clínico exploratório envolvendo pacientes fumantes ou ex-fumantes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) moderada a grave foram relatados mais casos de malignidade em pacientes tratados com Remicade[®] em comparação aos controles. O papel potencial da terapia bloqueadora de TNF no desenvolvimento de malignidade não é conhecido. Durante a experiência pós-comercialização, um tipo raro de linfoma de célula-T hepatoesplênica foi relatado em pacientes adolescentes e adultos jovens com doença de Crohn sob tratamento com Remicade[®] (ver "Advertências e Precauções – Linfoma").

Insuficiência cardíaca: Em um estudo de Fase II avaliando Remicade[®] na insuficiência cardíaca congestiva (ICC) moderada a grave, observou-se maior incidência de mortalidade devido ao agravamento da ICC em pacientes tratados com Remicade[®], especialmente naqueles que receberam a dose mais alta de 10 mg/kg. Também houve relatos pós-comercialização de piora da insuficiência cardíaca com e sem identificação dos fatores de precipitação em pacientes usando Remicade[®]. Houve também raros relatos pós-comercialização de princípio de insuficiência cardíaca, incluindo pacientes sem doença cardiovascular preexistente. Alguns destes pacientes tinham menos de 50 anos de idade.

Anticorpos antinucleares (ANA)/Anticorpos anti-DNA dupla-hélice (dsDNA): Aproximadamente metade dos pacientes tratados com infliximabe nos estudos clínicos que eram negativos para ANA no basal desenvolveu ANA positivo durante o estudo (em comparação com aproximadamente 20% dos pacientes tratados com placebo). Anticorpos anti-dsDNA se desenvolveram em aproximadamente 17% dos pacientes tratados com Remicade[®] (em comparação com 0% dos pacientes tratados com placebo). Na última avaliação, 57% dos pacientes tratados com infliximabe permaneceram positivos para anti-dsDNA. Os sinais clínicos compatíveis com a síndrome semelhante a lúpus permaneceram incomuns.

Eventos hepatobiliares: Nos relatos pós-comercialização, casos muito raros de icterícia e hepatite, alguns com características de hepatite autoimune, foram relatados em pacientes recebendo Remicade[®] (ver "Advertências e Precauções"). Não foi estabelecida uma relação causal entre Remicade[®] e estes eventos.

Em estudos clínicos foram observadas elevações de leves a moderadas de ALT e AST em pacientes recebendo Remicade[®] sem haver progressão para dano hepático grave. Foram observadas elevações de ALT ≥ 5 vezes o limite superior da normalidade (ver Tabela 9). A elevação das aminotransferases (mais comum da ALT do que AST) foi observada em maior proporção nos pacientes recebendo Remicade[®] do que no grupo controle, quando administrado como monoterapia

ou em combinação com outros agentes imunossupressores. A maioria das anormalidades com aminotransferases foi transitória; entretanto, um pequeno número de pacientes apresentou elevações mais prolongadas. Em geral, os pacientes que desenvolveram elevações de ALT e AST estavam assintomáticos e as anormalidades diminuíram ou se resolveram com continuação ou descontinuação de Remicade[®], ou por modificação da terapia concomitante.

Tabela 9
Proporção de pacientes com atividade aumentada de ALT nos estudos clínicos

Indicação	Número de pacientes avaliados para ALT		Acompanhamento mediano (semanas) ³		≥ 3 x o limite superior da normalidade		≥ 5 x o limite superior da normalidade	
	placebo	infiximabe	placebo	infiximabe	placebo	infiximabe	placebo	infiximabe
Artrite reumatoide ¹	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Doença de Crohn ²	173	703	54,1	54,1	3,5%	5,1%	0,0%	1,7%
Doença de Crohn pediátrica	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Colite ou retocolite ulcerativa	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Espondilite anquilosante	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Artrite psoriásica	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Psoríase em placa	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

¹ Os pacientes do grupo placebo receberam metotrexato, enquanto os pacientes do grupo infiximabe receberam infiximabe e metotrexato.

² Os pacientes do grupo placebo nos 2 estudos de Fase III em doença de Crohn, ACCENT I e ACCENT II, receberam dose inicial de 5 mg/kg de infiximabe no início do estudo e foram transferidos para o grupo placebo na fase de manutenção. Os pacientes que foram randomizados para o grupo de manutenção com placebo e somente passaram depois para o infiximabe foram incluídos no grupo infiximabe na análise de ALT.

³ A mediana de acompanhamento baseou-se no número de pacientes tratados.

Reações adversas na artrite reumatoide juvenil (JRA): A segurança e a eficácia de Remicade[®] foram avaliadas em estudo duplo-cego, multicêntrico, randomizado, controlado por placebo realizado durante 14 semanas, seguido por uma extensão de tratamento duplo-cego, todos ativos, por um máximo de 44 semanas. Um total de 120 pacientes com JRA ativa com idades entre 4 e 17 anos recebeu, além de metotrexato, 3 mg/kg de Remicade[®] ou placebo por via intravenosa nas semanas 0, 2 e 6. Os sujeitos randomizados para o grupo placebo passaram a receber 6 mg/kg de Remicade[®] nas semanas 14, 16 e 20, e depois a cada 8 semanas até a semana 44. Os sujeitos randomizados para o grupo recebendo 3 mg/kg de Remicade[®] continuaram a receber a mesma dose de Remicade[®] nas semanas 14, 20 e depois a cada 8 semanas até a semana 44.

Reações à infusão: Reações à infusão ocorreram em 35,0% dos pacientes com JRA recebendo 3 mg/kg de Remicade[®] em comparação com 17,5% dos que receberam 6 mg/kg. No grupo recebendo 3 mg/kg de Remicade[®], 4 dos 60 pacientes tiveram reações sérias à infusão e um deles apresentou uma possível reação anafilática.

Dois de 6 pacientes que tiveram sérias reações à infusão receberam infiximabe por infusão rápida (menos de 2 horas de duração).

Imunogenicidade: 37,7% dos pacientes com JRA recebendo 3 mg/kg de Remicade® desenvolveram anticorpos contra infliximabe em comparação aos 12,2% dos pacientes recebendo 6 mg/kg. Os títulos de anticorpos foram significativamente mais altos para o grupo com 3 mg/kg quando comparados aos do grupo com 6 mg/kg.

Infecções: Infecções ocorreram em 68,3% (41/60) das crianças com JRA recebendo 3 mg/kg de infliximabe em combinação com metotrexato durante 52 semanas, em 64,9% (37/57) das crianças com JRA recebendo 6 mg/kg de infliximabe juntamente com metotrexato durante 38 semanas e em 46,7% (28/60) das crianças com JRA recebendo placebo com metotrexato durante 14 semanas. As infecções mais comumente relatadas foram as do trato respiratório superior, tais como faringite, com pneumonia sendo a infecção grave mais comumente relatada. Outras infecções relevantes incluíram varicela primária em 1 paciente e herpes zoster em outro.

Reações adversas em doença de Crohn pediátrica:

Em geral, os eventos adversos de pacientes pediátricos que receberam infliximabe foram similares em frequência e tipo aos observados em pacientes adultos com doença de Crohn. As diferenças dos adultos e outras considerações especiais estão apresentadas nos parágrafos a seguir.

Os seguintes eventos adversos foram mais frequentemente relatados em 103 pacientes pediátricos randomizados com doença de Crohn para receber 5 mg/kg de infliximabe em comparação com 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 de 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 comparação aos que receberam infusão a cada 12 semanas (73,6% e 38,0%, respectivamente), enquanto que infecções sérias foram relatadas por 3 sujeitos no grupo com tratamento de manutenção a cada 8 semanas e por 4 no grupo com tratamento de manutenção a cada 12 semanas. As infecções mais frequentemente relatadas foram as do trato respiratório superior e faringite, com a infecção séria mais comumente relatada sendo o abscesso. Pneumonia foi relatada por 3 pacientes, 2 no grupo com tratamento de manutenção a cada 8 semanas e 1 no grupo com tratamento de manutenção a cada 12 semanas. Herpes zoster foi relatado em 2 pacientes no grupo com tratamento de manutenção a cada 8 semanas.

Ao todo, 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 com tratamento de manutenção a cada 8 e 12 semanas, respectivamente. Não houve reações à infusão sérias e 2 pacientes no estudo clínico REACH tiveram reação anafilática não séria.

Três pacientes pediátricos (2,9%) desenvolveram anticorpos contra infliximabe.

Experiência pós-comercialização: Como estes eventos são relatados voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, não é possível se estimar com confiança a sua frequência ou se estabelecer uma relação causal com a exposição ao REMSIMA™.

Os eventos adversos sérios mais frequentemente relatados na experiência pós-comercialização em crianças foram infecções (algumas delas fatais), incluindo infecções oportunistas e tuberculose, reações de infusão e reação de hipersensibilidade. Os eventos adversos sérios e espontâneos na experiência pós-comercialização com Remicade® na população pediátrica incluíram malignidades, anormalidades transitórias nas enzimas hepáticas, síndrome similar ao lúpus e autoanticorpos positivos.

Durante os relatos pós-comercialização, um tipo raro de linfoma em células-T hepatoesplênicas foi reportado em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa tratados com Remicade®, sendo a maioria deles adolescentes ou adultos jovens (ver "Advertências e Precauções – Linfomas").

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmCadastro.asp>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

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

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.9216.0001

Farmacêutico Responsável: Sung Ah Wang – CRF-SP n°80563

Fabricado por:

CELLTRION, Inc.
20, Academy-ro 51
Yeonsu-gu,
Incheon,
406-840, Coréia do Sul

Embalado por:

CELLTRION, Inc.
20, Academy-ro 51
Yeonsu-gu,
Incheon,
406-840, Coréia do Sul

Importado por:

Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.,

Rua Santo Antônio, 175, Centro, Caieiras-SP
CNPJ 05.452.889/0001-61

Comercializado por:

Hospira Produtos Hospitalares Ltda.,
São Paulo – SP

SAC 0800 891 9320



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
USO RESTRITO A HOSPITAIS.**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 08/10/2015.

LM109107-LE002

VPS02



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/07/2015	N/A	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de texto de bula RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais	VP/VPS	10 MG PÓ LIOF CT FA VD INC X 10 ML
N/A	N/A	N/A	04/08/2015	0685747/15- 7	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	10/09/2015	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	10 MG PÓ LIOF CT FA VD INC X 10 ML
08/10/2015		10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/10/2015		10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/10/2015	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DIZERES LEGAIS	VPS	10 MG PÓ LIOF CT FA VD INC X 10 ML