

FICHA TECNICA

I. NOMBRE:

REMSIMA® 100 mg

INFLIXIMAB

POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION

PRODUCTO BIOLOGICO SIMILAR

INMUNOSUPRESOR

II. INFORMACION CLINICA:

1. Indicaciones terapéuticas:

1) Enfermedad de Crohn en adultos

- El tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias.
- El tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con tratamiento convencional (incluidos antibióticos, drenaje y tratamiento inmunosupresor).

2) Enfermedad de Crohn en pediatría

Remsima® está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, que no han respondido a la terapia convencional incluidos un corticosteroide, un inmunomodulador y tratamiento nutricional primaria; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichas terapias. Remsima® solamente se ha estudiado en combinación con tratamiento inmunosupresor convencional.

3) Espondilitis anquilosante

Remsima® está indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional.

4) Colitis ulcerosa

Remsima® está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-3 mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias.

5) Colitis ulcerosa en pediatría

Remsima® está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia

convencional incluyendo corticosteroides y 6-MP o AZA, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas a dichas terapias.

6) Artritis reumatoide

Remsima®, en combinación con metotrexato, está indicado en la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en:

- pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, ha sido inadecuada.
- pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros fármacos modificadores de la enfermedad (FAME).

En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X.

7) Artritis psoriásica

Remsima® está indicado en el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previa con FAME no ha sido adecuada.

Remsima® deberá administrarse

- en combinación con metotrexato
- o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado metotrexato.

Remsima® ha demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad.

8) Psoriasis

Remsima® está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que presentan intolerancia a otro tratamiento sistémico incluyendo ciclosporina, metotrexato o (PUVA).

2. Dosis y forma de administración:

Vía de administración: Intravenosa

Dosis:

Durante el tratamiento con Remsima® deberán optimizarse otras terapias concomitantes, por ejemplo, corticosteroides e inmunosupresores.

1) Enfermedad de Crohn en adultos

① Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave

5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa por un periodo de 2 horas seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión. En pacientes que responden al tratamiento, las siguientes alternativas para continuar el tratamiento son:

- Mantenimiento: 0,2 y 6 semanas seguidas por un régimen de mantenimiento de 5 mg/kg cada 8 semanas. La dosis puede ser aumentada hasta 10 mg/kg en pacientes que respondieron a los 5 mg/kg pero que perdieron respuesta.

- Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con Remsima®

② Enfermedad de Crohn activa, fistulizante

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa por un periodo de 2 horas seguida de perfusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión. Si un paciente no presenta respuesta después de 3 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con Remsima®.

En pacientes que presenten respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento son:

- Mantenimiento: perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas
- La dosis puede ser aumentada hasta 10 mg/kg en pacientes que respondieron a los 5 mg/kg pero que perdieron respuesta.

2) Enfermedad de Crohn en pediatría (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con Remsima® en niños y adolescentes que no hayan respondido dentro de las primeras 10 semanas de tratamiento.

3) Espondilitis anquilosante

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa por un periodo de 2 horas seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera. Si un paciente no responde a las 6 semanas (esto es, después de 2 dosis), no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con Remsima®.

En pacientes que presenten respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento son:

- Mantenimiento: perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 6 a 8 semanas

4) Colitis ulcerosa

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa por un periodo de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera, y posteriormente cada 8 semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, esto es, con tres dosis. Se deberá reconsiderar cuidadosamente la continuación de la terapia en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

5) Colitis ulcerosa (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas.

Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con Remsima® en pacientes pediátricos que no hayan respondido dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento

6) Artritis reumatoide

Inicialmente 3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa por un periodo de 2 horas seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas.

Remsima® debe administrarse concomitantemente con metotrexato.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas.

Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas.

Se deberá reconsiderar cuidadosamente el continuar la terapia en pacientes que no presenten beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o tras el ajuste de dosis.

7) Artritis psoriásica

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa por un periodo de 2 horas seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas.

8) Psoriasis

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa por un periodo de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (4 dosis), no se deberá continuar el tratamiento con Remsima®.

Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, Remsima® se puede re-administrar en las 16 semanas después de la última perfusión en la Enfermedad de Crohn y en la artritis reumatoide.

En ensayos clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad tardía y se han producido tras intervalos libres de Remsima® menores de 1.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de Remsima® de más de 16 semanas.

No se ha establecido seguridad y eficacia de la re-administración por más de 8 semanas en la colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica.

La experiencia limitada de re-tratamiento con una sola dosis de Remsima® en psoriasis después de un intervalo de 20 semanas sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones de infusión de leve a moderada en comparación con el régimen de inducción inicial en la psoriasis.

En pacientes adultos cuidadosamente seleccionados que han tolerado al menos 3 infusiones iniciales de Remsima® de 2 horas (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de perfusiones subsiguientes durante un período no inferior a 1 hora. Si se produce una reacción de perfusión en asociación con una

infusión acortada, se puede considerar una tasa de perfusión más lenta para futuras perfusiones si se desea continuar el tratamiento. No se han estudiado perfusiones cortas a dosis > 6 mg / kg.

Precauciones durante la preparación y administración.

- 1) Calcule la dosis, el volumen total de solución de infliximab reconstituida requerida y el número de viales de infliximab necesarios. Cada frasco de infliximab contiene 100 mg del anticuerpo infliximab.
- 2) Reconstituya cada frasco de infliximab con 10 mL de Agua Estéril para Inyección, USP, usando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 o menor como sigue: La formulación reconstituida debe contener 10mg / mL de infliximab. Retire el tapón del vial y limpie la parte superior con un hisopo de alcohol. Inserte la aguja de la jeringa en el vial a través del centro del tapón de goma y dirija la corriente de agua estéril para inyección USP, a la pared de vidrio del vial. No use el vial si el empaque está roto. Agitar suavemente la solución haciendo girar el vial para disolver el polvo liofilizado. Evite la agitación prolongada o vigorosa. NO AGITAR. La formación de espuma de la solución en la reconstitución no es inusual. Dejar reposar la solución reconstituida durante 5 minutos. La solución debe ser incolora a amarillo claro y opalescente, y la solución puede desarrollar algunas partículas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. No utilice si hay partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas.
- 3) Diluir el volumen total de la dosis reconstituida de solución de infliximab a 250 mL con una inyección estéril de cloruro sódico al 0,9%, USP, retirando un volumen igual al volumen de infliximab reconstituido del 0,9% de Inyección de Cloruro de Sodio, USP, frasco o bolsa de 250 mL. Añada lentamente el volumen total de la solución de infliximab reconstituida a la botella o bolsa de infusión de 250 mL. Mezclar suavemente.
- 4) La solución de infusión debe administrarse durante un período no inferior a 2 horas y debe utilizarse un conjunto de infusión con un filtro de unión en línea, estéril, no pirogénico, de baja proteína (tamaño de poro de 1,2 μ M o menos). Dado que no hay conservante, se recomienda que la administración de la solución para perfusión se inicie lo antes posible y dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución y dilución. Cuando la reconstitución y la dilución se realizan en condiciones asépticas, infliximab solución de infusión se puede utilizar en 24 horas si se almacena en 2 °C a 8 °C. (Los viales no contienen conservantes antibacterianos, por lo tanto, cualquier porción no utilizada de la solución de infusión no debe almacenarse para su reutilización).
- 5) No se han realizado estudios de compatibilidad bioquímica física para evaluar la coadministración de infliximab con otros agentes. Infliximab no debe administrarse concomitantemente en la misma línea intravenosa con otros agentes.
- 6) Los fármacos parenterales deben ser inspeccionados visualmente antes y después de la reconstitución de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el contenedor lo permitan. Si se observan partículas visiblemente opacas, decoloración u otras partículas extrañas, no debe utilizarse la solución.
- 7) Los productos no utilizados o los residuos deberán eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

3. Contraindicaciones:

- 1) Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al infliximab, a otras proteínas murinas, o a alguno de los excipientes incluidos en este producto.
- 2) Pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como sepsis, abscesos e infecciones oportunistas.
- 3) Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la NYHA).

4. Precauciones de empleo adecuadas

1) Infecciones

Antes, durante y tras el tratamiento con Infliximab, debe vigilarse estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones incluida la tuberculosis. Dado que la eliminación de infliximab puede llevar hasta seis meses, se deberá continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o septicemia no se le debe administrar tratamiento posterior con Infliximab.

Se deberá tener precaución al considerar la utilización de Infliximab en pacientes con infección crónica o historia de infecciones recurrentes, incluyendo terapia inmunosupresora concomitante. Según sea apropiado, se deberá recomendar a los pacientes que eviten la exposición a factores de riesgo potenciales para la infección.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular.

Los datos experimentales demuestran que TNF α es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares. La experiencia clínica demuestra que en algunos pacientes tratados con infliximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección.

Debería tenerse en cuenta que la supresión de TNF α puede ocultar síntomas de infección como fiebre. La detección precoz de cuadros clínicos atípicos de infecciones graves y de cuadros clínicos típicos de infecciones raras e inusuales es esencial para minimizar retrasos en el diagnóstico y tratamiento.

Se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida sepsis y neumonía, fúngicas invasivas, víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab.

Para los pacientes que han residido o viajado a regiones donde las infecciones invasivas de hongos como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, los beneficios y riesgos del tratamiento con infliximab deben ser cuidadosamente considerados antes de iniciar el tratamiento con infliximab. Se han reportado más infecciones en pacientes juveniles y pediátricos que en pacientes adultos en ensayos clínicos. La administración de Infliximab debe interrumpirse si un paciente desarrolla una nueva infección grave o sepsis, y se debe iniciar una terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada hasta que se controle la infección.

Los pacientes con Enfermedad de Crohn fistulizante con fístulas supurativas agudas no deben iniciar la terapia con Infliximab hasta que se haya excluido una fuente de posible infección, específicamente abscesos.

2) Tuberculosis:

Se han observado casos de reactivación de infecciones tuberculosas y casos nuevos de tuberculosis en los pacientes que recibieron infliximab, incluyendo pacientes que recibieron previamente tratamiento para la tuberculosis latente o activa.

Antes de iniciar el tratamiento con Infliximab, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación deberá incluir una detallada historia clínica con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto con la enfermedad y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deberán realizar en todos los pacientes pruebas de detección adecuadas, esto es prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax aplicando las recomendaciones locales. Se recuerda a profesionales de la salud, el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica una tuberculosis activa, se deben tomar medidas para prevenir la activación de la tuberculosis y el riesgo/beneficio para el paciente debe ser considerado antes de iniciar el

tratamiento con infliximab, Se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis para ayudar en la decisión de iniciar el tratamiento anti-tuberculoso. Si se sospecha de tuberculosis activa, el tratamiento con infliximab debe interrumpirse hasta que el diagnóstico se descarte o que la infección haya sido tratada de acuerdo con las guías actuales.

Infliximab debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave o sepsis, así mismo, la tuberculosis se debe considerar seriamente en pacientes que desarrollen una nueva infección durante el tratamiento con infliximab, y especialmente en pacientes que hayan viajado recientemente a países con una alta prevalencia de tuberculosis, o que hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para el desarrollo de los signos y síntomas de la infección durante y después del tratamiento con infliximab, incluyendo el desarrollo de tuberculosis en pacientes que tuvieron resultados negativos para la infección de tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento.

Las pruebas para la infección tuberculosa latente también pueden arrojar resultados falsos negativos durante el tratamiento con infliximab.

✓ **Riesgo de Infección:**

Infliximab es un producto que afecta su sistema inmunológico. Infliximab puede disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir las infecciones. Han ocurrido infecciones graves en pacientes tratados con infliximab. Estas infecciones incluyen la tuberculosis (TB) y las infecciones causadas por virus, hongos o bacterias que se han diseminado por todo el cuerpo. Algunos pacientes han muerto por estas infecciones.

- Su médico debe realizar pruebas de tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con infliximab.
- Su médico debe prestar especial atención a los signos y síntomas de tuberculosis durante el tratamiento con Infliximab.

Los pacientes deben buscar consejo médico si aparecen signos y/o síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos, debilidad/pérdida de peso, fiebre persistente de bajo grado)

✓ **Cáncer de piel:**

Se ha reportado melanoma y carcinoma de células Merkel en pacientes tratados con terapia anti-TNF, incluyendo infliximab. Se recomienda realizar exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes, particularmente aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel. Los pacientes con psoriasis deben ser controlados para el cáncer de piel no melanoma (CPNM), en particular los pacientes que han tenido tratamiento de fototerapia prolongada anteriormente. En la parte de mantenimiento de ensayos clínicos para infliximab, los CPNM fueron más frecuentes en los pacientes sometidos anteriormente a fototerapia.

3) Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos clínicos controlados de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de infliximab en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con infliximab fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara.

Hay un mayor riesgo de antecedentes de linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con larga, altamente activa, enfermedad inflamatoria, lo que complica la estimación de riesgo. Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un riesgo para el desarrollo de linfomas u otras neoplasias malignas en pacientes tratados con un agente bloqueador del TNF. Debe tenerse precaución al considerar la terapia de bloqueo de TNF en pacientes con antecedentes de malignidad o cuando se considere continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna.

Durante la fase postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas veces mortales en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤ 18 años), incluyendo infliximab para tratar AIJ (artritis idiopática juvenil), Enfermedad de Crohn y otras enfermedades. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras para niños y adolescentes.

La mayoría de los pacientes recibieron inmunosupresores concomitantes como metotrexato, azatioprina, 6-mercaptopurina.

El papel de los agentes bloqueadores del TNF para el desarrollo de neoplasias malignas en los pacientes no se revela claramente.

En el contexto post-comercialización, los pacientes que han recibido agentes bloqueadores del TNF (incluyendo infliximab) raramente han desarrollado linfoma hepatoesplénico de células T. Este tipo raro de linfoma de células T muestra un progreso altamente invasivo y generalmente fatal.

Todos los casos se observaron en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría de estos pacientes eran varones adolescentes o adultos jóvenes. Todos estos pacientes también habían recibido medicamentos conocidos como azatioprina o 6-mercaptopurina concurrentes con o justo antes del infliximab. Los casos de linfoma hepatoesplénico de células T también se informaron en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa recibieron azatioprina o 6-mercaptopurina sin tratamiento con infliximab. Antes de iniciar o continuar la administración de infliximab a la enfermedad crónica del intestino irritable (IBS) que reciben azatioprina o 6-mercaptopurina, la necesidad de inmunosupresores debe evaluarse cuidadosamente considerando el posible riesgo de terapia concomitante.

En un estudio clínico exploratorio que evaluó el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, se notificaron más tumores malignos en pacientes tratados con infliximab en comparación con pacientes control.

Todos los pacientes tuvieron antecedentes de tabaquismo intensivo.

También se debe tener precaución en pacientes con psoriasis y antecedentes clínicos de terapia inmunosupresora extensiva o tratamiento prolongado con PUVA. Los pacientes deben ser monitoreados para los cánceres de piel no melanoma (NMSC), particularmente aquellos pacientes que han recibido tratamiento de fototerapia prolongado previo.

Todos los pacientes con colitis ulcerosa que tienen un riesgo aumentado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga duración o colangitis esclerosante primaria) o que tenían antecedentes de displasia o carcinoma de colon deben someterse a una prueba de displasia a nivel regular Intervalos antes de la terapia y a lo largo de su evolución. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias por recomendaciones locales. Con los datos actuales no se sabe si el tratamiento infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon.

Dado que no se ha establecido la posibilidad de un aumento del riesgo de desarrollo del cáncer en pacientes con displasia recién diagnosticada tratada con infliximab, el riesgo y los beneficios para

los pacientes individuales deben ser cuidadosamente revisados y considerarse la interrupción del tratamiento.

La leucemia aguda y crónica se ha informado en la experiencia post-comercialización de la utilización de agentes bloqueadores de TNF para el tratamiento de la artritis reumatoide y otras indicaciones. En el caso de no recibir agentes bloqueadores de TNF, se observa un aumento del riesgo de fondo (Aproximadamente dos veces) para la leucemia en pacientes con artritis reumatoide.

Se ha notificado carcinoma de células de melanoma y Merkel en pacientes tratados con terapia de bloqueo de TNF, incluyendo infliximab.

Se recomienda un examen cutáneo periódico, especialmente para pacientes con factores de riesgo de cáncer de piel.

4) Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad

Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la perfusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad tardía.

Estos tienen diferentes tiempos de inicio. El paciente que recibió infliximab debe ser monitorizado al menos 1-2 horas después de la administración. Para minimizar la incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión y la hipersensibilidad, incluida la reacción de enfermedad del suero, se necesita terapia de inducción (administrada a las semanas 0, 2 y 6) seguida de tratamiento de mantenimiento estándar.

① Pueden aparecer reacciones agudas a la perfusión o reacciones anafilácticas durante la perfusión (en segundos) o a las pocas horas después de la perfusión. Si se producen reacciones agudas la perfusión se debe interrumpir inmediatamente. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente con por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y pasajeros.

② En ensayos clínicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad tardía. Los datos disponibles sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de Infliximab. Se debe advertir a los pacientes de que consulten a un médico de inmediato si experimentan cualquier acontecimiento adverso tardío. Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, deben ser controlados estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad tardía.

Los anticuerpos contra infliximab pueden desarrollarse y se han asociado con una mayor frecuencia de reacciones de infusión. Una baja proporción de las reacciones a la infusión producen reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos contra infliximab y la reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos contra infliximab y una reducción en la frecuencia de las reacciones de infusión. El efecto de la terapia inmunomoduladora concomitante fue más profundo en los pacientes tratados episódicamente que en los pacientes que recibieron terapia de mantenimiento. Los pacientes que suspenden los fármacos inmunosupresores antes o durante el tratamiento con infliximab corren mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos contra infliximab no siempre se pueden detectar en muestras de suero. Si se producen reacciones graves, debe administrarse un tratamiento sintomático y no deben administrarse más infusiones de infliximab.

5) Reacción relacionada con la infusión después del retratamiento

En ensayos clínicos para la psoriasis y la enfermedad de Crohn, se ha observado mayor incidencia de reacción severa relacionada con la infusión en la administración del nuevo tratamiento con tres dosis de infliximab después de un intervalo libre de infliximab en comparación con la dosis de mantenimiento recomendada. En caso de re-tratamiento después de la interrupción en el período de mantenimiento, infliximab debe retirarse como el régimen de dosificación de mantenimiento. Generalmente, el retiro después del intervalo libre de infliximab, el retratamiento en las semanas 0, 2 y 6 debe ser considerado cuidadosamente.

6) Reactivación de la hepatitis B (HBV)

La reactivación de la hepatitis B se ha producido en pacientes que recibieron un antagonista del TNF incluyendo infliximab, que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos han tenido resultados fatales. Los pacientes deben someterse a una prueba de infección por el VHB antes de iniciar el tratamiento con infliximab. Los portadores de VHB que requieran tratamiento con infliximab deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante varios meses después de la culminación del tratamiento. No se dispone de datos adecuados sobre el tratamiento de pacientes que son portadores de VHB con terapia antiviral junto con la terapia con antagonistas de TNF para prevenir la reactivación del VHB. En los pacientes que desarrollan la reactivación del VHB, se debe interrumpir el infliximab y debe iniciarse una terapia antiviral eficaz con tratamiento de apoyo apropiado.

7) Eventos hepatobiliares

Se han observado casos muy raros de ictericia y hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune, en la experiencia post-comercialización de infliximab. Las reacciones hepáticas graves se produjeron entre 2 semanas y más de 1 año después del inicio del tratamiento; No se observaron elevaciones en los niveles de aminotransferasa hepática antes del descubrimiento de la lesión hepática en muchos de estos casos. Se han producido casos aislados de insuficiencia hepática que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con síntomas o signos de disfunción hepática deben ser evaluados en busca de evidencia de lesión hepática. Si la ictericia y / o las elevaciones de ALT son ≥ 5 veces el límite superior del desarrollo normal, se debe interrumpir el infliximab y debe realizarse una investigación exhaustiva de la anomalía.

8) Insuficiencia cardíaca

Infliximab se ha asociado a resultados adversos en pacientes con insuficiencia cardíaca, y debe utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca sólo después de considerar otras opciones de tratamiento. Los resultados de un estudio aleatorizado que evaluó el uso de infliximab en pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA Functional Class III / IV) sugirieron una mayor mortalidad en pacientes que recibieron 10 mg / kg de infliximab y mayores tasas de eventos adversos cardiovasculares a dosis de 5 mg / Kg y 10 mg / kg. Ha habido informes post-comercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, con y sin factores precipitantes identificables, en pacientes que reciben infliximab.

También han habido informes post-comercialización raros de la insuficiencia cardíaca de nueva aparición, incluyendo la insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedades cardiovasculares preexistentes conocidas. Algunos de estos pacientes han sido menores de 50 años de edad. Si se toma la decisión de administrar infliximab a pacientes con insuficiencia cardíaca, deben ser

monitoreados de cerca durante el tratamiento, e infliximab debe ser interrumpido si aparecen nuevos o empeoran los síntomas de insuficiencia cardíaca.

9) Administración simultánea de inhibidores de TNF α y anakinra

Se observaron infecciones graves y neutropenia en estudios clínicos con uso simultáneo de anakinra y otro agente bloqueador del TNF, etanercept, sin beneficio clínico adicional en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos vistos con la combinación de la terapia con etanercept y anakinra, similares toxicidades también pueden resultar de la combinación de anakinra y otros TNF α -bloqueantes. Por lo tanto, la combinación de infliximab y anakinra no se recomienda.

10) Administración simultánea de inhibidores de TNF α y abatacept

En estudios clínicos, la administración simultánea de antagonistas de TNF y abatacept se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves, en comparación con los antagonistas de TNF solos, sin un mayor beneficio clínico. No se recomienda la combinación de infliximab y abatacept.

11) Administración simultánea con otros agentes terapéuticos biológicos

No hay suficiente información sobre el uso concomitante de infliximab con otros agentes terapéuticos biológicos utilizados para tratar las mismas condiciones que infliximab. El uso concomitante de infliximab con estos productos biológicos no se recomienda debido a la posibilidad de un mayor riesgo de infección, y otras posibles interacciones farmacológicas.

12) Cambio entre los DMARD biológicos

Al cambiar de un biológico a otro, los pacientes deben seguir siendo monitoreados para detectar signos de infección.

13) Vacunas de microorganismos vivos/ agentes infecciosos terapéuticos

Se recomienda que las vacunas vivas no se administren simultáneamente. No hay información disponible sobre la respuesta de la vacunación con las vacunas vivas o sobre la transmisión secundaria de una infección por vacunas vivas en pacientes que recibieron tratamiento anti-TNF. El uso de otros agentes terapéuticos infecciosos tales como el de bacterias vivas atenuadas (ej. instalación de BCG vesical para el tratamiento de cáncer) pueden resultar en infecciones clínicas, incluyendo infecciones diseminadas. Se recomienda que los agentes terapéuticos infecciosos no se administren simultáneamente con Infliximab.

14) Vacunas inactivas

En un estudio clínico de pacientes con artritis reumatoide (ASPIRE), una proporción similar de pacientes en cada paciente mostró un aumento de 2 veces el título de anticuerpos frente a la vacuna de neumonía, lo que significa que infliximab no influye en la respuesta inmune humoral dependiente de células T.

Se recomienda que los pacientes pediátricos, si es posible, se pongan al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento con Infliximab.

15) Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa de TNF α que causa la terapia anti-TNF puede dar como resultado el comienzo de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas sugestivos de un

síndrome lupoide posterior al tratamiento con Infliximab y es positivo para anticuerpos frente ADN bicatenario, no se debe dar un tratamiento posterior con Infliximab.

16) Trastornos neurológicos

El uso de agentes antagonistas del TNF, incluyendo infliximab, ha sido asociado con casos nuevos de exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y trastornos desmielinizantes periféricos, incluido el síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con enfermedades desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deberán considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio de la terapia con Infliximab.

17) Reacciones hematológicas

Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con infliximab. La relación causa con el tratamiento con infliximab no está clara. Aunque no se ha identificado ningún grupo de alto riesgo, se debe tener cuidado en los pacientes con tratamiento en curso con infliximab o con antecedentes de anomalías hematológicas significativas. Se recomendará a todos los pacientes que busquen asistencia médica inmediatamente si desarrollan signos y síntomas sugestivos de discrasias sanguíneas o infección (e.j. fiebre persistente) durante el uso de infliximab. Se debe considerar interrumpir la administración de Infliximab en pacientes en los cuales desarrollen alteraciones hematológicas significativas.

18) Otros

① hay una experiencia de seguridad limitada del tratamiento de Infliximab en pacientes quienes han tenido algún procedimiento quirúrgico. La prolongación de la vida media de Infliximab debe tomarse en cuenta si se planea un procedimiento quirúrgico. Un paciente que requiera cirugía mientras este con Infliximab debe ser monitoreado de cerca por las infecciones, y deben ser tomadas las medidas apropiadas.

② existe datos insuficientes preclínicos que exprese las conclusiones sobre los efectos de Infliximab en la fertilidad y la función reproductiva en general.

③ existe una experiencia limitada sobre el tratamiento de Infliximab en pacientes quienes llevan en curso algún procedimiento quirúrgico, incluyendo artoplastia.

④ La falta de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn, puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica fija que puede requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que Infliximab no empeora o cause estenosis. Los datos sugieren que Infliximab no empeora o cause estenosis.

Pacientes con insuficiencia cardiaca leve (grado I/II de la NYHA)

(Los pacientes deben ser monitoreados de cerca e infliximab debe ser suspendido en pacientes que desarrollen o empeoren síntomas de insuficiencia cardiaca)

19) Precaución General

En caso de que el paciente, que tiene infección, sea administrado, el estado general de salud debe ser monitoreado en cada visita.

5. Advertencias especiales:

Venta con receta médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

1) Niños, mujeres embarazadas, lactancia, ancianos, deportistas, personas con patologías específicas:

Mujeres en edad fértil: Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con infliximab.

Embarazo: El número medio (aproximadamente 300) de embarazos prospectivamente recolectados expuestos a infliximab con resultado conocido. Debido a su inhibición del TNF α , infliximab administrado durante el embarazo podría afectar las respuestas inmunológicas normales en los recién nacidos. En un estudio de toxicidad de desarrollo realizado en ratones usando un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional de TNF α de ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad. La experiencia clínica disponible es demasiado limitada para excluir un riesgo, por lo que no se recomienda la administración de infliximab durante el embarazo. Infliximab atraviesa la placenta y se ha detectado hasta 6 meses en el suero de niños nacidos de mujeres tratadas con infliximab durante el embarazo. En consecuencia, estos bebés pueden estar en mayor riesgo de infección. La administración de vacunas con virus vivos a infantes expuestos a Infliximab *in utero* no se recomienda durante los 6 meses siguientes a la última infusión de Infliximab de la madre durante el embarazo.

Lactancia: No se sabe si infliximab se excreta en la leche humana o se absorbe sistemáticamente después de la ingestión. Ya que las inmunoglobulinas se excretan en la leche, las mujeres no deben amamantar durante al menos 6 meses después del tratamiento con infliximab.

Pediátrico: Infliximab sólo debe utilizarse en niños si están siendo tratados por enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa ya que la seguridad y la eficacia de infliximab no se han establecido. Infliximab no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa por debajo de la edad de 6 años. Datos de seguridad y eficacia en ensayos clínicos a largo plazo (más de un año) con infliximab en pacientes pediátricos no se han confirmado.

Ancianos: La farmacocinética de infliximab en pacientes geriátricos no ha sido estudiada. No se han realizado estudios en pacientes con trastornos hepáticos o renales.

En ensayos clínicos de artritis reumatoide y psoriasis en placas, no se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia en 181 pacientes con artritis reumatoide y 75 pacientes con psoriasis en placa, de 65 años o más que recibieron infliximab, en comparación con los pacientes más jóvenes - aunque la incidencia de reacciones adversas graves en pacientes de 65 años de edad o más fue mayor en ambos infliximab y grupos de control en comparación con los pacientes más jóvenes.

En los ensayos clínicos de artritis reumatoide y psoriasis en placas, no se observaron diferencias generales en la eficacia o la seguridad de 181 pacientes con artritis reumatoide y 75 pacientes con psoriasis en placas, de 65 años o más que recibieron infliximab, en comparación con los pacientes más jóvenes - aunque la incidencia de reacciones adversas graves en pacientes mayores de 65 años fue mayor tanto en infliximab como en grupos de control en comparación con pacientes más jóvenes.

En los estudios sobre la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica, hubo insuficiencia del número de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes de 18 a 65 años. Debido a que existe una mayor

incidencia de infecciones en la población anciana en general, se debe tener precaución en tratamiento de los ancianos.

2) Posibles efectos sobre la capacidad para conducir un vehículo o manipular determinadas máquinas: No es probable que infliximab afecte su capacidad de conducir o utilizar herramientas o máquinas. Si se siente cansado o enfermo después de usar infliximab, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

3) Advertencia sobre excipientes: Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este producto.

5. Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción:

1) En la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y los pacientes con enfermedad de Crohn, hay indicios de que la concomitancia del uso de metotrexato y otros inmunomoduladores reduce la formación de anticuerpos contra infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos debido a los métodos utilizados para los análisis séricos de infliximab y anticuerpos contra infliximab.

2) Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética del infliximab a una extensión clínicamente relevante.

3) La combinación de Infliximab con otras terapias biológicas usadas para tratar las mismas condiciones que Infliximab, incluyendo anakinra y abatacept, no se recomienda.

4) No se han realizado estudios de interacción.

5) Se recomienda que las vacunas con virus vivos no se administren simultáneamente con infliximab.

6) Se recomienda que los agentes infecciosos terapéuticos no se administren simultáneamente con Infliximab.

6. Descripción de las reacciones adversas y medidas que deben adoptarse:

- ✓ Neoplasma maligno y benigno: Reacciones adversas en informes posteriores a la comercialización (común >1/100, <1/10; poco común >1/1000, <1/100; raro <1/10000):
 - Raro : Melanoma
 - Muy raro : Carcinoma de células de Merkel
 - Frecuencia desconocida : Carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas

1) En los ensayos clínicos, las reacciones adversas se produjeron en un 60% de los pacientes tratados con Infliximab y en el 40% de los pacientes control.

El evento adverso más frecuente notificado fue la reacción relacionada con la infusión (ej., disnea, urticaria y dolor de cabeza).

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas basadas en la experiencia de estudios clínicos, así como reacciones con resultado fatal, reportado de la experiencia post-comercialización del producto de referencia.

En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a

<1/10); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Debido a los eventos post-comercialización estos son reportados voluntariamente de la población de tamaño incierto, lo cual no es posible estimar la frecuencia. Por lo tanto, la frecuencia de estas reacciones adversas está en la categoría de “frecuencia no conocida”.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Efectos indeseados en ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización

Clasificación	Frecuencia
<p><i>Infecciones e infestaciones</i></p> <p>Muy frecuentes:</p> <p>Frecuentes:</p> <p>Poco frecuentes:</p> <p>Raras:</p> <p>No conocida:</p>	<p>Infección vírica (p.ej. influenza, infección por herpes virus)</p> <p>Infecciones bacteriana (por ejemplo, sepsis, celulitis, absceso)</p> <p>Tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo, candidiasis)</p> <p>Meningitis, infecciones oportunistas (tales como infecciones fúngicas invasivas [neumocistis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidiomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterias atípicas, listeriosis, salmonelosis], e infecciones virales [citomegalovirus], infecciones parasitarias, reactivación de hepatitis B.</p> <p>Infección por vacunación (posterior a la exposición <i>in utero</i> a infliximab)*</p>
<p><i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</i></p> <p>Raras:</p> <p>No conocidas:</p>	<p>Linfoma, linfoma No Hodgkin, Enfermedad de Hodgkin, Leucemia, melanoma, cáncer cervical.</p> <p>Linfoma de células T hepato-esplénico (principalmente en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), carcinomas de células de Merkel</p>
<p><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i></p> <p>Frecuentes:</p> <p>Poco frecuentes:</p> <p>Raras:</p>	<p>Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía,</p> <p>Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis</p> <p>Agranulocitosis, (incluyendo infantes expuestos <i>in utero</i> a infliximab), púrpura trombótica trombocitopénica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.</p>
<p><i>Trastornos del sistema inmunológico</i></p>	

Frecuentes:	Síntomas alérgicos respiratorios
Poco frecuentes:	Reacción anafiláctica, síndromes pseudolúpicos, enfermedad del suero o reacción semejante a la enfermedad del suero
Raras:	Shock anafiláctico, vasculitis, reacción tipo sarcoide
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes:	Depresión, insomnio
Poco frecuentes:	Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo
Raras:	Apatía
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes:	Vértigo, mareos, hipoestesia, parestesia
Poco Frecuentes:	Convulsiones, neuropatía
Raras:	Mielitis transversa, trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central (trastorno tipo esclerosis múltiple y neuritis óptica), trastornos desmielinizantes periféricos (como síndrome Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motor multifocal).
<i>Trastornos oculares</i>	
Frecuentes:	Conjuntivitis
Poco frecuentes:	Queratitis, edema periorbital, orzuelo
Raras:	Endoftalmitis
No conocidas:	Pérdida visual transitoria que ocurre durante o por las 2 horas de la infusión
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Frecuentes:	Taquicardia, palpitación
Poco frecuentes:	Falla cardíaca (nuevo episodio o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia.
Raras:	Cianosis, efusión pericárdica
No conocidas:	Isquemia miocárdica/infarto miocárdico
<i>Trastornos vasculares</i>	

Frecuentes:	Hipotensión, hipertensión, equimosis, rubor, enrojecimiento
Poco frecuentes:	Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma
Raras:	Falla circulatoria, petequias, vasoespasmo
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Muy frecuentes:	Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis
Frecuentes:	Infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis
Poco frecuentes	Edema Pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, efusión pleural
Raras:	Enfermedad pulmonar intersticial (incluye enfermedad rápidamente progresivo, fibrosis pulmonar y neumonitis)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes:	Dolor abdominal, náusea
Frecuentes:	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, constipación
Poco frecuentes:	Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Frecuentes:	Función hepática anormal, incremento de transaminasas
Poco frecuentes:	Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis
Raras:	Hepatitis autoinmune, ictericia
No conocidas:	Fallo hepático
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes:	Nuevo episodio o empeoramiento de la psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmas y planas), urticaria, rash, prurito, hiperhidrosis, piel seca, dermatitis fúngica, eccema, alopecia.
Poco frecuentes:	Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, furunculosis.
No conocidas:	Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis

<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> Frecuentes:	Artralgia, mialgia, dolor de espalda
<i>Trastornos renales y urinarios</i> Frecuentes:	Infección del tracto urinario
Poco frecuentes:	Pielonefritis
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i> Poco frecuentes:	Vaginitis.
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> Muy frecuentes:	Reacción relacionado a la infusión, dolor
Frecuentes:	Dolor de pecho, fatiga, fiebre, reacción del sitio de inyección, escalofríos, edema
Poco frecuentes:	Mala cicatrización
Raras:	Lesión granulomatosa
<i>Investigaciones</i> Poco frecuentes:	Anticuerpo positivo
Raras:	Factor de complemento anormal

*incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada de BCG), ver “precauciones de empleo adecuadas”

① Infecciones: En los estudios clínicos con infliximab, las infecciones tratadas se notificaron en un 36% de los pacientes tratados con infliximab (promedio de 51 semanas del seguimiento) y en el 25% de los pacientes tratados con placebo (promedio de 37 semanas de seguimiento). Las infecciones más frecuentemente reportadas fueron infecciones del tracto respiratorio (incluyendo sinusitis, faringitis y bronquitis) e infecciones del tracto urinario. Entre los pacientes tratados con infliximab, las infecciones serias incluyeron neumonía, celulitis, absceso, ulceración de la piel, sepsis, e infección bacteriana.

En ensayos clínicos, 7 infecciones oportunistas fueron reportadas; 2 casos de coccidioidomicosis (1 caso fue fatal) e histoplasmosis (1 caso fue fatal) y 1 caso de neumocistosis, nocardiosis y citomegalovirus. Se notificó tuberculosis en 14 Pacientes, 4 de los cuales murieron por tuberculosis miliar. Otros casos de tuberculosis, incluida la tuberculosis diseminada, también fue reportada después de la comercialización. La mayoría de estos casos de tuberculosis ocurrieron en los primeros 2 meses después del inicio del tratamiento con infliximab y puede reflejar el recrudescimiento de la enfermedad latente. En los estudios controlados con placebo de 1 año, RA I

y RA II, el 5,3% de los pacientes que recibieron infliximab cada 8 semanas con MTX desarrollaron infecciones graves en comparación con el 3,4% de los paciente place que recibieron MTX.

De los 924 pacientes que recibieron infliximab, el 1,7% desarrolló neumonía y el 0,4% desarrolló TB, en comparación con el 0,3% y 0,0% en el grupo placebo, respectivamente. En un estudio aleatorizado corto de controlado con placebo (22 semanas) de 1082 pacientes con AR que recibieron placebo, 3 mg/kg o 10 mg/kg de infusión de infliximab a las 0, 2 y 6 semanas, seguido de cada 8 semanas con MTX, las infecciones graves fueron más frecuentes en el grupo infliximab de 10 mg/kg (5,3%) que en los grupos 3 mg/kg o placebo (1,7% en ambos).

Durante el estudio de Crohn II de 54 semanas, el 15% de los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante desarrollaron un nuevo absceso relacionado con la fístula.

En los estudios clínicos con infliximab en pacientes con colitis ulcerosa, las infecciones tratadas con antimicrobianos se notificaron en el 27% de los casos de los pacientes tratados con infliximab (promedio de 41 semanas de seguimiento) y en 18% de los pacientes tratados con placebo (promedio de 32 semanas de tratamiento). Los tipos de infecciones, incluyendo infecciones graves, reportadas en pacientes con colitis ulcerosa fueron similares a los reportados en otros estudios clínicos. En los informes post-comercialización sobre varias indicaciones, las infecciones causadas por diversos patógenos, incluyendo virus, bacterias, hongos, protozoos. Las infecciones se desarrollaron en todos los órganos del cuerpo y reportados a pacientes tratados con infliximab, administrados en monoterapia o en combinación con otros agentes inmunosupresores. La aparición de infecciones graves pueden estar precedidas por síntomas constitucionales tales como fiebre, escalofríos, pérdida de peso y fatiga. La mayoría de las infecciones graves, sin embargo, pudieron estar precedidas de signos o síntomas localizados en el sitio de la infección. Algunos de los casos fueron resultado fatal. Casi el 50% de las muertes notificadas se han asociado con infecciones. Los casos de tuberculosis, a veces fatales, como la tuberculosis miliar y la tuberculosis con localización extrapulmonar.

En los estudios sobre la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica, hubo una cantidad insuficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes de 18 a 65 años.

Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en la población anciana en general, se debe tener precaución en el tratamiento de los ancianos.

② Neoplasias y trastornos linfáticos proliferativos: En estudios clínicos con infliximab en los que se trataron 5,780 pacientes, representando 5,494 pacientes-años, se detectaron 5 casos de linfomas y 26 linfomas no malignos en comparación con los no linfomas y 1 linfoma no maligno en 1600 pacientes tratados con placebo representaron 941 paciente-año. En el seguimiento a largo plazo de la seguridad de los estudios clínicos con infliximab de hasta 5 años, representado por 6234 pacientes-años (3210 pacientes), fueron reportados 5 casos de linfoma y 38 casos de linfoma no maligno. 1909 casos de neoplasias malignas, incluido el linfoma, fueron notificados en el período post-comercialización de agosto de 1988 a 2005 (321 pacientes con enfermedad de Crohn, 1302 pacientes con artritis reumatoide, 286 otros/ pacientes no identificados). Entre los casos, 347 casos fueron linfomas. En este período, la exposición estimada fue de 1.909.941 (paciente-año). En un estudio clínico exploratorio que incluyó a pacientes con EPOC de moderada a grave que eran ya fumadores o ex fumadores, 157 pacientes adultos fueron tratados con infliximab en dosis similares a las utilizadas en la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron tumores malignos, incluyendo 1 linfoma. La mediana de la duración del seguimiento fue de 0,8 años (incidencia 5,7% [IC del 95%: 2,65% - 10,6%]).

Hubo un caso de malignidad en 77 pacientes control (mediana de la duración del seguimiento 0,8 años, incidencia 1,3% [IC del 95%: 0,03% - 7,0%]). La mayoría de las neoplasias se desarrollaron en el pulmón o en la cabeza y el cuello.

Se informaron casos de neoplasias malignas, incluyendo linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin, de pacientes tratados con infliximab en la experiencia post-comercialización. Además, en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa tratados con infliximab, se han notificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T tras la comercialización, la mayoría de los cuales eran adolescentes o adultos jóvenes.

③ Insuficiencia cardíaca: En un estudio de fase II destinado a evaluar infliximab en insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), se observó una mayor incidencia de mortalidad por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con infliximab, especialmente aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg / kg (Es decir, el doble de la dosis máxima aprobada). En este estudio se trataron 150 pacientes con insuficiencia cardíaca de la clase III-IV de la NYHA (fracción de eyección del ventrículo izquierdo \leq 35%) con 3 infusiones de infliximab de 5 mg / kg, 10 mg / kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con infliximab (2 a 5 mg / kg y 7 a 10 mg / kg) murieron en comparación con una muerte entre los 49 pacientes tratados con placebo.

Hubo tendencias hacia un aumento de disnea, hipotensión, angina y mareos en los grupos de tratamiento de infliximab 10 mg / kg versus placebo 5 mg / kg. Infliximab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia cardíaca leve. Ha habido informes post-comercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, con y sin factores precipitantes identificables, en pacientes que toman infliximab.

También ha habido informes post-comercialización raros de la insuficiencia cardíaca de nueva aparición, incluyendo la insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedades cardiovasculares preexistentes conocidas. Algunos de estos pacientes han sido menores de 50 años de edad.

④ Reacciones relacionadas con la infusión: En los ensayos clínicos se definió una reacción de infusión como acontecimiento adverso que se produjo durante la infusión o después de 1 a 2 horas de la infusión. Aproximadamente el 20% de los pacientes tratados con infliximab en todos los estudios clínicos experimentaron una reacción de infusión en comparación con aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con placebo. Entre todas las infusiones de infliximab, el 3% estuvo acompañada de síntomas inespecíficos como fiebre o escalofríos, el 1% estuvo acompañado de reacciones cardiopulmonares (principalmente dolor torácico, hipotensión, hipertensión o disnea), y <1% estuvo acompañado de prurito, urticaria o Síntomas combinados de prurito/urticaria y reacciones cardiopulmonares. Se produjeron reacciones graves de infusión en <1% de los pacientes que incluyeron anafilaxia, convulsiones, erupciones eritematosas e hipotensión.

Aproximadamente el 3% de los pacientes interrumpieron el infliximab debido a las reacciones a la infusión, y todos los pacientes se recuperaron con tratamiento y/o discontinuación de la infusión. En un estudio clínico de pacientes con artritis reumatoidea (ASPIRE), el 60% de los pacientes (686 de 1040) recibieron al menos una infusión acortada de 90 minutos o menos y el 44% de los pacientes (454 de 1040) recibieron una infusión acortada de 60 minutos o menos. De los pacientes tratados con infliximab que recibieron al menos una infusión reducida, se produjo reacciones relacionadas con la infusión en el 15% de los pacientes y se produjeron reacciones graves de infusión en el 0,4% de los pacientes.

Los pacientes que se volvieron positivos para los anticuerpos frente al infliximab tuvieron más probabilidades de tener una reacción de la infusión (aproximadamente dos a tres veces) que los

que fueron negativos. El uso de agentes inmunosupresores concomitantes pareció reducir la frecuencia de ambos anticuerpos frente a infliximab y las reacciones de infusión. En la experiencia post-comercialización, se han asociado casos de reacciones de tipo anafiláctico, incluyendo edema laríngeo/faríngeo y broncoespasmo severo, y convulsiones con la administración de infliximab. También se han reportado casos excesivamente raros de pérdida visual transitoria e isquemia/infarto de miocardio durante o dentro de 2 horas después de la infusión de infliximab.

⑤ Reacciones de infusión después de la re-administración: En ensayos clínicos de psoriasis, enfermedad de Crohn y artritis reumática, se ha observado una mayor incidencia de reacción relacionada con la infusión en la re-administración después de un intervalo sin infliximab en comparación con el régimen de mantenimiento recomendado. Un estudio clínico en pacientes con psoriasis moderada a severa fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia de mantenimiento a largo plazo versus re-tratamiento con un régimen de inducción de infliximab (máximo de cuatro infusiones a 0, 2, 6 y 14 semanas) después del brote de la enfermedad. Los pacientes no recibieron ningún tratamiento inmunosupresor concomitante. En el brazo de re-tratamiento, el 4% (8/219) de los pacientes experimentaron una reacción de infusión grave frente a <1% (1/222) en el tratamiento de mantenimiento. La mayoría de las reacciones graves de infusión ocurrieron durante la segunda infusión en la semana 2. El intervalo entre la última dosis de mantenimiento y la primera dosis de re-inducción varió de 35 a 231 días. Los síntomas fueron disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, se suspendió el tratamiento con infliximab y / o se instituyó otro tratamiento con resolución completa de signos y síntomas.

⑥ Reacciones retardadas/ Reacciones Después de la Re-administración: Psoriasis en placa: En estudios de psoriasis, aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con infliximab experimentaron una posible reacción de hipersensibilidad retardada, generalmente reportada como enfermedad del suero o una combinación de artralgia y / o mialgia con fiebre y / o erupción. Estas reacciones generalmente ocurrieron dentro de 2 semanas después de la infusión de repetición.

Enfermedad de Crohn: Durante 2-4 años, 37 de 41 pacientes con enfermedad de Crohn fueron probados por la re-administración de infliximab, después de infliximab libre-intervalo. 10 pacientes experimentaron el inicio de los efectos secundarios dentro de 3 a 12 días después de la infusión, y 6 de los pacientes se consideraron graves. Los signos y síntomas incluyeron mialgia con sarpullido y / o artralgia con fiebre y / o erupción cutánea.

Además, varios pacientes experimentaron prurito, cara, mano, edema de los labios, disfagia, urticaria, dolor de garganta y dolor de cabeza.

Estos eventos indeseables se produjeron en el 39% (9/23) de los pacientes tratados con formulación líquida no utilizada ahora y el 7% (1/14) de pacientes tratados con formulación liofilizada. Los datos clínicos son insuficientes para demostrar si el inicio de los eventos son causados por una formulación diferente. Los síntomas y signos de los pacientes han mejorado significativamente extinguido después del tratamiento en todos los casos.

Los datos no son suficientes para apoyar la tasa de incidencia de estos casos después de 1 o 2 años de intervalo libre. Estos casos se observaron rara vez dentro de los 1 años del intervalo de re-administración en los ensayos clínicos y en los informes posteriores a la comercialización. En un estudio clínico de 1 año con infusiones repetidas en pacientes con enfermedad de Crohn (estudio ACCENT I), la incidencia de reacciones similares al del suero fueron 2,4%.

⑦ Inmunogenicidad: En estudios clínicos previos que utilizaron dosis únicas y múltiples del producto de referencia, que variaron de 1 a 20 mg / kg, se detectaron anticuerpos contra

infiximab en el 14% de los pacientes con cualquier tratamiento inmunosupresor y en el 24% de los pacientes sin tratamiento inmunosupresora. En pacientes con artritis reumatoide, los pacientes que recibieron la dosis de tratamiento repetida recomendada

Con metotrexato, el 8% de los pacientes desarrollaron anticuerpos contra infiximab. En pacientes con artritis psoriásica que recibieron 5 mg / kg con y sin metotrexato, los anticuerpos ocurrieron en general en el 15% de los pacientes (se produjeron anticuerpos en el 4% de los pacientes que recibieron metotrexato y en el 26% de los pacientes que no recibieron metotrexato al inicio). En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron terapia de mantenimiento, los anticuerpos contra infiximab ocurrieron en 6 ~ 13% de los pacientes que recibieron inmunosupresores. La incidencia del anticuerpo fue 2-3 veces mayor para los pacientes tratados episódicamente. Debido a limitaciones metodológicas, un ensayo negativo no excluyó la presencia de anticuerpos contra infiximab. Algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos contra infiximab tuvieron evidencia de eficacia reducida. En pacientes con psoriasis tratados con infiximab como régimen de mantenimiento en ausencia de Inmunomoduladores, aproximadamente el 28% desarrolló anticuerpos contra infiximab.

⑧ Eventos hepatobiliares: En estudios clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de ALT y AST en pacientes que recibieron infiximab sin progresión a lesión hepática grave. Se han observado elevaciones de ALT $\geq 5 \times$ Límite Superior de Normal (LSN).

Se observaron elevaciones de aminotransferasas (ALT más frecuentes que AST) en una mayor proporción de pacientes que recibieron infiximab que en controles, tanto en la administración de infiximab como en monoterapia y en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las anormalidades de la aminotransferasa fueron transitorias; Sin embargo, un pequeño número de pacientes experimentaron elevaciones más prolongadas.

En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de ALT y AST fueron asintomáticos, y las anomalías disminuyeron o se resolvieron con continuación o discontinuación del infiximab, o modificación de la terapia concomitante.

Tabla 2: Proporción de pacientes con incremento de la actividad ALT en estudios clínicos

Indicación	Número de pacientes		Seguimiento de mediana		1 < 3 X ULN < 3		$\geq 3 \times ULN$		$\geq 5 \times ULN$	
	Placebo	infiximab	Placebo	infiximab	Placebo	infiximab	Placebo	infiximab	Placebo	infiximab
Artritis reumatoide	375	1,087	58,1	58,3	24,0	34,4%	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Enfermedad de Crohn	173	703	54,1	54,1	24,1	34,9%	3,5%	5,1%	0,0%	1,5%
Enfermedad de Crohn pediátrico	N/A	139	N/A	53,0	N/A	18,2%	N/A	18,2%	N/A	1,5%
Colitis ulcerativa	242	482	30,1	30,8	12,4%	17,4%	1,2%	32,5%	0,4%	0,6%

a										
Colitis ulcerativa pediátrica	N/A	60	N/A	49,4	N/A	16,7%	N/A	16,7%	N/A	1,7%
Espondilitis anquilosante	76	275	24,1	101,9	14,5%	51,1%	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Artritis psoriásica	98	191	18,1	39,1	16,3%	49,5%	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Placa psoriásica	281	1,175	16,1	50,1	23,8%	49,4%	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

1 pacientes placebos recibieron metotrexato mientras que los pacientes con infliximab recibieron ambos infliximab y metotrexato

2 pacientes placebo en 2 estudios fase III en enfermedad de Crohn, ACCENT I y ACCENT II, recibiendo una dosis inicial de 5 mg/kg de infliximab al inicio del estudio y donde de mantuvo en esta fase el placebo. Pacientes que fueron aleatorizados para el grupo de mantenimiento de placebo y luego fueron cruzados con infliximab son incluidos en el grupo de infliximab en el análisis de ALT.

3 seguimientos de la mediana en base a los pacientes tratados

4 tratamientos CO168172

⑨ Anticuerpos antinucleares (ANA) / Anticuerpos de ADN bicatenario: Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab en los estudios clínicos que eran ANA negativos al inicio del estudio desarrollaron un ANA positivo durante el estudio comparado con aproximadamente un quinto de los tratados con pacientes placebo. Los anticuerpos anti dsDNA se detectaron recientemente en aproximadamente el 17% de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, el 57% de los pacientes tratados con infliximab siguieron siendo anti-dsADN positivos. Los informes de lupus y síndromes similares al lupus, sin embargo, siguen siendo infrecuentes.

2) Los datos de seguridad están disponibles en 4779 pacientes adultos tratados con infliximab, incluyendo 1304 con artritis reumatoide, 1106 con enfermedad de Crohn, 484 con colitis ulcerosa, 202 con espondilitis anquilosante, 293 con artritis psoriásica, 1373 con psoriasis en placa y 17 con otras condiciones. Las reacciones adversas notificadas en $\geq 5\%$ de todos los pacientes con artritis reumatoide recibieron 4 o más infusiones están en la tabla 3. Los tipos y frecuencias de reacciones adversas observadas fueron similares en la artritis reumatoide tratada con infliximab, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis en placa y pacientes con enfermedad de Crohn, excepto dolor abdominal, que ocurrió en el 26% de los pacientes tratados con infliximab con enfermedad de Crohn. En los estudios sobre la enfermedad de Crohn, hubo un número insuficiente y la duración del seguimiento de los pacientes que nunca recibieron infliximab para proporcionar comparaciones significativas.

Tabla 3: Reacciones adversas que ocurren en el 5% o más de los pacientes que reciben 4 o más infusiones por artritis reumatoide

	Placebo (n=350)	Infliximab (n=1,129)		Placebo (n=350)	Infliximab (n=1,129)
Promedio de semanas de seguimiento	59 Semanas	66 Semanas	Promedio de semanas de seguimiento	59 Semanas	66 Semanas
Gastrointestinal			Cuerpo en su conjunto: trastornos generales		
Nausea	20%	21%	Fatiga	7%	7%
Dolor Abdominal	8%	12%	Dolor	9%	8%
Diarrea	12%	12%	Trastornos del mecanismo de resistencia		
Dispepsia	7%	10%	Fiebre	4%	3%
			Moniliasis	7%	5%
Respiratorio			Trastornos del Sistema nervioso central y periférico		
Infección del tracto respiratorio superior	25%	32%	Cefalea	14%	18%
Sinusitis	8%	14%	Trastornos del sistema musculoesquelético		
Faringitis	8%	12%	Dolor de espalda	5%	7%
Tos	8%	12%	Artralgia	8%	8%
Bronquitis	9%	10%			
Rinitis	5%	8%	Trastornos del sistema urinario		
Trastornos de la piel y de los apéndices			Infección del tracto urinario	6%	8%
Rash			Trastornos cardiovasculares		
Prurito	5%	10%	Hipertensión	5%	7%
	2%	7%			

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparadas con las tasas de ensayos clínicos de otro fármaco y no pueden predecir las tasas observadas en poblaciones más amplias de pacientes en la práctica clínica. Las reacciones adversas graves más comunes observadas en los ensayos clínicos fueron infecciones.

Otras reacciones adversas graves, médicamente relevantes, $\geq 0,2\%$, o efectos adversos clínicamente significativos por sistema corporal fueron las siguientes:

Cuerpo en su conjunto: Reacción alérgica, hernia diafragmática, edema, cirugía / operación médica

- Sangre: Pancitopenia
- Cardiovascular: desorden de la circulación, hipotensión, síncope.
- Gastrointestinal: Constipación, hemorragia gastrointestinal, íleo adinámico, íleo, perforación intestinal, estenosis intestinal, pancreatitis, peritonitis, proctalgia.
- Sistema nervioso central y periférico: Meningitis, neuritis, neuropatía periférica, mareos.
- Frecuencia y Ritmo cardiaco: Arritmia, bradicardia, arresto cardiaco, taquicardia.
- Hígado y bilis: Dolor biliar, colecistitis, colelitiasis, hepatitis.
- Metabolismo y Nutrición: Deshidratación.
- Sistema Musculoesquelético: Hernia de disco, desorden tendinoso.
- Miocardio, endocardio, pericardio, válvula coronaria: infarto de miocardio.
- Plaquetas, sangrado y coagulación: Trombocitopenia.
- Neoplasias: Células basales, mamas, linfoma.
- Psiquiatría: confusión, tendencias suicidas.
- Glóbulos rojos en sangre: anemia, anemia hemolítica.
- Sistema reproductivo: Irregularidad menstrual.
- Mecanismo de resistencia: celulitis, sepsis, trastornos del suero
- Respiratorio: síndrome de distrés respiratorio del adulto, Infección del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía), derrame pleural, pleuresía, edema pulmonar, insuficiencia respiratoria.
- Piel y apéndices: aumento de la sudoración, úlcera.
- Sistema urinario: renal, cálculos, insuficiencia renal.
- Vascular (extracardiaca): infarto cerebral, embolia pulmonar, tromboflebitis.
- Glóbulos blancos y reticuloendoteliales: leucopenia, linfadenopatía.

7. Población especial: población pediátrica

1) Pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica

Los siguientes eventos adversos se informaron más comúnmente en los pacientes pediátricos de la enfermedad de Crohn en el estudio REACH (ver Sección 5,1) que en pacientes adultos con enfermedad de Crohn: anemia (10,7%), sangre en las heces (9,7%), leucopenia (8,7%), rubor (8,7%), viral Infección (7,8%), neutropenia (6,8%), fractura ósea (6,8%), infección bacteriana (5,8%) y reacción alérgica al tracto respiratorio (5,8%).

Otras consideraciones especiales se discuten a continuación.

① *Reacciones relacionadas con la infusión*: En REACH, el 17,5% de los pacientes asignados al azar experimentaron una o más reacciones a la infusión. No había reacciones graves a la infusión y 2 sujetos en REACH presentaron reacciones anafilácticas no graves.

② *Inmunogenicidad*: Se detectaron anticuerpos contra infliximab en 3 (2,9%) pacientes pediátricos.

③ *Infecciones*: En el estudio REACH, se informó de infecciones en el 56,3% de los sujetos asignados al azar tratados con infliximab. Fueron reportadas con mayor frecuencia infecciones para los sujetos que recibieron 8 infusiones por semana en comparación con las de 12 infusiones por semanas (73,6% y 38,0% respectivamente), mientras que se reportaron infecciones graves en 3 sujetos en la semana 8 y en 4 sujetos en la semana 12 del grupo de tratamiento de mantenimiento. Las infecciones más comúnmente reportadas fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección grave más comúnmente reportada fue el absceso. Tres casos de neumonía (1 grave) y 2 casos de herpes Zoster (ambos no graves).

④ *Experiencia post-comercialización*: Efectos adversos graves espontáneos post-comercialización con infliximab en la población pediátrica han incluido malignidades, incluyendo linfomas hepatoesplénicos de células T, anomalías transitorias de las enzimas hepáticas, Síndromes tipo lupus y autoanticuerpos positivos.

2) Pacientes con artritis reumatoide juvenil

Infliximab se estudió en un estudio clínico en 120 pacientes (rango de edad: 4-17 años de edad) con artritis reumatoide juvenil activa a pesar del metotrexato. Los pacientes recibieron 3 o 6 mg / kg de infliximab como un régimen de inducción de 3 dosis (semanas 0, 2, 6 o 14, 16, 20, respectivamente) seguido por terapia de mantenimiento cada 8 semanas, en combinación con metotrexato.

① *Reacciones a la perfusión*: Se produjeron reacciones de infusión en el 35% de los pacientes con artritis reumatoide juvenil que recibieron 3 mg / kg en comparación con el 17,5% de los pacientes que recibieron 6 mg / kg. En el grupo de 3 mg / kg de infliximab, 4 de cada 60 pacientes presentaron una reacción grave de infusión y 3 pacientes informaron una posible reacción anafiláctica (2 de los cuales se encontraban entre las reacciones graves de infusión). En el grupo de 6 mg / kg, 2 de 57 pacientes tuvieron una reacción grave de infusión, uno de los cuales tuvo una posible reacción anafiláctica.

② *Inmunogenicidad*: Los anticuerpos contra infliximab se desarrollaron en el 38% de los pacientes que recibieron 3 mg / kg en comparación con el 12% de los pacientes recibiendo 6 mg / kg. Las concentraciones de anticuerpos fueron notablemente más altos para los grupos de 3 mg / kg en comparación con los de 6 mg / kg.

③ *Infecciones*: Se produjeron infecciones en el 68% (41/60) de los niños que recibieron 3 mg / kg durante 52 semanas, el 65% (37/57) de los niños que recibieron Infliximab 6 mg / kg durante 38 semanas y 47% (28/60) de los niños que recibieron placebo durante 14 semanas.

3) Pacientes con colitis ulcerosa pediátrica

En general, las reacciones adversas notificadas en el ensayo de colitis ulcerosa pediátrica (Study Peds UC) y la colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 Y ACT 2) los estudios fueron generalmente consistentes. En el estudio Peds UC, la reacción adversa más frecuente fue cefalea. El evento adverso más frecuente fue el empeoramiento de la colitis ulcerosa, cuya incidencia fue mayor en los pacientes en la semana 12 vs. el régimen de dosificación de la semana 8 de tratamiento.

Las infecciones se informaron en 31 (51,7%) de los 60 pacientes tratados en el estudio Peds UC y 22 (36,7%) requirió tratamiento antimicrobiano oral o parenteral. La proporción de pacientes con infecciones en el estudio Peds UC fue similar a la de los pacientes pediátricos de Crohn (REACH) pero superior a la proporción en los estudios de adultos sobre la colitis ulcerosa (ACT 1 y ACT 2). El general la incidencia de infecciones en el estudio Peds UC fue de 13/22 (59%) del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas y 14/23 (60,9%), en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. Infección de las vías respiratorias superiores (7/60 [11,7%]) y faringitis (5/60 [8,3%]) fueron las infecciones del sistema respiratorio más frecuentemente reportadas. Se notificaron infecciones graves en el 12% (7/60) de todos los pacientes. Se informó más de un paciente con faringitis 4/60 (7,7%) en los pacientes tratados, la infección del tracto urinario 4/60 (6,7%) y bronquitis 2/60 (3,3%) requirieron tratamiento antimicrobiano.

En total, 8 (13,3%) de los 60 pacientes tratados experimentaron una o más reacciones a la infusión, con 4 de 22 (18,2%) en la semana 8 y 3 de 23 (13,0%) en el grupo de tratamiento de mantenimiento de 12 semanas. No se notificaron reacciones graves de infusión. Todas las reacciones de infusión fueron leves o moderadas en intensidad. Anticuerpos a infliximab se detectaron en 4 (7,7%) pacientes hasta la semana 54. En este estudio, no fueron más pacientes en el grupo de edad de 12 a 17 años que en el grupo de edad de 6 a 11 años (45/60 [75.0%]) vs.15 / 60 [25.0%]).

Si bien el número de pacientes en cada subgrupo es demasiado pequeño como para llegar a conclusiones definitivas sobre el efecto de la edad sobre la seguridad, hubo mayores proporciones de pacientes con eventos adversos graves y la interrupción debido a eventos adversos en el grupo de edad más joven que en el grupo de edad más avanzada.

Si bien la proporción de pacientes con infecciones también fue mayor en los pacientes jóvenes para las infecciones graves, las proporciones fueron similares en los dos grupos de edad. Las proporciones totales de eventos adversos y reacciones a la infusión fueron similares entre los grupos de 6 a 11 y 12 a 17 años.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

8. Información adicional en poblaciones especiales

Ancianos (≥ 65 años)

En estudios clínicos de artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves fue mayor en pacientes tratados con infliximab más metotrexato de 65 años y más (11,3%) que en menores de 65 años (4,6%). En los pacientes tratados con metotrexato solo, la incidencia de infecciones graves fue del 5,2% en pacientes de 65 años o más, en comparación con el 2,7% en pacientes menores de 65 años

9. Medidas en casos de sobredosis

No se ha reportado ningún caso de sobredosis. Se han administrado dosis únicas de hasta 20 mg / kg sin ningún efecto tóxico directo. En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente sea monitorizado para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas o efectos y el tratamiento sintomático adecuado instituido inmediatamente.

III. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

1. Propiedades farmacodinámicas:

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

Remsima[®] es un producto biológico similar

Mecanismo de acción

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano derivado de ratón que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de transmembrana del TNF α pero no a la linfotoxina α (TNF β).

Efectos farmacodinámicos

Infliximab inhibe la actividad funcional de TNF α en una gran variedad de bioensayos *in vitro*. Infliximab previno la enfermedad en el ratón transgénico que desarrolla poliartritis como resultado de la expresión constitutiva del TNF α humano y cuando se administra después del ataque de la enfermedad, esto permitió curar las articulaciones erosionadas. *In vivo*, infliximab forma rápidamente complejos estables con el TNF α humano, un proceso que es paralelo a la pérdida de bioactividad del TNF α .

Se han encontrado concentraciones elevadas de TNF α en las articulaciones de pacientes con artritis reumatoide y tienen correlación con una actividad de la enfermedad elevada. En artritis reumatoide, el tratamiento con infliximab redujo la infiltración de células inflamatorias en las áreas inflamadas de la articulación así como la expresión de las moléculas que median la adhesión celular, quimioatracción y degradación tisular. Después del tratamiento con infliximab, los pacientes mostraron una disminución de los niveles de interleucina 6 (IL-6) sérica y proteína C-reactiva (PCR), y en los pacientes con artritis reumatoide que tenían previamente disminución de los niveles de hemoglobina se observó un aumento de los mismos, en comparación con el valor basal. Además los linfocitos de sangre periférica no mostraron una disminución importante en número o en las respuestas proliferativas a la estimulación mitogénica *in vitro* en comparación con las células de los pacientes no tratados. En pacientes con psoriasis, el tratamiento con infliximab produjo una disminución de la inflamación epidérmica y una normalización de la diferenciación de los queratinocitos en las placas psoriásicas. En artritis psoriásica, el tratamiento a corto plazo con infliximab redujo el número de células T y la vascularización en tejido sinovial y en lesiones psoriásicas de la piel.

La evaluación histológica de biopsias de colon, obtenidas antes y 4 semanas después de la administración de infliximab, reveló una reducción sustancial del TNF α detectable. El tratamiento con infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn también se asoció con una reducción sustancial de la PCR, marcador inflamatorio sérico normalmente elevado. Los recuentos de leucocitos periféricos totales se vieron mínimamente afectados en pacientes tratados con infliximab, aunque se produjeron desviaciones en los linfocitos, monocitos y neutrófilos hacia

intervalos normales. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de los pacientes tratados con infliximab no mostraban disminución de su capacidad de respuesta proliferativa a estímulos en comparación con pacientes no tratados y no se observaron cambios sustanciales en la producción de citocina por PBMC estimuladas después del tratamiento con infliximab. El análisis de células mononucleares de la lámina propia obtenidas por biopsia de la mucosa intestinal mostró que el tratamiento con infliximab causó una reducción en el número de células capaces de expresar TNF α e interferón γ . Estudios histológicos adicionales proporcionaron evidencia de que el tratamiento con infliximab reduce la infiltración de células inflamatorias en las áreas afectadas del intestino, así como la presencia de marcadores de inflamación en estos lugares. Los estudios endoscópicos de la mucosa intestinal han demostrado evidencia de remisión endoscópica en pacientes tratados con infliximab.

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide en adultos

La eficacia de infliximab se evaluó en dos ensayos clínicos pivotaes multicéntricos, aleatorizados, doble ciego: ATTRACT y ASPIRE. En ambos ensayos se permitió el empleo concomitante de dosis estables de ácido fólico, corticosteroides orales (≤ 10 mg/día) y/o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Las variables principales de valoración fueron la reducción de signos y síntomas, evaluados según los criterios del American College of Rheumatology (ACR20 para el ATTRACT, referencia ACR-N para el ASPIRE), la prevención del daño en la estructura articular y la mejoría de la función física. La reducción de los signos y síntomas se definió como una mejoría de al menos un 20 % (ACR20) en el número de articulaciones doloridas e inflamadas, y 3 de los siguientes 5 criterios: (1) evaluación global por el investigador, (2) evaluación global por el paciente, (3) medida funcional/discapacidad, (4) escala visual analógica de dolor y (5) velocidad de sedimentación eritrocitaria o proteína C-reactiva. ACR-N utiliza los mismos criterios que el ACR20, tomando el porcentaje más bajo de mejora en el número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones doloridas, y la mediana de los restantes 5 componentes de la respuesta ACR. El daño en la estructura articular (erosiones y estrechamiento del espacio articular) se evaluó en manos y pies por la evolución desde el comienzo del tratamiento mediante el índice total de Sharp modificado por van der Heijde (0-440). El Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ; escala 0-3) se utilizó para medir la media de los cambios de la función física de los pacientes desde el comienzo del tratamiento a lo largo del tiempo.

El ensayo ATTRACT evaluó resultados a las 30, 54 y 102 semanas en un ensayo controlado por placebo en 428 pacientes con artritis reumatoide activa a pesar del tratamiento con metotrexato. Aproximadamente el 50 % de los pacientes se encontraba en la clase funcional III. Los pacientes recibieron placebo, 3 mg/kg o 10 mg/kg de infliximab en las semanas 0, 2 y 6, y después cada 4 u 8 semanas. Todos los pacientes recibieron dosis estables de metotrexato (mediana de 15 mg/semana) durante 6 meses antes de la inclusión y se mantuvieron a dosis estables durante todo el estudio.

En la Tabla 4 se muestran los resultados a las 54 semanas (ACR20, índice total de Sharp modificado por van der Heijde y HAQ). Se observaron tasas de respuesta clínica superiores (ACR50 y ACR70) en todos los grupos de infliximab a las 30 y 54 semanas en comparación con metotrexato solo.

Se observó una reducción en la tasa de progresión del daño en la estructura articular (erosiones y estrechamiento del espacio articular) en todos los grupos de infliximab, a las 54 semanas (Tabla 3).

Se mantuvieron los efectos observados a las 54 semanas a lo largo de 102 semanas. Debido a un número de retiradas de tratamiento, no se puede definir la magnitud de la diferencia de efecto entre el grupo de infliximab y el de metotrexato solo.

Tabla 4
Efectos sobre ACR20, Daño en la Estructura Articular y Función Física a las 54 semanas, ATTRACT

	infliximab					
	Controla	3 mg/kg cada 8 semanas	3 mg/kg cada 4 semanas	10 mg/kg cada 8 semanas	10 mg/kg cada 4 semanas	Todos los tratamientos con infliximab ^b
Pacientes con respuesta ACR20/ pacientes evaluados (%) ^c	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Indice total ^d (índice de Sharp modificado por van der Heijde)						
Cambio desde el comienzo del tratamiento (Media ± DE ^c)	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 ^c (Rango intercuartiles)	4,0 (0,5;9,7)	0,5 (-1,5;3,0)	0,1 (-2,5;3,0)	0,5 (-1,5;2,0)	-0,5 (-3,0;1,5)	0,0 (-1,8;2,0)
Pacientes sin deterioro/pacient es evaluados (%) ^c	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
Cambio en el HAQ desde el comienzo del tratamiento a lo largo del tiempo ^e (pacientes evaluados)	87	86	85	87	81	339
Media ± DE ^c	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

^a control = Pacientes con artritis reumatoide activa a pesar del tratamiento con dosis estables de metotrexato durante 6 meses antes de la inclusión que permanecieron a dosis estables durante

todo el estudio. Se permitió el uso concomitante de dosis estables de corticosteroides orales (≤ 10 mg/día) y/o AINE y se administró un suplemento de folato.

^b todas las dosis de infliximab administradas en combinación con metotrexato y folato con algunos corticosteroides y/o AINE.

^c $p < 0,001$, para cada grupo de tratamiento con infliximab frente al control.

^d valores mayores indican mayor daño articular.

^e HAQ = Cuestionario de Evaluación de la Salud; valores mayores indican menor discapacidad.

El ensayo ASPIRE evaluó resultados a las 54 semanas en 1004 pacientes no tratados con metotrexato con artritis reumatoide activa precoz (≤ 3 años de duración de la enfermedad, mediana 0,6 años) (mediana del número de articulaciones inflamadas y doloridas 19 y 31, respectivamente). Todos los pacientes recibieron metotrexato (optimizado a 20 mg/semana en la semana 8) y placebo o infliximab 3 mg/kg o 6 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 y después cada 8 semanas. Los resultados a las 54 semanas se muestran en la Tabla 5.

Después de 54 semanas de tratamiento, ambas dosis de infliximab + metotrexato tuvieron como resultado estadísticamente significativo una mayor mejoría de los signos y síntomas comparado con metotrexato solo, medido por la proporción de pacientes que alcanzaron respuestas ACR20, 50 y 70.

En el ASPIRE, más del 90 % de los pacientes tuvo al menos dos radiografías evaluables. La reducción en la tasa de progresión del daño estructural se observó a las semanas 30 y 54 en los grupos de infliximab + metotrexato en comparación con metotrexato solo.

Tabla 5
Efectos sobre ACRn, daño en la estructura articular y función física a las 54 semanas, ASPIRE

	Infliximab + MTX			
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Combinado
Sujetos aleatorizados	282	359	363	722
Porcentaje de mejora ACR				
Media \pm DE ^a	24,8 \pm 59,7	37,3 \pm 52,8	42,0 \pm 47,3	39,6 \pm 50,1
Cambio desde el comienzo del tratamiento en el índice total de Sharp modificado por van der Heijde ^b				
Media \pm DE ^a	3,70 \pm 9,61	0,42 \pm 5,82	0,51 \pm 5,55	0,46 \pm 5,68
Mediana	0,43	0,00	0,00	0,00
Mejora en el HAQ desde el comienzo del tratamiento promediada a lo largo del tiempo desde la semana 30 a la semana 54 ^c				
Media \pm DE ^d	0,68 \pm 0,63	0,80 \pm 0,65	0,88 \pm 0,65	0,84 \pm 0,65

^a $p < 0,001$, para cada grupo de tratamiento con infliximab frente al control.

^b valores mayores indican mayor daño articular.

^c HAQ = Cuestionario de Evaluación de la Salud; valores mayores indican menor discapacidad.

^d p = 0,030 y <0,001 para los grupos de tratamiento de 3 mg/kg y 6 mg/kg respectivamente frente a placebo + MTX.

Los datos que apoyan el ajuste (aumento) de dosis en artritis reumatoide proceden de los estudios ATTRACT, ASPIRE y START. START fue un estudio de seguridad con grupos paralelos, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con 3 brazos. En uno de los brazos del estudio (grupo 2, n = 329), a los pacientes que presentaron una respuesta inadecuada se les permitió un aumento de dosis con incrementos de 1,5 mg/kg, desde 3 hasta 9 mg/kg. La mayoría de estos pacientes (67 %) no requirieron ningún aumento de dosis. De los pacientes que requirieron un aumento de dosis, el 80 % alcanzó respuesta clínica y la mayoría (64 %) de éstos requirieron sólo un ajuste de 1,5 mg/kg.

Enfermedad de Crohn en adultos

Tratamiento de inducción en la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave

La eficacia de un tratamiento de dosis única con infliximab se evaluó en 108 pacientes con enfermedad de Crohn activa (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) $\geq 220 \leq 400$), en un estudio dosis-respuesta, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. De estos 108 pacientes, 27 se trataron con la dosis recomendada de infliximab de 5 mg/kg. Todos los pacientes habían experimentado una respuesta inadecuada a la administración previa de terapias convencionales. Se permitió el uso simultáneo de dosis estables de terapias convencionales, y el 92 % de los pacientes continuó recibiendo este tipo de terapias.

La variable principal de valoración era la proporción de pacientes que experimentaban una respuesta clínica, definida como una disminución del CDAI en ≥ 70 puntos desde la evaluación basal a la evaluación realizada a las 4 semanas, sin precisar un aumento en el uso de medicamentos o tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn. Los pacientes que presentaron respuesta a las 4 semanas fueron seguidos hasta las 12 semanas. Las variables secundarias de valoración incluían la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 4 (CDAI < 150) y la respuesta clínica a lo largo del tiempo.

En la semana 4, después de la administración de una dosis única, 22/27 (81 %) de los pacientes tratados con infliximab que recibieron una dosis de 5 mg/kg alcanzó una respuesta clínica, frente a 4/25 (16 %) de los pacientes tratados con placebo ($p < 0,001$). Igualmente, en la semana 4, 13/27 (48 %) de los pacientes tratados con infliximab alcanzó la remisión clínica (CDAI < 150), frente a 1/25 (4 %) de los pacientes tratados con placebo. Se observó respuesta dentro de las 2 semanas, con una respuesta máxima a las 4 semanas. En la última observación a las 12 semanas, 13/27 (48 %) de los pacientes tratados con infliximab seguían todavía respondiendo.

Tratamiento de mantenimiento en la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en adultos

La eficacia de perfusiones repetidas con infliximab se estudió en un estudio clínico de 1 año (ACCENT I). Un total de 573 pacientes con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (CDAI $\geq 220 \leq 400$) recibieron una única perfusión de 5 mg/kg en la semana 0. Se consideró que 178 de los 580 pacientes incluidos en el ensayo (30,7 %) presentaban enfermedad grave (CDAI > 300 y corticosteroides y/o inmunosupresores concomitantes) los cuales corresponden a la población definida en la indicación (ver "Indicaciones"). En la semana 2, se evaluó la respuesta clínica de todos los pacientes y se aleatorizaron en uno de los 3 grupos de tratamiento; un grupo de mantenimiento con placebo, grupo de mantenimiento con 5 mg/kg y grupo de mantenimiento con 10 mg/kg. Los 3 grupos recibieron perfusiones repetidas en las semanas 2, 6 y cada 8 semanas a partir de entonces.

De los 573 pacientes aleatorizados, 335 (58 %) alcanzaron respuesta clínica en la semana 2. A estos pacientes se les clasificó como respondedores en la semana 2 y se les incluyó en el análisis

principal (ver Tabla 6). De los pacientes clasificados como no respondedores en la semana 2, el 32 % (26/81) del grupo de mantenimiento con placebo y el 42 % (68/163) del grupo de infliximab alcanzó respuesta clínica en la semana 6. A partir de entonces no hubo diferencia entre los grupos en el número de respondedores tardíos.

Las variables co-principales de valoración fueron la proporción de pacientes con remisión clínica (CDAI < 150) en la semana 30 y el tiempo hasta la pérdida de respuesta hasta la semana 54. Después de la semana 6 se permitió la disminución de corticosteroides.

Tabla 6
Efectos sobre las tasas de respuesta y remisión, datos de ACCENT I (respondedores en la semana 2)

	ACCENT I (respondedores en la semana 2)		
	% de pacientes		
	Mantenimiento con placebo (n = 110)	Mantenimiento con infliximab 5 mg/kg (n = 113) (valor p)	Mantenimiento con infliximab 10 mg/kg (n = 112) (valor p)
Mediana del tiempo hasta la pérdida de respuesta durante el periodo de seguimiento (semana 54)	19 semanas	38 semanas (0,002)	>54 semanas (<0,001)
Semana 30			
Respuesta Clínica ^a	27,3	51,3 (<0,001) 38,9	59,1 (<0,001) 45,5
Remisión Clínica	20,9	(0,003) 31,0 (18/58)	(<0,001) 36,8 (21/57)
Remisión esteroides	sin 10,7 (6/56)	(0,008)	(0,001)
Semana 54			
Respuesta Clínica ^a	15,5	38,1 (<0,001)	47,7 (<0,001)
Remisión Clínica	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (<0,001)
Remisión sostenida	5,7 (3/53)	17,9 (10/56)	28,6 (16/56)

sin esteroides^b

(0,075)

(0,002)

^a Reducción en CDAI ≥ 25 % y ≥ 70 puntos.

^b CDAI < 150 tanto en la semana 30 como en la 54, sin recibir corticosteroides en los 3 meses previos a la semana 54 entre los pacientes que estaban recibiendo corticosteroides en la evaluación basal.

A partir de la semana 14, a los pacientes que habían respondido al tratamiento, pero que posteriormente habían perdido beneficio clínico, se les permitió pasarse a la dosis de infliximab mg/kg superior a la dosis para la que se les había aleatorizado al principio. El ochenta y nueve por ciento (50/56) de los pacientes que perdieron respuesta clínica con la terapia de mantenimiento con 5 mg/kg de infliximab después de la semana 14 respondieron al tratamiento con 10 mg/kg de infliximab.

Se observaron mejoras en las medidas de la calidad de vida, una reducción en las hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad y en el uso de corticosteroides en los grupos de mantenimiento con infliximab comparados con el grupo de mantenimiento con placebo en las semanas 30 y 54.

Infliximab con o sin AZA se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, con comparador activo (SONIC) de 508 pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (CDAI $\geq 220 \leq 450$) que no habían sido tratados previamente ni con productos biológicos ni con inmunosupresores y que tenían una duración media de la enfermedad de 2,3 años. Al inicio del estudio el 27,4 % de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides sistémicos, el 14,2 % de los pacientes estaban recibiendo budesonida, y el 54,3 % de los pacientes estaban siendo tratados con 5-ASA. Se aleatorizaron los pacientes para recibir AZA en monoterapia, infliximab en monoterapia o tratamiento combinado infliximab más AZA. Infliximab se administró a dosis de 5 mg/kg en las semanas 0, 2, 6, y posteriormente cada 8 semanas. AZA fue administrado a dosis de 2,5 mg/kg al día.

La variable principal del estudio fue la remisión clínica sin corticosteroides en la semana 26, definida como aquellos pacientes en remisión clínica (CDAI < 150) que durante al menos 3 semanas no habían tomado corticosteroides sistémicos orales (prednisona o equivalente) o budesonida a dosis >6 mg/día. Ver resultado en tabla 7. El porcentaje de pacientes con curación de la mucosa en la semana 26 fue significativamente superior en la terapia combinada infliximab más AZA (43,9 %, $p < 0,001$) y en el grupo de infliximab en monoterapia (30,1 %, $p = 0,023$) en comparación con el grupo de AZA en monoterapia (16,5 %).

Tabla 7
Porcentaje de pacientes que consiguieron remisión clínica sin corticosteroides en la semana 26, SONIC

	AZA en monoterapia	Infliximab en monoterapia	Infliximab + AZA en terapia combinada
Semana 26			
Todos los pacientes aleatorizados	30,0 % (51/170)	44,4 % (75/169) ($p = 0,006$)*	56,8 % (96/169) ($p < 0,001$)*

* Los valores p representan cada grupo de tratamiento con infliximab frente al grupo AZA en monoterapia.

En la semana 50 se observaron tendencias similares en cuanto a alcanzar una remisión clínica sin corticosteroides. Además, con infliximab se observaron mejoras en la calidad de vida según la puntuación IBDQ.

Tratamiento de inducción en la enfermedad de Crohn activa fistulizante

La eficacia se evaluó en un estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo en 94 pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fístulas de al menos 3 meses de duración. Treinta y uno de estos pacientes se trataron con infliximab 5 mg/kg. Aproximadamente el 93 % de los pacientes habían recibido previamente terapia antibiótica o inmunosupresora.

Se permitió el uso concomitante de dosis estables de terapias convencionales, y el 83 % de los pacientes continuó recibiendo al menos una de estas terapias. Los pacientes recibieron tres dosis de placebo o de infliximab en las semanas 0, 2 y 6. Se siguió a los pacientes durante un máximo de 26 semanas. La variable principal de valoración era la proporción de pacientes que experimentaban respuesta clínica, definida como una reducción ≥ 50 % desde la evaluación basal en el número de fístulas que drenan después de una compresión suave en al menos dos visitas consecutivas (separadas por 4 semanas), sin un aumento en el uso de medicamentos o tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn.

El sesenta y ocho por ciento (21/31) de los pacientes tratados con infliximab que recibieron una pauta posológica de 5 mg/kg alcanzó una respuesta clínica, frente al 26 % (8/31) de los pacientes tratados con placebo ($p = 0,002$). La mediana del tiempo de aparición de la respuesta en el grupo tratado con infliximab fue de 2 semanas. La mediana de la duración de la respuesta fue de 12 semanas. Adicionalmente, el 55 % de los pacientes tratados con infliximab consiguió el cierre de todas las fístulas, en comparación con el 13 % de los pacientes tratados con placebo ($p = 0,001$).

Tratamiento de mantenimiento en la enfermedad de Crohn activa fistulizante

Se estudió la eficacia de perfusiones repetidas de infliximab en un ensayo clínico de 1 año en pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante (ACCENT II). Un total de 306 pacientes recibieron 3 dosis de 5 mg/kg en la semana 0, 2 y 6. En la evaluación basal, el 87 % de los pacientes presentaba fístulas perianales, el 14 % fístulas abdominales, el 9 % fístulas rectovaginales. La puntuación media de CDAI fue 180. En la semana 14, se evaluó la respuesta clínica de 282 pacientes y se aleatorizaron para recibir placebo o 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas hasta la semana 46.

Se analizó a los respondedores en la semana 14 (195/282) para evaluar la variable principal de valoración, que era el tiempo desde la aleatorización hasta la pérdida de respuesta (ver Tabla 8). Después de la semana 6 se permitió la disminución de corticosteroides.

Tabla 8
Efectos sobre la tasa de respuesta, datos de ACCENT II (respondedores en la semana 14)

ACCENT II (respondedores en la semana 14)			
	Mantenimiento con placebo (n = 99)	Mantenimiento con infliximab (5 mg/kg) (n = 96)	Valor p
Mediana del tiempo hasta la pérdida de respuesta hasta la semana 54	14 semanas	>40 semanas	<0,001
Semana 54			
Respuesta en cuanto a fístulas (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Respuesta completa en cuanto a fístulas (%) ^b	19,4	36,3	0,009

^a Una reducción ≥ 50 % en el número de fístulas que drenan desde la evaluación basal durante un periodo ≥ 4 semanas.

^b Ausencia de fístulas que drenan.

A partir de la semana 22, los pacientes que inicialmente habían respondido al tratamiento y que posteriormente habían perdido la respuesta pudieron pasar a repetir el tratamiento activo cada 8 semanas a una dosis de infliximab 5 mg/kg superior a la dosis para la que se les había aleatorizado al principio. De los pacientes del grupo de 5 mg/kg de infliximab que pasaron a repetir el tratamiento por pérdida de respuesta en cuanto a fístulas después de la semana 22, el 57 % (12/21) respondieron a la repetición del tratamiento con 10 mg/kg de infliximab cada 8 semanas. No hubo diferencia significativa entre placebo e infliximab en cuanto a la proporción de pacientes con cierre sostenido de todas las fístulas hasta la semana 54, en cuanto a síntomas tales como proctalgia, abscesos e infección del tracto urinario o en cuanto al número de fístulas de nueva aparición durante el tratamiento.

La terapia de mantenimiento con infliximab cada 8 semanas redujo significativamente las hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad y las cirugías en comparación con placebo. Además se observó una reducción en el uso de corticosteroides y mejoras en la calidad de vida.

Colitis ulcerosa en adultos

La seguridad y la eficacia de infliximab se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (ACT 1 y ACT 2) en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave (puntuación Mayo 6 a 12; subpuntuación endoscópica ≥ 2) con respuesta inadecuada a terapias convencionales [corticosteroides orales, aminosalicilatos e/o inmunomoduladores (6-MP, AZA)]. Se permitieron dosis estables concomitantes de

aminosalicilatos orales, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores. En ambos ensayos, los pacientes se aleatorizaron para recibir placebo, 5 mg/kg de infliximab o 10 mg/kg de infliximab en las semanas 0, 2, 6, 14 y 22, y en ACT 1 en las semanas 30, 38 y 46. Se permitió la disminución de corticosteroides después de la semana 8.

Tabla 9
Efectos sobre la respuesta clínica, remisión clínica y curación de la mucosa en las semanas 8 y 30.
Datos conjuntos de ACT 1 y 2.

Placebo	244	Infliximab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Combinado
Pacientes aleatorizados	244	242	242	484
Porcentaje de pacientes con respuesta clínica y con respuesta clínica sostenida				
Respuesta clínica en la semana 8 ^a	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Respuesta clínica en la semana 30 ^a	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Respuesta sostenida (respuesta clínica tanto en la semana 8 como en la semana 30) ^a	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
Porcentaje de pacientes en remisión clínica y remisión sostenida				
Remisión clínica en la semana 8 ^a	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Remisión clínica en la semana 30 ^a	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Remisión sostenida (en remisión tanto en la semana 8 como en la semana 30) ^a	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
Porcentaje de pacientes con curación de la mucosa				
Curación de la mucosa en la semana 8 ^a	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Curación de la mucosa en la semana 30 ^a	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

^a p < 0,001, para cada grupo de tratamiento con infliximab frente a placebo.

La eficacia de infliximab hasta la semana 54 se evaluó en el ensayo ACT 1.

A las 54 semanas, el 44,9 % de los pacientes del grupo combinado de tratamiento con infliximab alcanzaba respuesta clínica en comparación con el 19,8 % del grupo de tratamiento con placebo ($p < 0,001$). Alcanzó remisión clínica y curación de la mucosa una proporción mayor de pacientes del grupo combinado de tratamiento con infliximab en comparación con el grupo de tratamiento con placebo en la semana 54 (34,6 % frente a 16,5 %, $p < 0,001$ y 46,1 % frente a 18,2 %, $p < 0,001$, respectivamente). La proporción de pacientes con respuesta y remisión sostenidas en la semana 54 fue mayor en el grupo combinado de tratamiento con infliximab que en el grupo de tratamiento con placebo (37,9 % frente a 14,0 %, $p < 0,001$; y 20,2 % frente a 6,6 %, $p < 0,001$, respectivamente).

Una mayor proporción de pacientes del grupo combinado de tratamiento con infliximab pudo interrumpir los corticosteroides mientras permanecía en remisión clínica en comparación con el grupo de tratamiento con placebo, tanto en la semana 30 (22,3 % frente a 7,2 %, $p < 0,001$, datos combinados de ACT 1 y ACT 2) como en la semana 54 (21,0 % frente a 8,9 %, $p = 0,022$, datos de ACT 1).

El análisis de los datos combinados de los ensayos ACT 1 y ACT 2 y sus extensiones, analizados desde la visita basal hasta la semana 54, demostró con el tratamiento con infliximab una reducción de las hospitalizaciones y de las intervenciones quirúrgicas relacionadas con colitis ulcerosa. El número de hospitalizaciones relacionadas con colitis ulcerosa fue significativamente inferior en los grupos de tratamiento de 5 y 10 mg/kg de infliximab que en el grupo de placebo (media del número de hospitalizaciones por 100 años-paciente: 21 y 19 frente a 40 en el grupo de placebo; $p = 0,019$ y $p = 0,007$, respectivamente). El número de intervenciones quirúrgicas relacionadas con colitis ulcerosa fue también inferior en los grupos de tratamiento de 5 y 10 mg/kg de infliximab que en el grupo de placebo (media del número de intervenciones quirúrgicas por 100 años-paciente: 22 y 19 frente a 34; $p = 0,145$ y $p = 0,022$, respectivamente).

La proporción de pacientes del ensayo a los que se practicó colectomía en cualquier momento dentro de las 54 semanas después de la primera perfusión de la medicación se recopiló y se combinó para los ensayos ACT 1 y ACT 2 y sus extensiones. El número de pacientes a los que se practicó colectomía fue inferior en el grupo de 5 mg/kg de infliximab (28/242 u 11,6 % [N.S.]) y en el grupo de 10 mg/kg de infliximab (18/242 o 7,4 % [$p = 0,011$]) que en el grupo de placebo (36/244; 14,8 %).

La reducción de la incidencia de colectomía también se evaluó en otro ensayo aleatorizado, doble ciego (C0168Y06) en pacientes hospitalizados ($n = 45$) con colitis ulcerosa de moderada a grave que no habían mostrado respuesta a los corticosteroides intravenosos y que por lo tanto presentaban mayor riesgo de colectomía. Se practicaron significativamente menos colectomías dentro de los 3 meses de la perfusión en los pacientes del ensayo que recibieron una dosis única de 5 mg/kg de infliximab en comparación con los pacientes que recibieron placebo (29,2 % frente a 66,7 % respectivamente, $p = 0,017$).

En ACT 1 y ACT 2, infliximab mejoró la calidad de vida, confirmada por una mejoría estadísticamente significativa tanto en el cuestionario específico de la enfermedad, IBDQ, como en el cuestionario genérico abreviado de 36 preguntas, SF-36.

Espondilitis anquilosante en adultos

La eficacia y seguridad de infliximab se evaluaron en dos ensayos multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con espondilitis anquilosante activa (puntuación para el Índice de Actividad de la Enfermedad Espondilitis Anquilosante de Bath [BASDAI] ≥ 4 y dolor espinal ≥ 4 en una escala de 1-10).

En el primer ensayo (P01522), con una fase doble ciego de 3 meses, 70 pacientes recibieron 5 mg/kg de infliximab o placebo a las semanas 0, 2, 6 (35 pacientes en cada grupo). En la semana 12, los pacientes con placebo cambiaron a infliximab 5 mg/kg cada 6 semanas hasta la semana 54. Después del primer año del estudio, 53 pacientes continuaron en una extensión de tipo abierto hasta la semana 102.

En el segundo ensayo clínico (ASSERT), 279 pacientes se aleatorizaron para recibir placebo (Grupo 1, n = 78) o 5 mg/kg de infliximab (Grupo 2, n = 201) a las 0, 2 y 6 semanas y cada 6 semanas hasta la semana 24. A partir de entonces, todos los pacientes continuaron con infliximab cada 6 semanas hasta la semana 96. El Grupo 1 recibió 5 mg/kg de infliximab. En el Grupo 2, a partir de la perfusión de la semana 36, los pacientes que tenían un BASDAI ≥ 3 en 2 visitas consecutivas, recibieron 7,5 mg/kg de infliximab cada 6 semanas hasta la semana 96.

En ASSERT, se observó mejoría en los signos y síntomas ya en la semana 2. En la semana 24, el número de respondedores con evaluación de espondilitis anquilosante (ASAS) 20 fue 15/78 (19 %) en el grupo placebo, y 123/201 (61 %) en el grupo de 5 mg/kg de infliximab ($p < 0,001$). 95 pacientes del grupo 2 continuaron con 5 mg/kg cada 6 semanas. Tras 102 semanas todavía estaban en tratamiento con infliximab 80 pacientes, y entre ellos, 71 (89 %) eran respondedores con ASAS 20.

En P01522, también se observó mejoría en los signos y síntomas en la semana 2. En la semana 12, el número de respondedores con BASDAI 50 fue 3/35 (9 %) en el grupo placebo, y 20/35 (57 %) en el grupo de 5 mg/kg ($p < 0,01$). 53 pacientes continuaron con 5 mg/kg cada 6 semanas. Tras 102 semanas 49 pacientes todavía estaban en tratamiento con infliximab, y entre ellos, 30 (61 %) eran respondedores con BASDAI 50.

En ambos ensayos, también mejoraron significativamente la función física y la calidad de vida medida con el Índice Funcional de la Enfermedad Espondilitis Anquilosante de Bath (BASFI) y la puntuación del componente físico del cuestionario SF-36.

Artritis psoriásica en adultos

La eficacia y seguridad se evaluó en dos estudios multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con artritis psoriásica activa.

En el primer ensayo clínico (IMPACT), se estudió la eficacia y seguridad de infliximab en 104 pacientes con artritis psoriásica poliarticular activa. Durante la fase doble ciego de 16 semanas, los pacientes recibieron 5 mg/kg de infliximab o placebo a las semanas 0, 2, 6 y 14 (52 pacientes en cada grupo). Al comenzar la semana 16, los pacientes con placebo cambiaron a infliximab y todos los pacientes posteriormente recibieron 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas hasta la semana 46. Tras el primer año de estudio, 78 pacientes continuaron hasta la semana 98 en una ampliación del estudio de diseño abierto.

En el segundo ensayo clínico (IMPACT 2), se estudió la eficacia y seguridad de infliximab en 200 pacientes con artritis psoriásica activa (≥ 5 articulaciones inflamadas y ≥ 5 articulaciones doloridas). El cuarenta y seis por ciento de los pacientes continuaron con dosis estables de metotrexato (≤ 25 mg/semana). Durante la fase doble ciego de 24 semanas, los pacientes recibieron o 5 mg/kg de infliximab o placebo, en las semanas 0, 2, 6, 14 y 22 (100 pacientes en cada grupo). En la semana 16, cambiaron a una dosis de inducción con infliximab (rescate precoz) 47 pacientes en tratamiento con placebo con < 10 % de mejoría en el número de articulaciones inflamadas y doloridas desde la evaluación basal. En la semana 24, todos los pacientes tratados con placebo pasaron a dosis de inducción con infliximab. El tratamiento continuó en todos los pacientes hasta la semana 46.

En la Tabla 10, a continuación, se presentan los resultados de eficacia principales para IMPACT e IMPACT 2:

Tabla 10
Efectos sobre ACR y PASI en IMPACT e IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (semana 16)	Infliximab (semana 16)	Infliximab (semana 98)	Placebo (semana 24)	Infliximab (semana 24)	Infliximab (semana 54)
16)						
Pacientes aleatorizados	52	52	N/Aa	100	100	100
Respuesta ACR (% de pacientes)						
N	52	52	78	100	100	100
Respuesta ACR 20*	5 (10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
Respuesta ACR 50*	0 (0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41(41 %)	33 (33 %)
Respuesta ACR 70*	0 (0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
Respuesta PASI (% de pacientes) ^b						
N				87	83	82
Respuesta PASI 75**				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

* Análisis ITT en el que los sujetos en los que faltaban datos se incluyeron como pacientes que no presentaron respuesta.

^a Los datos en la semana 98 para IMPACT incluyen pacientes combinados que recibieron placebo y pasaron a infliximab, y pacientes con infliximab que se incluyeron en la ampliación del estudio de diseño abierto.

^b Basado en los pacientes con PASI >2,5 en la evaluación basal para IMPACT, y pacientes con >3 % del BSA con piel psoriásica en la evaluación basal para IMPACT 2.

** Respuesta PASI 75 para IMPACT no incluida por ser N pequeño; $p < 0,001$ para infliximab frente placebo en la semana 24 para IMPACT 2.

En IMPACT e IMPACT 2 se observaron respuestas clínicas ya en la semana 2 y se mantuvieron hasta la semana 98 y semana 54 respectivamente. Se ha demostrado eficacia con y sin la utilización concomitante de metotrexato. Se observaron disminuciones en los parámetros de actividad periférica característica de la artritis psoriásica (tales como número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones doloridas, dactilitis y presencia de entesopatía) en los pacientes tratados con infliximab.

En IMPACT 2 se evaluaron los cambios radiográficos. Se hicieron radiografías de manos y pies en la evaluación basal, semanas 24 y 54. El tratamiento con infliximab redujo la tasa de progresión

del daño articular periférico en comparación con el tratamiento con placebo según la variable principal de valoración de la semana 24, medida por el cambio en el índice modificado total Van der Heijde-Sharp (vdH-S) desde la evaluación basal (la media del índice \pm desviación estándar fue $0,82 \pm 2,62$ en el grupo con placebo en comparación con $-0,70 \pm 2,53$ en el grupo con infliximab; $p < 0,001$). En el grupo con infliximab, la media del cambio en el índice modificado total vdH-S permaneció por debajo de 0 en la semana 54.

Los pacientes tratados con infliximab mostraron mejoría significativa en la función física valorada mediante el HAQ. En IMPACT 2 también se demostraron mejorías significativas en la calidad de vida relacionada con la salud, mediante las puntuaciones del componente físico y mental, SF-36.

Psoriasis en adultos

La eficacia de infliximab se evaluó en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados y doble ciego: SPIRIT y EXPRESS. Los pacientes de ambos ensayos tenían psoriasis en placas (Área de Superficie Corporal [BSA] ≥ 10 % y la puntuación del Índice de Gravedad y Área afectada de Psoriasis [PASI] ≥ 12). La variable principal de valoración en ambos ensayos fue el porcentaje de pacientes que alcanzó una mejoría en PASI ≥ 75 % desde el comienzo del tratamiento hasta la semana 10.

SPIRIT evaluó la eficacia de la terapia de inducción con infliximab en 249 pacientes con psoriasis en placas que habían recibido previamente PUVA o terapia sistémica. Los pacientes recibieron perfusiones de 3 o 5 mg/kg de infliximab o de placebo en las semanas 0, 2 y 6. Los pacientes con una puntuación PGA (Physician's Global Assessment = Evaluación Global por parte del Médico) ≥ 3 pudieron recibir una perfusión adicional del mismo tratamiento en la semana 26.

En SPIRIT, la proporción de pacientes que alcanzó un PASI 75 en la semana 10 fue del 71,7 % en el grupo de 3 mg/kg de infliximab, del 87,9 % en el grupo de 5 mg/kg de infliximab, y del 5,9 % en el grupo de placebo ($p < 0,001$). En la semana 26, veinte semanas después de la última dosis de inducción, el 30 % de los pacientes del grupo de 5 mg/kg y el 13,8 % de los pacientes del grupo de 3 mg/kg presentaron respuesta con un PASI 75. Entre las semanas 6 y 26, los síntomas de psoriasis volvieron a aparecer gradualmente, con una mediana del tiempo hasta la recaída de la enfermedad >20 semanas. No se observó ningún rebote.

EXPRESS evaluó la eficacia de la terapia de inducción y de mantenimiento de infliximab en 378 pacientes con psoriasis en placas. Los pacientes recibieron perfusiones de 5 mg/kg de infliximab o placebo en las semanas 0, 2 y 6 seguidas de terapia de mantenimiento cada 8 semanas hasta la semana 22 en el grupo de placebo y hasta la semana 46 en el grupo de infliximab. En la semana 24, el grupo de placebo se cruzó a la terapia de inducción con infliximab (5 mg/kg) seguida de la terapia de mantenimiento con infliximab (5 mg/kg). La psoriasis en las uñas fue evaluada utilizando el Índice de Gravedad de Psoriasis en las Uñas (NAPSI). El 71,4 % de los pacientes había recibido terapia previa con PUVA, metotrexato, ciclosporina, o acitretina, aunque no eran necesariamente resistentes a la terapia. Los resultados principales se presentan en la Tabla 11. En los pacientes tratados con infliximab, se evidenciaron respuestas PASI 50 significativas en la primera visita (semana 2) y respuestas PASI 75 en la segunda visita (semana 6). La eficacia fue similar en el subgrupo de pacientes que habían sido sometidos a terapias sistémicas previas en comparación a la población total del estudio.

Tabla 11
Resumen de respuesta PASI, respuesta PGA y porcentaje de pacientes con todas las uñas sin lesiones en las semanas 10, 24 y 50. EXPRESS

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (en la semana 24)	Infliximab 5 mg/kg
Semana 10		
N	77	301
≥90 % de mejoría	1 (1,3 %)	172 (57,1 %)ª
≥75 % de mejoría	2 (2,6 %)	242 (80,4 %)ª
≥50 % de mejoría	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
PGA de desaparición (0) o mínima (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %)ªb
PGA de desaparición (0), mínima (1), o leve (2)	14 (18,2 %)	275 (94,2 %)ªb
Semana 24		
N	77	276
≥90 % de mejoría	1 (1,3 %)	161 (58,3 %)ª
≥75 % de mejoría	3 (3,9 %)	227 (82,2 %)ª
≥50 % de mejoría	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
PGA de desaparición (0) o mínima (1)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %)ª
PGA de desaparición (0), mínima (1), o leve (2)	15 (19,5 %)	246 (89,1 %)ª
Semana 50		
N	68	281
≥90 % de mejoría	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
≥75 % de mejoría	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
≥50 % de mejoría	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
PGA de desaparición (0) o mínima (1)	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
PGA de desaparición (0), mínima (1), o leve (2)	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
Todas las uñas sin lesiones c		
Semana 10	1/65(1,5 %)	16/235 (6,8 %)
Semana 24	3/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %)ª
Semana 50	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %)

ª p < 0,001, para cada grupo de tratamiento con infliximab frente a control.

b n = 292.

c El análisis se basó en pacientes con psoriasis en las uñas en la visita basal (81,8 % de los pacientes). Las puntuaciones NAPSÍ basales medias fueron 4,6 y 4,3 en el grupo de infliximab y de placebo.

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn en pediatría (6 a 17 años)

En el ensayo REACH, 112 pacientes (6 a 17 años, mediana de edad de 13,0 años) con enfermedad de Crohn activa, moderada a grave (mediana pediátrica CDAI de 40) y con una respuesta inadecuada a las terapias convencionales, recibieron 5 mg/kg de infliximab en las semanas 0, 2 y 6. Todos los pacientes debían mantenerse con dosis estables de 6-MP, AZA o MTX (el 35 % también estaban recibiendo corticosteroides en la visita basal). Los pacientes que presentaban respuesta clínica en la semana 10, según la evaluación del investigador, se aleatorizaron y recibieron 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas o cada 12 semanas como régimen de tratamiento de mantenimiento. Si desaparecía la respuesta durante el tratamiento de mantenimiento, se permitía un aumento de dosis (10 mg/kg) y/o una reducción del intervalo de dosificación (cada 8 semanas). Treinta y dos (32) pacientes pediátricos evaluables aumentaron la dosis (9 pacientes del grupo de mantenimiento cada 8 semanas y 23 pacientes del grupo de mantenimiento cada 12 semanas). Veinticuatro de estos pacientes (75,0 %) recuperaron la respuesta clínica después del aumento de dosis.

La proporción de pacientes con respuesta clínica en la semana 10 fue 88,4 % (99/112). La proporción de pacientes que alcanzó remisión clínica en la semana 10 fue 58,9 % (66/112).

En la semana 30, la proporción de pacientes con remisión clínica fue superior en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas (59,6 %, 31/52) que en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas (35,3 %, 18/51; $p = 0,013$). En la semana 54, los datos fueron 55,8 % (29/52) y 23,5 % (12/51) en los grupos de mantenimiento cada 8 semanas y cada 12 semanas, respectivamente ($p < 0,001$).

Los datos sobre las fístulas proceden de las puntuaciones PCDAI. De los 22 pacientes que presentaban fístulas en la visita basal, 63,6 % (14/22), 59,1 % (13/22) y 68,2 % (15/22) presentaron respuesta completa en cuanto a fístulas en la semana 10, 30 y 54, respectivamente, en los grupos combinados de mantenimiento cada 8 semanas y cada 12 semanas.

Además, se observaron mejorías estadística y clínicamente significativas en la calidad de vida y altura, así como una reducción significativa en el uso de corticosteroides, frente a la visita basal.

Colitis ulcerosa en pediatría (6 a 17 años)

La seguridad y eficacia de infliximab se evaluaron en un ensayo (C0168T72) multicéntrico, aleatorizado, abierto, con grupos paralelos en 60 pacientes pediátricos entre 6 y 17 años (mediana de edad 14,5 años) con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (puntuación de Mayo de 6 a 12; subpuntuación endoscópica ≥ 2) con una respuesta inadecuada a terapias convencionales. Al inicio del estudio el 53 % de los pacientes recibieron tratamiento inmunomodulador (6-MP, AZA o MTX) y el 62 % de los pacientes recibieron corticosteroides. Se permitió la suspensión progresiva de inmunomoduladores y corticosteroides después de la semana 0.

Todos los pacientes recibieron un régimen de inducción de 5 mg/kg de infliximab en las semanas 0, 2 y 6. Los pacientes que no respondieron a infliximab en la semana 8 ($n = 15$) no recibieron más fármaco y se les mantuvo en seguimiento de seguridad. En la semana 8, 45 pacientes fueron elegidos al azar y recibieron un régimen de tratamiento de mantenimiento de 5 mg/kg de infliximab ya fuera cada 8 semanas o cada 12 semanas.

El porcentaje de pacientes con respuesta clínica en la semana 8 fue 73,3 % (44/60). La respuesta clínica en la semana 8 fue similar entre aquellos con o sin uso de inmunomoduladores concomitantes al inicio. La remisión clínica en la semana 8 fue 33,3 % (17/51) según la puntuación para el Índice de Actividad de la Colitis Ulcerosa Pediátrica (PUCAI).

En la semana 54, el porcentaje de pacientes en remisión clínica medida por la puntuación de PUCAI fue 38 % (8/21) en el grupo de mantenimiento cada 8 semanas y 18 % (4/22) en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. Para pacientes que recibieron corticosteroides al inicio, el porcentaje de pacientes en remisión y no recibiendo corticosteroides en la semana 54 fue 38,5 % (5/13) para el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y 0 % (0/13) para el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas.

En este estudio, hubo más pacientes en el grupo de edad entre 12 y 17 años que en el grupo de edad entre 6 y 11 años (45/60 frente a 15/60). Siendo el número de pacientes en cada subgrupo demasiado pequeño para sacar conclusiones definitivas sobre el efecto de la edad, hubo un mayor número de pacientes en el grupo de edad menor que aumentó la dosis o suspendió el tratamiento por eficacia inadecuada.

Otras indicaciones pediátricas

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el producto de referencia que contiene infliximab en los diferentes grupos de la población pediátrica en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, psoriasis y enfermedad de Crohn (ver "Dosis" para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

10. Propiedades farmacocinéticas:

Las perfusiones intravenosas únicas de 1, 3, 5, 10 o 20 mg/kg de infliximab produjeron aumentos proporcionales a la dosis en la concentración sérica máxima (C_{max}) y en el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC). El volumen de distribución en estado estacionario (mediana del V_d de 3,0 a 4,1 litros) no fue dependiente de la dosis administrada e indicaba que infliximab se distribuye predominantemente dentro del compartimento vascular. No se observó dependencia del tiempo de la farmacocinética. Las vías de eliminación de infliximab no se han caracterizado. No se detectó infliximab inalterado en la orina. No se observaron diferencias importantes relacionadas con la edad o el peso en el aclaramiento o volumen de distribución en pacientes con artritis reumatoide. No se ha estudiado la farmacocinética de infliximab en pacientes de edad avanzada. No se han realizado estudios en pacientes con enfermedad hepática o renal.

A las dosis únicas de 3, 5 o 10 mg/kg, los valores medianos para C_{max} fueron 77, 118 y 277 microgramos/ml, respectivamente. La mediana de la semivida terminal a estas dosis osciló entre 8 y 9,5 días. En la mayoría de los pacientes, infliximab se puede detectar en el suero durante al menos 8 semanas después de la dosis única recomendada de 5 mg/kg para la enfermedad de Crohn y de 3 mg/kg cada 8 semanas para la artritis reumatoide como dosis de mantenimiento.

La administración repetida de infliximab (5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas en la enfermedad de Crohn fistulizante, 3 o 10 mg/kg cada 4 u 8 semanas en artritis reumatoide) dio como resultado una ligera acumulación de infliximab en suero después de la segunda dosis. No se observó acumulación posterior clínicamente relevante. En la mayoría de los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante, infliximab se detectó en el suero durante 12 semanas (intervalo 4-28 semanas) tras la administración del régimen.

Población pediátrica

El análisis farmacocinético de la población basado en datos obtenidos de pacientes con colitis ulcerosa (N = 60), enfermedad de Crohn (N = 112), artritis reumatoide juvenil (N = 117) y enfermedad de Kawasaki (N = 16) con un rango de edad total desde 2 meses a 17 años indicó que la exposición a infliximab fue dependiente del peso corporal de forma no lineal. Tras la administración de 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas, la mediana pronosticada de la

exposición a infliximab en estado estacionario (área bajo la curva de concentración-tiempo en estado estacionario, AUCss) en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años de edad fue aproximadamente un 20 % inferior que la mediana pronosticada de la exposición al fármaco en estado estacionario en adultos. Se pronosticó que la mediana de la AUCss en pacientes pediátricos de 2 años a menos de 6 años de edad sería aproximadamente un 40 % inferior que en adultos, aunque el número de pacientes que apoyan esta estimación es limitado.

11. Datos preclínicos sobre seguridad:

Infliximab no tiene reacciones cruzadas con TNF α en especies distintas a la humana y chimpancés. Por tanto, los datos preclínicos sobre seguridad convencionales con infliximab son limitados. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en el ratón que utiliza un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF α del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad. En un estudio sobre la fertilidad y la función reproductora general, el número de ratones preñados se redujo tras la administración del mismo anticuerpo análogo. Se desconoce si este hallazgo fue debido a los efectos sobre los machos y/o las hembras. En un estudio de toxicidad a dosis repetidas en ratones de 6 meses de duración, utilizando el mismo anticuerpo análogo frente al TNF α de ratón, se observaron depósitos cristalinos en la cápsula lenticular de algunos de los ratones macho que fueron tratados. No se han realizado revisiones oftalmológicas específicas en pacientes para averiguar la importancia de este hallazgo en el hombre.

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de infliximab. Los estudios en ratón deficiente en TNF α demostraron que no había incremento en tumores cuando fueron estimulados con iniciadores y/o estimuladores conocidos de tumores.

IV. DATOS FARMACÉUTICOS

NO USAR ESTE PRODUCTO DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO SEÑALADA EN SU ENVASE

1. IFA (cualitativo y cuantitativo), + excipientes (cualitativo), según DCI:

Cada vial contiene:

Infliximab.....100 mg

Excipientes: Sacarosa, Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato, Fosfato disódico de hidrógeno dihidratado, Polisorbato 80.

Incompatibilidades: En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto no debe mezclarse con otros.

2. Precauciones especiales de conservación, si hubiera, condiciones de almacenamiento después de su dilución, reconstitución, o después de abrir el envase.

Almacenar entre 2°C y 8°C.

3. Precauciones para el desecho del producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, según corresponda.

Ninguna especial.

La eliminación del producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

VI. NOMBRE DEL FABRICANTE Y/O LOGO DEL TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO:

