



IXIFI® 100 mg

(Infliximab)

Polvo para concentrado para Solución para Perfusión

ADVERTENCIA: INFECCIONES SERIAS Y NEOPLASIAS MALIGNAS

INFECCIONES SERIAS

Los pacientes tratados con infliximab tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones serias que pueden conducir a hospitalización o muerte [*consulte Advertencias y precauciones (8.1) y Reacciones adversas (9.1)*]. La mayoría de los pacientes que desarrollaron estas infecciones estaban tomando inmunosupresores concomitantes, tales como metotrexato o corticosteroides.

Se debe interrumpir el tratamiento con IXIFI si un paciente desarrolla una infección severa o sepsis.

Las infecciones informadas incluyen:

- Tuberculosis activa, incluida la reactivación de la tuberculosis latente. Los pacientes con tuberculosis han presentado frecuentemente enfermedades diseminadas o extrapulmonares. Los pacientes deben ser sometidos a pruebas de tuberculosis latente antes de usar IXIFI y durante el tratamiento. Antes del uso de IXIFI debe iniciarse el tratamiento de la infección latente.
- Infecciones fúngicas invasivas, incluyendo histoplasmosis, coccidioidomicosis, candidiasis, aspergilosis, blastomicosis y neumocistosis. Los pacientes con histoplasmosis u otras infecciones fúngicas invasivas pueden presentar una enfermedad diseminada, en lugar de localizada. Los análisis de antígenos y anticuerpos para histoplasmosis pueden ser negativos en algunos pacientes con infección activa. Se debe considerar el tratamiento antifúngico empírico en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollen una enfermedad sistémica severa.
- Infecciones bacterianas, virales y de otro tipo debidas a patógenos oportunistas, incluyendo Legionella y Listeria.

Los riesgos y beneficios del tratamiento con IXIFI deben tomarse en consideración antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente.

Se debe monitorear minuciosamente el desarrollo de signos y síntomas de infección en los pacientes durante y después del tratamiento con IXIFI, incluido el desarrollo de tuberculosis en los pacientes con resultados negativos de infección latente por tuberculosis antes de iniciar el tratamiento.

NEOPLASIAS MALIGNAS

Se han informado casos de linfoma y otras neoplasias malignas, algunas mortales, en niños y adolescentes tratados con agentes bloqueadores del TNF, incluyendo infliximab [*consulte Advertencias y precauciones (8.2)*].

Se han notificado casos posteriores a la comercialización de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), un tipo raro de linfoma de células T, en pacientes tratados con bloqueantes del TNF, incluidos los productos con infliximab. Estos casos han tenido un curso de enfermedad muy agresivo con resultados mortales. Casi todos los pacientes habían recibido tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina de manera concomitante con un bloqueador del TNF en el momento del diagnóstico o antes de éste. La mayoría de los casos notificados se produjeron en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa y la mayoría en hombres adolescentes y adultos jóvenes.

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

IXIFI® 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

Producto Biológico Similar

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de IXIFI 100 mg contiene: 100 mg de infliximab.

Excipiente(s)

Para obtener la lista completa de excipientes, ver sección 18.1.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Perfusión intravenosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

5. INDICACIONES Y USO

5.1 Enfermedad de Crohn

IXIFI está indicado para:

- la reducción de signos y síntomas y para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes adultos con enfermedad de Crohn (EC) de moderada a severamente activa que hayan presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional.
- la reducción del drenaje de fistulas enterocutáneas y rectovaginales y para el mantenimiento del cierre de fistulas en pacientes adultos con EC fistulizante.

5.2 Enfermedad de Crohn Pediátrica

IXIFI está indicado para la reducción de signos y síntomas y para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años y mayores con EC de moderada a severamente activa que hayan presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional.

5.3 Colitis Ulcerativa

IXIFI está indicado para la reducción de signos y síntomas y para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica y curación de la mucosa, y para la eliminación de la administración de corticosteroides en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) de moderada a severamente activa que hayan presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional.

5.4 Colitis Ulcerativa Pediátrica

IXIFI está indicado para la reducción de signos y síntomas y para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años y mayores con CU de moderada a severamente activa que hayan presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional.

5.5 Artritis Reumatoide

IXIFI, en combinación con metotrexato, está indicado para la reducción de signos y síntomas, la inhibición de la progresión del daño estructural y el mejoramiento de la función física en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) de moderada a severamente activa.

5.6 Espondilitis Anquilosante

IXIFI está indicado para la reducción de signos y síntomas en pacientes adultos con espondilitis anquilosante (EA) activa.

5.7 Artritis Psoriásica

IXIFI está indicado para la reducción de los signos y síntomas de la artritis activa, la inhibición de la progresión del daño estructural y el mejoramiento de la función física en pacientes adultos con artritis psoriásica (APs).

5.8 Psoriasis en Placa

IXIFI está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placa (Ps) severa y crónica (es decir, extensa y/o incapacitante) que son candidatos para el tratamiento sistémico y cuando otros tratamientos sistémicos son médicamente menos adecuados. IXIFI se debe administrar solamente a pacientes que se monitorearán de cerca y que tendrán visitas de seguimiento periódicas con un médico [*consulte Cuadro de Advertencias, Advertencias y Precauciones (8)*].

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

6.1 Dosis para Adulto con Enfermedad de Crohn

La dosis recomendada de IXIFI es 5 mg/kg administrada como un régimen de inducción intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, seguido de un régimen de mantenimiento de 5 mg/kg cada 8 semanas a partir de entonces para el tratamiento de adultos con EC de moderada a severamente activa o con EC fistulizante. Para pacientes adultos con respuesta al tratamiento que luego la pierden, se debe considerar un tratamiento con 10 mg/kg cada 8 semanas. Los pacientes que no respondan al tratamiento para la Semana 14 tienen pocas posibilidades de responder con la dosificación continua; se debe considerar la interrupción del tratamiento con IXIFI en estos pacientes.

6.2 Dosis para la Enfermedad de Crohn Pediátrica

La dosis recomendada de IXIFI para los pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores con EC de moderada a severamente activa es de 5 mg/kg administrada como un régimen de inducción intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, seguido de un régimen de mantenimiento de 5 mg/kg cada 8 semanas.

6.3 Dosis para Adultos con Colitis Ulcerativa

La dosis recomendada de IXIFI es de 5 mg/kg administrados como un régimen de inducción intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, seguido de un régimen de mantenimiento de 5 mg/kg cada 8 semanas a partir de entonces para el tratamiento de pacientes adultos con CU de moderada a severamente activa.

6.4 Dosis para la Colitis Ulcerativa Pediátrica

La dosis recomendada de IXIFI para pacientes pediátricos de 6 años y mayores con CU de moderada a severamente activa es de 5 mg/kg administrados como un régimen de inducción intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, seguido de un régimen de mantenimiento de 5 mg/kg cada 8 semanas.

6.5 Dosis para la Artritis Reumatoide

La dosis recomendada de IXIFI es de 3 mg/kg administrados como un régimen de inducción intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, seguido de un régimen de mantenimiento de 3 mg/kg cada 8 semanas a partir de entonces para el tratamiento de AR de moderada a severamente activa. IXIFI se debe administrar en combinación con metotrexato. Para los pacientes que presentan una respuesta incompleta, se debe considerar ajustar la dosis hasta 10 mg/kg cada 8 semanas o tratar en intervalos de hasta 4 semanas, teniendo en cuenta que el riesgo de infecciones serias aumenta con dosis mayores por perfusión o con dosis más frecuentes [*consulte Reacciones Adversas (9.1)*].

6.6 Dosis para la Espondilitis Anquilosante

La dosis recomendada de IXIFI es de 5 mg/kg administrados como un régimen de inducción intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, seguido de un régimen de mantenimiento de 5 mg/kg cada 6 semanas a partir de entonces para el tratamiento de la EA activa.

6.7 Dosis para la Artritis Psoriásica

La dosis recomendada de IXIFI es de 5 mg/kg administrados como un régimen de inducción intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, seguido de un régimen de mantenimiento de 5 mg/kg cada 8 semanas a partir de entonces para el tratamiento de la APS. IXIFI se puede administrar con o sin metotrexato.

6.8 Dosis para la Psoriasis en Placa

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

6.9 Evaluación de la Tuberculosis Latente y Activa

Antes de iniciar el tratamiento con IXIFI y periódicamente durante el tratamiento, se debe evaluar a los pacientes para detectar tuberculosis activa e infección latente [*consulte Advertencias y Precauciones (8.1)*].

6.10 Instrucciones de Administración Relacionadas con las Reacciones a la Perfusión

Antes del tratamiento, asegúrese de que el personal y los medicamentos adecuados se encuentren disponibles para tratar cualquier reacción (p. ej., hipersensibilidad, otras reacciones) que ocurra durante la perfusión y poco tiempo después de ésta. Antes de la perfusión con IXIFI, se puede administrar medicación previa en los pacientes con antagonistas del receptor de histamina 1, antagonistas del receptor de histamina 2, acetaminofeno y/o corticosteroides (*consulte Advertencias y Precauciones [8.7]*).

Para las reacciones de leves a moderadas durante la perfusión, considere la reducción o la detención de la perfusión. Luego de la resolución de estas reacciones, se puede reiniciar la perfusión a una tasa más lenta y/o con antagonistas del receptor de histamina 1, antagonistas del receptor de histamina 2, acetaminofeno y/o corticosteroides. Suspenda la perfusión si las reacciones leves a moderadas vuelven a ocurrir.

Suspenda la perfusión si ocurren reacciones de hipersensibilidad severa durante la perfusión.

6.11 Instrucciones de Reconstitución, Dilución y Administración

IXIFI está previsto para la administración en conformidad con la guía y supervisión de un proveedor de atención médica. El polvo liofilizado suministrado debe ser reconstituido y diluido antes de su administración. Un profesional médico capacitado debe preparar y administrar la solución de perfusión reconstituida con el uso de una técnica aséptica mediante el siguiente procedimiento:

1. Calcule la dosis, el volumen total necesario de la solución reconstituida de IXIFI y la cantidad de viales de IXIFI necesarios. Puede ser necesario más de un vial para completar una dosis.
2. Reconstituya cada vial de 100 mg de IXIFI con 10 mL de Agua para Inyección Estéril, para obtener una concentración de 10 mg/mL con una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 o menor como se indica a continuación:
 - Retire la tapa levadiza del vial y limpie la parte superior con un hisopo de algodón con alcohol.
 - Inserte la aguja de la jeringa por el centro del tapón de caucho y dirija la corriente de agua para inyección estéril, a la pared de vidrio del vial. Rote suavemente la solución haciendo girar el vial para disolver el polvo liofilizado, que tiene un aspecto similar a una pasta. Evite la agitación prolongada o vigorosa. NO AGITAR. Se puede formar espuma en la solución durante la reconstitución.

- Deje que la solución preparada repose durante 5 minutos. Inspeccione de manera visual la solución reconstituida en busca de material particulado y decoloración. La solución reconstituida debe ser de incolora a amarillo o marrón claro y opalescente; la solución puede desarrollar algunas partículas traslúcidas debido a que infliximab-qbtX es una proteína. No se debe administrar si el polvo liofilizado no se ha disuelto por completo o si hay partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas. No almacene la solución de IXIFI reconstituida sin usar.
3. Diluya el volumen total de la solución reconstituida de IXIFI hasta completar 250 mL* con cloruro de sodio estéril al 0,9% para Inyección (no diluya con otro diluyente) de la siguiente manera:
- Retire un volumen del frasco o bolsa de 250 mL de cloruro de sodio al 0,9% para Inyección, igual al volumen total de IXIFI reconstituido necesario para una dosis. Añada lentamente el volumen de la solución total de IXIFI reconstituida del vial al frasco o bolsa de perfusión de 250 mL.
 - Deseche cualquier porción sin utilizar de la solución reconstituida de IXIFI restante en el(los) vial(es).
 - Invierta la bolsa suavemente para mezclar la solución. La concentración de perfusión resultante debe oscilar entre 0,4 mg/mL (concentración mínima recomendada) y 4 mg/mL (concentración máxima recomendada) de infliximab-qbtX.
- *Para volúmenes mayores a 250 mL, use una bolsa de perfusión más grande (p. ej., 500 mL) o varias bolsas de perfusión de 250 mL para asegurar que la concentración de la solución de perfusión no supere los 4 mg/mL.
4. La perfusión de IXIFI debe comenzar en el plazo de 3 horas después de la reconstitución y dilución. Se debe administrar la perfusión por vía intravenosa durante al menos 2 horas con un equipo para perfusión con un filtro en línea, estéril, apirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 1,2 µm o menos).
5. Dado que los viales no contienen preservantes antibacterianos, deseche cualquier porción no utilizada de la solución de perfusión (no almacene para su reutilización).

No se han realizado estudios de compatibilidad física ni bioquímica para evaluar la administración simultánea de IXIFI con otros agentes. No se debe perfundir IXIFI de manera concomitante en la misma vía intravenosa con otros agentes.

7. CONTRAINDICACIONES

El uso de IXIFI en dosis >5 mg/kg está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa [*consulte Advertencias y Precauciones (8.5) y Reacciones Adversas (9.1)*].

IXIFI está contraindicado en pacientes con una reacción severa de hipersensibilidad previa a los productos con infliximab, o a cualquiera de los excipientes de IXIFI, o a proteínas murinas (las reacciones de hipersensibilidad severas incluyen anafilaxia, hipotensión y enfermedad del Suero) [*consulte Advertencias y Precauciones (8.7) y Reacciones Adversas (9.1)*].

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Infecciones Serias

Los pacientes tratados con productos con infliximab tienen un riesgo mayor de desarrollar infecciones serias en varios sistemas orgánicos y lugares, que pueden derivar en hospitalización o muerte.

Se han informado infecciones oportunistas causadas por organismos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales o parasitarios, incluidas aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, criptococosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis, salmonelosis y tuberculosis en pacientes tratados con bloqueadores del TNF. Los pacientes con frecuencia presentan enfermedades diseminadas más que localizadas.

No se debe iniciar el tratamiento con IXIFI en pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas de importancia clínica. Los pacientes de más de 65 años, los pacientes con afecciones comórbidas y/o los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes, tales como corticosteroides o metotrexato pueden tener un riesgo mayor de infección. Los riesgos y beneficios del tratamiento deben tomarse en consideración antes de iniciar el tratamiento en los siguientes grupos de pacientes:

- con infecciones crónicas o recurrentes;
- que han sido expuestos a tuberculosis;
- con antecedentes de infecciones oportunistas;
- que han vivido en zonas de tuberculosis endémicas o micosis endémicas, tales como la histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, o que hayan viajado a estas zonas; o
- con afecciones subyacentes que podrían predisponerlos a una infección.

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. También se presentaron casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con productos con infliximab durante el tratamiento para la tuberculosis latente.

Antes de iniciar el tratamiento con infliximab, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección 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 los 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 inactiva ("latente"), 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 la 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. Asimismo la tuberculosis se debe considerar seriamente en pacientes que desarrollen una nueva infección durante el tratamiento con infliximab, 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 de tuberculosis latente también pueden arrojar resultados falsos negativos durante el tratamiento con infliximab.

Se ha demostrado que el tratamiento contra la infección latente por tuberculosis antes del tratamiento con bloqueadores del TNF reduce el riesgo de reactivación de la tuberculosis durante la terapia. Una induración de 5 mm o más con la prueba cutánea de tuberculina se debe considerar como un resultado positivo de la prueba cuando se evalúa la necesidad del tratamiento contra la tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento con IXIFI, incluso para los pacientes que se hayan vacunado previamente con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

Se debe considerar también el tratamiento antituberculoso antes de comenzar la administración de IXIFI en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa, para los que no se puede confirmar un plan de tratamiento adecuado, y para los pacientes con resultado negativo de la prueba de tuberculosis latente, pero que sí presentan factores de riesgo de infección por tuberculosis. Se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis como ayuda para decidir si es apropiado comenzar el tratamiento contra la tuberculosis en un paciente individual.

Se debe tener muy en cuenta la tuberculosis en pacientes que desarrollan una nueva infección durante el tratamiento con IXIFI, especialmente en pacientes que han viajado hace tiempo o recientemente a países con una alta prevalencia de tuberculosis, o en quienes hayan tenido contacto con una persona con tuberculosis activa.

Monitoreo

Se debe monitorear minuciosamente el desarrollo de signos y síntomas de infección en los pacientes durante y después del tratamiento con IXIFI, incluido el desarrollo de tuberculosis en pacientes con resultados negativos de infección latente por

tuberculosis antes de iniciar el tratamiento. Las pruebas de infección latente por tuberculosis también pueden ser resultados falsos negativos durante el tratamiento con IXIFI.

Se debe interrumpir el tratamiento con IXIFI si el paciente desarrolla una infección severa o sepsis. Se debe monitorear minuciosamente a los pacientes que desarrollen una nueva infección durante el tratamiento con IXIFI y someterlos a estudios de diagnóstico rápido y completo para pacientes inmunocomprometidos, y se debe iniciar un tratamiento antimicrobiano adecuado.

Infecciones Fúngicas Invasivas

Se debe sospechar una infección fúngica invasiva en pacientes que residen en regiones donde las micosis son endémicas o que viajan a estas regiones si los pacientes desarrollan una enfermedad sistémica seria. Se debe considerar un tratamiento antifúngico empírico adecuado mientras se realizan estudios diagnósticos. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para histoplasmosis pueden dar resultados negativos en algunos pacientes con una infección activa. Cuando sea viable, la decisión de administrar un tratamiento antifúngico empírico en estos pacientes se debe tomar con el asesoramiento de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas y se debe tener en cuenta tanto el riesgo de presentar infección fúngica severa y el riesgo del tratamiento antifúngico.

8.2 Neoplasias Malignas

Se han informado neoplasias malignas, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con bloqueadores del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años), incluidos los productos con infliximab. Aproximadamente la mitad de estos casos fueron linfomas, incluido el linfoma de Hodgkin y el no hodgkiniano. Los otros casos representaban una variedad de neoplasias malignas, incluidas neoplasias malignas raras asociadas por lo general con la inmunosupresión y neoplasias malignas que no son usuales en niños y adolescentes. Las neoplasias ocurrieron después de una mediana de 30 meses (rango de 1 a 84 meses) luego de la primera dosis del tratamiento con bloqueadores del TNF. La mayoría de los pacientes recibían inmunosupresores concomitantes. Estos casos se informaron en el marco de la poscomercialización y derivan de diversas fuentes, incluidos los registros e informes espontáneos posterior a la comercialización.

Linfomas

En las partes controladas de los ensayos clínicos de todos los bloqueadores del TNF, se han observado más casos de linfoma entre los pacientes que reciben un bloqueador del TNF en comparación con los pacientes de control. En las partes controladas y abiertas de los ensayos clínicos con infliximab, 5 de 5707 pacientes tratados con infliximab desarrollaron linfomas (mediana de la duración del seguimiento de 1,0 años) frente a 0 linfomas en 1600 pacientes de control (mediana de la duración del seguimiento de 0,4 años). En pacientes con AR, se observaron 2 linfomas para una tasa de 0,08 casos por cada 100 años-paciente de seguimiento, lo cual es aproximadamente tres veces más alto que lo esperado en la población general. En la población combinada de ensayos clínicos sobre la AR, EC, APs, EA, CU y Ps, se observaron 5 linfomas para una tasa de 0,10 casos por cada 100 años-paciente de seguimiento, lo cual es aproximadamente cuatro veces más alto que lo esperado en la población general. Es posible que los pacientes con EC, AR o Ps, particularmente en pacientes con enfermedad muy activa y/o exposición crónica a tratamientos inmunosupresores, presenten un riesgo mayor (hasta varias veces mayor) que la población general de desarrollar linfoma, incluso sin bloqueadores del TNF. Se han informado casos de leucemia aguda y crónica con la administración de bloqueadores del TNF posterior a la comercialización, en AR y otras enfermedades. Incluso en ausencia de tratamiento con bloqueadores del TNF, los pacientes con AR pueden tener un mayor riesgo (aproximadamente el doble) que la población general, de desarrollar leucemia.

Linfoma Hepatoesplénico de Células T (HSTCL, por sus siglas en inglés)

Se han informado casos post-comercialización de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), un tipo raro de linfoma de células T, en pacientes tratados con bloqueadores del TNF, incluidos los productos con infliximab. Estos casos han tenido un curso de la enfermedad muy agresivo con resultados mortales. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con los inmunosupresores azatioprina o 6-mercaptopurina de manera concomitante con un bloqueador del TNF en el momento del diagnóstico o antes de éste. La mayoría de los casos informados se produjeron en pacientes con EC o CU y la mayoría fueron en varones adolescentes y adultos jóvenes. Es incierto si la aparición de HSTCL está relacionada con los bloqueadores del TNF o con la combinación de bloqueadores del TNF con estos otros inmunosupresores. Al tratar a los pacientes, la consideración de si se debe administrar IXIFI solo o en combinación con otros inmunosupresores, tales como azatioprina o 6-mercaptopurina, se debe tener en cuenta que existe la posibilidad de un riesgo mayor de padecer HSTCL con el tratamiento combinado en comparación con un aumento del riesgo observado de reacciones de inmunogenicidad e hipersensibilidad con

la monoterapia con el producto con infliximab según los datos de los ensayos clínicos de estudios con infliximab [*consulte Advertencias y Precauciones (8.7) y Reacciones Adversas (9.1)*].

Cáncer de Piel

Se ha informado melanomas y carcinomas de células de Merkel en pacientes tratados con tratamientos bloqueadores del TNF, incluidos productos con infliximab [*consulte Reacciones Adversas (9.3)*]. Se recomiendan exámenes periódicos de piel en todos los pacientes, en especial en aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

Cáncer de Cuello Uterino

En un estudio poblacional de cohortes retrospectivo con datos obtenidos de los registros de salud nacionales de Suecia, se observó que la incidencia de cáncer de cuello uterino invasivo en mujeres con AR tratadas con infliximab tuvo un aumento de entre 2 y 3 veces en comparación con pacientes no tratadas previamente con medicamentos biológicos o la población general, específicamente las personas mayores de 60 años. No se puede excluir una relación causal entre los productos con infliximab y el cáncer de cuello uterino. Se deben continuar realizando pruebas de detección periódicas en mujeres tratadas con IXIFI [*consulte Reacciones Adversas (9.3)*].

Otras Neoplasias Malignas

En las partes controladas de los ensayos clínicos de algunos bloqueadores del TNF, incluidos los productos con infliximab, se han observado más neoplasias (sin incluir linfomas ni cáncer de piel no melanoma (CPNM) en pacientes que recibían dichos bloqueadores del TNF, en comparación con los pacientes de control. Durante las partes controladas de los ensayos con infliximab en pacientes con AR, EC, APs, EA, CU y Ps, de moderada a severamente activas, hubo 14 pacientes de 4019 tratados con infliximab con diagnóstico de neoplasias malignas (sin incluir linfomas ni CPNM) frente a 1 entre 1597 pacientes de control (a una tasa de 0,52/100 años-paciente entre los pacientes tratados con infliximab, frente a una tasa de 0,11/100 años-paciente entre los pacientes de control), con una mediana de duración de seguimiento de 0,5 años para los pacientes tratados con infliximab y de 0,4 años para los pacientes de control. De estos, las neoplasias malignas más comunes fueron las de seno, colorrectales y melanoma. La tasa de neoplasias malignas entre los pacientes tratados con infliximab fue similar a la esperada en la población general, mientras que la tasa en los pacientes de control fue menor que la esperada.

En un ensayo clínico que exploró la administración de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a severa, se informaron más neoplasias malignas, la mayoría de origen en pulmón o en cabeza y cuello, se desarrollaron en pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes de control. Todos los pacientes presentaron antecedentes de tabaquismo compulsivo [*consulte Reacciones Adversas (9.1)*]. Los prescriptores deben tener precaución al considerar la administración de IXIFI en pacientes con EPOC de moderada a severa.

Se debe monitorear a los pacientes con Ps para detectar casos de cáncer de piel no melanoma (CPNM), particularmente los pacientes que previamente se han sometido a un tratamiento de fototerapia prolongado. En la porción de mantenimiento de los ensayos clínicos con infliximab, los CPNM fueron más comunes en los pacientes con fototerapia previa [*consulte Reacciones Adversas (9.1)*].

Se desconoce el posible rol de los bloqueadores del TNF en el desarrollo de las neoplasias [*consulte Reacciones Adversas (9.1)*]. Las tasas de los ensayos clínicos con infliximab no pueden compararse con las tasas de los ensayos clínicos con otros bloqueadores del TNF y es posible que no puedan predecir las tasas observadas en una población de pacientes más amplia. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con IXIFI en pacientes con antecedentes de neoplasia maligna o al continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan neoplasia maligna mientras reciben IXIFI.

8.3 Reactivación del Virus de la Hepatitis B

El uso de bloqueadores del TNF, incluidos los productos con infliximab, se relacionó con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos del virus. En algunos casos, la reactivación del VHB en conjunto con el tratamiento con bloqueadores del TNF ha sido mortal. La mayoría de estos informes surgieron por pacientes que recibían concomitantemente otros medicamentos que inhiben el sistema inmunitario, que puede también contribuir a la reactivación del VHB. Se debe realizar una prueba a los pacientes para detectar infección por el VHB antes de iniciar un tratamiento con bloqueadores del TNF, incluido IXIFI. En los pacientes con resultado positivo en antígeno de superficie de la hepatitis B, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. No se dispone de datos adecuados sobre la seguridad ni la eficacia del tratamiento antiviral de los pacientes portadores del VHB en conjunto con el tratamiento con bloqueadores del TNF para prevenir la reactivación del VHB. Se debe monitorear de cerca a los portadores del VHB que

requieran tratamiento con bloqueadores del TNF para detectar la presencia de signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante el tratamiento y durante varios meses después de la finalización del tratamiento. En pacientes con reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con bloqueadores del TNF y se debe iniciar un tratamiento antiviral con el tratamiento de apoyo correspondiente. Se desconoce la seguridad de la reanudación del tratamiento con bloqueadores del TNF después de que se controla la reactivación del VHB. Por lo tanto, los prescriptores deben tener precaución al considerar la reanudación del tratamiento con bloqueadores del TNF en estos casos y deben monitorear minuciosamente a los pacientes.

8.4 Hepatotoxicidad

Se han informado reacciones hepáticas severas, incluida insuficiencia hepática aguda, ictericia, hepatitis y colestasis en los datos posterior a la comercialización en pacientes que reciben productos con infliximab. Se diagnosticó hepatitis autoinmunitaria en algunos de estos casos. Se presentaron reacciones hepáticas severas entre 2 semanas y más de 1 año después de haber iniciado la administración de los productos con infliximab; no se observaron aumentos en los niveles de aminotransferasa antes del descubrimiento de la lesión hepática en muchos de estos casos. Algunos de estos casos fueron mortales o requirieron un trasplante de hígado. Se debe evaluar a los pacientes con síntomas o signos de disfunción hepática para hallar evidencias de lesión hepática. Si se desarrolla ictericia y/o se producen aumentos pronunciados de las enzimas hepáticas (p. ej., ≥ 5 veces el límite superior de lo normal) se debe interrumpir el tratamiento con IXIFI y se debe realizar una investigación exhaustiva de la alteración. En ensayos clínicos, se han observado aumentos leves o moderados de ALT y AST en los pacientes que recibieron productos con infliximab, sin progresión a lesión hepática severa [*consulte Reacciones Adversas (9.1)*].

8.5 Insuficiencia Cardíaca

El uso de IXIFI en dosis >5 mg/kg está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa. Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo evaluó la administración de infliximab (5 mg/kg o 10 mg/kg en las Semanas 0, 2 y 6) en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa (New York Heart Association [NYHA], Clase Funcional III/IV). En comparación con pacientes que recibieron placebo, hubo un índice de mortalidad más alto y un riesgo más alto de hospitalización en la Semana 28 debido a la insuficiencia cardíaca en pacientes que recibieron la dosis de infliximab de 10 mg/kg e índices más altos de eventos adversos cardiovasculares en pacientes que recibieron dosis de infliximab de 5 mg/kg y 10 mg/kg.

Se han realizado informes posterior a la comercialización acerca de nuevas apariciones y el agravamiento de la insuficiencia cardíaca con y sin factores desencadenantes identificables (p. ej., enfermedad cardiovascular preexistente) en pacientes tratados con productos con infliximab. Algunos de estos pacientes eran menores de 50 años.

Si se toma la decisión de administrar IXIFI (≤ 5 mg/kg) en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o severa o de administrar IXIFI (cualquier dosis aprobada) en pacientes con insuficiencia cardíaca leve, se los debe monitorear minuciosamente durante el tratamiento y se debe interrumpir la administración de IXIFI si surgiesen síntomas nuevos o si se agrava la insuficiencia cardíaca [*consulte Contraindicaciones (7) y Reacciones Adversas (9.1)*].

8.6 Reacciones Hematológicas

Se informaron casos de leucemia, neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia, algunos con desenlaces mortales en pacientes a los que se les administró productos con infliximab. No se ha esclarecido la relación causal con el tratamiento con productos de infliximab. Si bien no se ha identificado ningún grupo de alto riesgo, se debe tener precaución en el caso de los pacientes en tratamiento con IXIFI y que tienen o han tenido antecedentes de alteraciones hematológicas significativas. Se debe indicar a todos los pacientes que busquen asistencia médica inmediata si desarrollan signos y síntomas indicadores de discrasias sanguíneas o infección (p. ej., fiebre persistente) mientras reciben tratamiento con IXIFI. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con IXIFI en pacientes que desarrollan alteraciones hematológicas significativas.

8.7 Hipersensibilidad

Los productos con infliximab se asociaron a reacciones de hipersensibilidad que varían en el tiempo de aparición y que, en algunos casos, requieren hospitalización. La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad (incluidos anafilaxia, urticaria, disnea y/o hipotensión) ocurrieron durante la perfusión o en el plazo de 2 horas después de la perfusión de los productos con infliximab.

Sin embargo, en algunos casos se han observado reacciones similares a la enfermedad del suero en pacientes luego del tratamiento inicial con productos con infliximab (es decir, tan pronto como después de la segunda dosis), y cuando se reanudó el tratamiento con productos con infliximab luego de un período prolongado sin tratamiento. Los síntomas relacionados con estas reacciones incluyen fiebre, erupción, dolor de cabeza, dolor de garganta, dolor muscular, poliartralgia, edema facial y de la mano y/o disfagia. Estas reacciones se asociaron con un aumento notorio de los anticuerpos frente a los productos con infliximab, la pérdida de concentraciones séricas detectables de productos con infliximab y la posible pérdida de la eficacia del producto biológico.

Se debe interrumpir el tratamiento con IXIFI si se producen reacciones severas de hipersensibilidad. Se debe disponer de medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad (p. ej., acetaminofeno, antihistamínicos, corticosteroides y/o epinefrina) para la administración inmediata en caso de que se produzca una reacción [consulte Dosis y Administración [6.10] y Reacciones Adversas (9.1)].

En los ensayos clínicos de AR, EC y Ps, la readministración de infliximab luego de un período sin tratamiento produjo una incidencia mayor de reacciones a la perfusión con respecto al tratamiento de mantenimiento periódico [consulte Reacciones Adversas (9.1)]. En general, se debe considerar cuidadosamente el riesgo-beneficio de reanudar la administración de IXIFI después de un período sin tratamiento, especialmente como régimen de reinducción administrado en las semanas 0, 2 y 6. En el caso de que se interrumpa el tratamiento de mantenimiento con IXIFI contra la Ps, se debe reiniciar el tratamiento con IXIFI como una dosis única seguido por tratamiento de mantenimiento.

8.8 Reacciones Cardiovasculares y Cerebrovasculares durante la Perfusión y después

Se han informado accidentes cerebrovasculares serios, isquemia/infarto de miocardio (algunos mortales), hipotensión, hipertensión y arritmias durante el inicio de la perfusión del producto con infliximab y en el plazo de 24 horas después de esta. Se han informado casos de pérdida transitoria de la visión durante la perfusión del producto con infliximab o en el plazo de 2 horas después de esta. Se debe monitorear a los pacientes durante la perfusión y, si se presentan reacciones serias, se debe interrumpir la perfusión. El manejo terapéutico adicional de reacciones debe regirse por los signos y síntomas [consulte Reacciones Adversas [9]].

8.9 Reacciones Neurológicas

Los agentes que inhiben el TNF se han asociado con la manifestación de vasculitis sistémica del SNC, convulsiones y la aparición o la exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluidas la esclerosis múltiple y la neuritis óptica, y de trastornos desmielinizantes periféricos, incluido el síndrome de Guillain-Barré. Los prescriptores deben tener precaución al considerar la administración de IXIFI en pacientes con estos trastornos neurológicos y deben considerar la interrupción de IXIFI si se desarrollan estos trastornos.

8.10 Administración Concurrente con Otros Productos Biológicos

Se han observado infecciones serias y neutropenia en estudios clínicos con la administración concurrente de anakinra y otro bloqueador del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido, en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con la administración concurrente del tratamiento con etanercept y anakinra, la administración concurrente de anakinra con otros bloqueadores del TNF puede dar como resultado toxicidades similares. Por lo tanto, no se recomienda la administración concurrente de IXIFI con anakinra.

En estudios clínicos, se ha asociado la administración concurrente de bloqueadores del TNF y abatacept con un riesgo mayor de infecciones, incluidas las infecciones serias, en comparación con bloqueadores del TNF solos, sin un aumento del beneficio clínico. Por lo tanto, no se recomienda la administración concurrente de IXIFI con abatacept [consulte Interacciones Medicamentosas (10.1)].

Existe información insuficiente acerca de la administración concurrente de productos con infliximab con otros productos biológicos administrados para tratar las mismas afecciones que IXIFI. No se recomienda la administración concurrente de IXIFI con estos productos biológicos debido a la posibilidad de un aumento del riesgo de infección [consulte Interacciones Medicamentosas (10.1)].

8.11 Cambio entre Medicamentos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) Biológicos

Se debe tener cuidado al cambiar de un producto biológico a otro, ya que la superposición de actividad biológica puede aumentar aún más el riesgo de infección.

8.12 Autoinmunidad

El tratamiento con productos con infliximab puede provocar la formación de autoanticuerpos y el desarrollo de un síndrome similar al lupus. Si después del tratamiento con IXIFI un paciente desarrolla síntomas que indiquen un síndrome similar al lupus, se debe interrumpir el tratamiento [*consulte Reacciones Adversas (9.1)*].

8.13 Vacunación y Administración de Vacunas de Microorganismos Vivos Atenuados/Agentes Terapéuticos Infecciosos

Vacunación

Antes de iniciar la administración de IXIFI en pacientes pediátricos y adultos, se deben actualizar las vacunaciones de acuerdo con los lineamientos de vacunación actuales.

Vacunas de Microorganismos Vivos Atenuados y Agentes Terapéuticos Infecciosos

En el caso de los pacientes que recibieron bloqueadores del TNF, se dispone de datos limitados sobre la respuesta a la aplicación de vacunas de microorganismos vivos atenuados o sobre la transmisión secundaria de infecciones por medio de vacunas de microbios vivos atenuados. El uso de vacunas de microbios vivos atenuados puede provocar infecciones clínicas, incluidas infecciones diseminadas. No se recomienda la administración concurrente de vacunas de microbios vivos atenuados con IXIFI.

Se ha informado un desenlace mortal debido a la infección diseminada de BCG en un lactante que recibió una vacuna contra la BCG después de la exposición a productos con infliximab en el útero. Se sabe que los productos con infliximab cruzan la placenta y se han detectado hasta 6 meses después del nacimiento. Se recomienda un periodo de espera de al menos 6 meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microbios vivos atenuados a lactantes expuestos a productos con infliximab en el útero.

Otros usos de agentes infecciosos terapéuticos, como bacterias vivas atenuadas (p. ej., instilación vesical con BCG para el tratamiento del cáncer) podrían provocar infecciones clínicas, incluidas las infecciones diseminadas. Se recomienda no administrar agentes terapéuticos infecciosos de manera concurrente con IXIFI.

9. REACCIONES ADVERSAS

9.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diferentes, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con los índices obtenidos en los ensayos clínicos de otro medicamento y quizá no reflejen los índices observados en la práctica.

Reacciones Adversas en Adultos

Los datos descritos en el presente reflejan la exposición a infliximab en 4779 pacientes adultos (1304 pacientes con AR, 1106 pacientes con la EC, 202 con EA, 293 con AP, 484 con CU, 1373 con Ps y 17 pacientes con otras afecciones), incluidos 2625 pacientes expuestos durante más de 30 semanas y 374 expuestos durante más de 1 año. [*Para obtener información acerca de las reacciones adversas en pacientes pediátricos, consulte Reacciones Adversas (9.1)*]. Una de las razones más comunes para interrumpir el tratamiento fueron las reacciones relacionadas con la perfusión (p. ej., disnea, rubefacción, dolor de cabeza y erupción).

Reacciones Relacionadas con la Perfusión

Reacciones Adversas Durante o Poco Después de la Perfusión

Una reacción relacionada con la perfusión se definió en estudios clínicos como cualquier evento adverso que ocurre durante una perfusión o en el plazo de 1 hora después de una perfusión. En todos los estudios clínicos, aproximadamente el 20% de los pacientes tratados con infliximab presentaron una reacción a la perfusión en comparación con el 10% de los pacientes

tratados con placebo. De los pacientes tratados con infliximab que presentaron una reacción a la perfusión durante el período de inducción, el 27% presentó una reacción a la perfusión durante el período de mantenimiento. De los pacientes que no presentaron una reacción a la perfusión durante el período de inducción, el 9% presentó una reacción a la perfusión durante el período de mantenimiento.

Entre todas las perfusiones de infliximab, el 3% estuvo acompañado por síntomas no especificados, tales como fiebre o escalofríos; el 1% estuvo acompañado por reacciones cardiopulmonares (principalmente dolor torácico, hipotensión, hipertensión o disnea) y <1% estuvo acompañado por prurito, urticaria o los síntomas combinados de prurito/urticaria y reacciones cardiopulmonares. Las reacciones serias a la perfusión se produjeron en <1% de los pacientes e incluyeron anafilaxia, convulsiones, erupción eritematosa e hipotensión. Aproximadamente el 3% de los pacientes suspendió el tratamiento con infliximab debido a reacciones a la perfusión, y todos los pacientes se recuperaron con el tratamiento y/o la interrumpieron el tratamiento con la perfusión. Después de la perfusión inicial, las perfusiones de infliximab no se relacionaron con una incidencia mayor de reacciones. Las tasas de reacción a la perfusión permanecieron estables en la Ps durante 1 año en el Estudio I de Ps. En el Estudio II de psoriasis, las tasas fueron variables con el tiempo y algo mayores después de la perfusión final que después de la perfusión inicial. En los 3 estudios de Ps, el porcentaje de perfusiones totales que produjeron reacciones a la perfusión (es decir, un evento adverso que ocurrió en el plazo de 1 hora) fue del 7% en el grupo de 3 mg/kg, 4% en el grupo de 5 mg/kg y 1% en el grupo de placebo.

Los pacientes que presentaron resultados positivos de anticuerpos frente a infliximab tuvieron mayores posibilidades (aproximadamente entre dos y tres veces) de presentar una reacción a la perfusión que los que tuvieron resultados negativos. La administración de agentes inmunosupresores concomitantes aparentemente redujo la frecuencia tanto de anticuerpos frente a infliximab como de reacciones a la perfusión [*consulte Reacciones Adversas (9.2) e Interacciones Medicamentosas (10.3)*].

Reacciones a la Perfusión después de la Re-administración

En un ensayo clínico en pacientes con Ps de moderada a severa diseñado para evaluar la eficacia del tratamiento de mantenimiento a largo plazo frente a la repetición del tratamiento con un régimen de inducción de infliximab después del empeoramiento de la enfermedad, el 4% (8/219) de los pacientes del grupo sometido a la repetición del tratamiento de inducción presentó una reacción seria a la perfusión frente a <1% (1/222) en el grupo con un tratamiento de mantenimiento. Los pacientes incluidos en este ensayo no recibieron ningún tratamiento inmunosupresor concomitante. En este estudio, la mayoría de las reacciones serias a la perfusión se produjeron durante la segunda perfusión en la Semana 2. Los síntomas incluyeron, entre otros, disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, se interrumpió el tratamiento con infliximab y/o se aplicó otro tratamiento con plena resolución de signos y síntomas.

Reacciones Retardadas/Reacciones Posteriores a la Re-administración

En estudios sobre la Ps, aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con infliximab presentaron una posible reacción de hipersensibilidad retardada, en general informada como enfermedad del suero o una combinación de artralgia y/o mialgia con fiebre y/o erupción. Generalmente, estas reacciones se presentaron en el plazo de 2 semanas posteriores a la repetición de la perfusión.

Infecciones

En los estudios clínicos con infliximab, se informaron infecciones tratadas en el 36% de los pacientes tratados con infliximab (promedio de 51 semanas de seguimiento) y en un 25% de los pacientes tratados con placebo (promedio de 37 semanas de seguimiento). Las infecciones informadas con mayor frecuencia fueron infecciones del tracto respiratorio (incluidas sinusitis, faringitis y bronquitis) e infecciones del tracto urinario. Entre los pacientes tratados con infliximab, las infecciones serias incluyeron: neumonía, celulitis, abscesos, úlceras de la piel, sepsis e infección bacteriana. En los ensayos clínicos, se informaron 7 infecciones oportunistas; 2 casos de coccidioidomicosis (1 caso fue mortal), 2 casos de histoplasmosis (1 fue mortal), 1 caso de neumocistosis, 1 caso de nocardiosis y 1 caso de citomegalovirus. Se informó sobre tuberculosis (TB) en 14 pacientes; 4 de ellos fallecieron debido a la tuberculosis miliar. También se informaron otros casos de TB posterior a la comercialización, incluida TB diseminada. La mayoría de estos casos de TB se produjo en el plazo de los 2 primeros meses después del inicio del tratamiento con infliximab y puede que reflejen el recrudecimiento de la enfermedad latente [*consulte Advertencias y Precauciones (8.1)*]. En los estudios RA I y RA II controlados con placebo de 1 año, el 5,3% de los pacientes que recibieron infliximab cada 8 semanas con MTX desarrollaron infecciones serias en comparación con el 3,4% de los pacientes con placebo 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 el 0,0% en el grupo con placebo, respectivamente. En un estudio controlado con placebo más corto (22 semanas) con 1082 pacientes con AR aleatorizados para recibir placebo, perfusiones de infliximab de 3 mg/kg o de 10 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, seguidas de MTX cada 8 semanas, las infecciones serias fueron más

frecuentes en el grupo con 10 mg/kg de infliximab (5,3%) que en el grupo con 3 mg/kg o con placebo (1,7% en ambos). Durante el Estudio II sobre la enfermedad de Crohn de 54 semanas de duración, el 15% de los pacientes con EC fistulizante desarrolló un nuevo absceso relacionado con fistulas.

En los estudios clínicos con infliximab en pacientes con CU, se informaron infecciones tratadas con antimicrobianos en un 27% de los pacientes tratados con infliximab (promedio de 41 semanas de seguimiento) y en un 18% de los pacientes tratados con placebo (promedio de 32 semanas de seguimiento). Los tipos de infecciones, incluidas infecciones serias, informados en pacientes con CU fueron similares a los informados en otros estudios clínicos.

La aparición de una infección seria puede estar precedido por síntomas generales como fiebre, escalofríos, pérdida de peso y fatiga. Sin embargo, la mayoría de las infecciones serias también pueden estar precedidas por síntomas localizados en el lugar de la infección.

Autoanticuerpos/Síndrome similar al Lupus

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab en ensayos clínicos que tuvieron resultados negativos para los anticuerpos antinucleares (ANA, por sus siglas en inglés) en el período inicial desarrollaron un resultado positivo en ANA durante el ensayo en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Recientemente se detectaron anticuerpos anti-ADNs en casi una quinta parte de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 0% de los pacientes tratados con un placebo. Sin embargo, los informes de lupus y síndromes similares al lupus siguen siendo poco comunes.

Neoplasias malignas

En ensayos controlados, fueron más los pacientes tratados con infliximab que desarrollaron neoplasias que los pacientes tratados con placebo [*consulte Advertencias y Precauciones (8.2)*].

En un ensayo clínico controlado y aleatorizado que estudió el consumo de infliximab en pacientes con EPOC de moderada a severa que eran fumadores actuales o exfumadores, 157 pacientes adultos recibieron tratamiento con infliximab en dosis similares a las administradas en pacientes con AR y EC. De estos pacientes tratados con infliximab, 9 desarrollaron una neoplasia maligna, incluido 1 linfoma, lo que arroja una tasa de 7,67 casos por cada 100 años-paciente de seguimiento (mediana de la duración del seguimiento de 0,8 años; intervalo de confianza [IC] del 95% de 3,51 a 14,56). Se informó 1 caso de neoplasia maligna entre 77 pacientes de control, lo que arroja una tasa de 1,63 casos por cada 100 años-paciente de seguimiento (mediana de la duración del seguimiento de 0,8 años; IC del 95% de 0,04 a 9,10). La mayoría de las neoplasias se desarrollaron en el pulmón o en la cabeza y el cuello (*consulte Advertencias y Precauciones [8.2]*).

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

En un estudio aleatorizado y doble ciego que evaluaba infliximab en casos de insuficiencia cardíaca moderada o severa (NYHA, Clase III/IV; fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 35\%$), 150 pacientes aleatorizados recibieron tratamiento con 3 perfusiones de infliximab de 10 mg/kg, 5 mg/kg o placebo en las semanas 0, 2 y 6. Se observó una incidencia más alta de mortalidad y hospitalización debido al agravamiento de la insuficiencia cardíaca en los pacientes que recibieron la dosis de infliximab de 10 mg/kg. Pasado 1 año, 8 pacientes del grupo de 10 mg/kg de infliximab habían fallecido en comparación con 4 fallecidos en el grupo de 5 mg/kg de infliximab y de placebo, respectivamente. Hubo tendencias de aumento de disnea, hipotensión, angina y mareos tanto en el grupo de tratamiento con 10 mg/kg de infliximab como en el de tratamiento con 5 mg/kg frente al grupo tratado con placebo. No se han estudiado los productos con infliximab en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (NYHA, Clase I/II) [*consulte Contraindicaciones (7) y Advertencias y Precauciones (8.5)*].

Hepatotoxicidad

Se han informado casos de lesión hepática severa, incluida insuficiencia hepática aguda y hepatitis autoinmune, en pacientes en tratamiento con productos con infliximab [*consulte Advertencias y Precauciones (8.4)*]. Se ha producido la reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes que recibían bloqueadores del TNF, incluidos los productos con infliximab, que eran portadores crónicos de este virus [*consulte Advertencias y Precauciones (8.3)*].

En ensayos clínicos sobre la AR, la EC, la CU, la EA, la Ps y la AP, se observaron aumentos de las aminotransferasas (de la ALT con mayor frecuencia que la AST) en una mayor proporción de pacientes en tratamiento con infliximab que en los controles (Tabla 1), tanto cuando infliximab se administró como monoterapia como cuando se lo administró en combinación con otros agentes inmunosupresores. En general, los pacientes que desarrollaron aumentos de ALT y AST fueron asintomáticos

y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron con la continuación o interrupción del tratamiento con infliximab, o bien con la modificación de los medicamentos concomitantes.

Tabla 1. Proporción de Pacientes con Aumento de la ALT en Ensayos Clínicos en Adultos						
	Proporción de pacientes con aumento de la ALT					
	>1 a <3 × LSN		≥3 × LSN		≥5 × LSN	
	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Artritis reumatoide ^a	24%	34%	3%	4%	<1%	<1%
Enfermedad de Crohn ^b	34%	39%	4%	5%	0%	2%
Colitis ulcerativa ^c	12%	17%	1%	2%	<1%	<1%
Espondilitis anquilosante ^d	15%	51%	0%	10%	0%	4%
Artritis psoriásica ^e	16%	50%	0%	7%	0%	2%
Psoriasis en placa ^f	24%	49%	<1%	8%	0%	3%

^a Los pacientes del grupo con placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes del grupo con infliximab recibieron infliximab y metotrexato. La mediana de seguimiento fue de 58 semanas.

^b Los pacientes del grupo con placebo en los 2 ensayos de Fase 3 sobre la EC recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infliximab al inicio del estudio y recibieron placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes aleatorizados al grupo de mantenimiento con placebo y que luego se cruzaron a infliximab se incluyen en el grupo con infliximab en el análisis de ALT. La mediana de seguimiento fue de 54 semanas.

^c La mediana de seguimiento fue de 30 semanas. Específicamente, la mediana de la duración del seguimiento fue de 30 semanas para el placebo y de 31 semanas para infliximab.

^d La mediana de seguimiento fue de 24 semanas para el grupo con placebo y de 102 semanas para el grupo con infliximab.

^e La mediana de seguimiento fue de 39 semanas para el grupo con infliximab y de 18 semanas para el grupo con placebo.

^f Los valores de la ALT se obtienen en 2 estudios de Fase 3 sobre la Ps con una mediana de seguimiento de 50 semanas para infliximab y de 16 semanas para el placebo.

Reacciones Adversas en Estudios sobre Psoriasis

Durante la parte controlada con placebo en los 3 ensayos clínicos y hasta la Semana 16, la proporción de pacientes que presentó al menos 1 reacción adversa seria (RAS; definida como una reacción que lleva a la muerte, que es potencialmente mortal, que requiere hospitalización o que produce incapacidad/discapacidad persistente o significativa) fue del 0,5% en el grupo con 3 mg/kg de infliximab, del 1,9% en el grupo con placebo y del 1,6% en el grupo con 5 mg/kg de infliximab.

Entre los pacientes de los 2 estudios de Fase 3, el 12,4% que recibió 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas durante 1 año de tratamiento de mantenimiento presentó al menos 1 RAS en el Estudio I. En el Estudio II, el 4,1% y el 4,7% de los pacientes que recibieron 3 mg/kg y 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas, respectivamente durante 1 año de tratamiento de mantenimiento presentó al menos 1 RAS.

Se produjo una muerte debido a sepsis bacteriana 25 días después de la segunda perfusión de infliximab 5 mg/kg. Las infecciones serias incluyeron sepsis y abscesos. En el Estudio I, 2,7% de los pacientes que recibieron 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas durante 1 año de tratamiento de mantenimiento presentaron al menos 1 infección seria. En el Estudio II, 1,0% y 1,3% de los pacientes que recibieron infliximab 3 mg/kg y 5 mg/kg, respectivamente durante 1 año de tratamiento presentaron al menos 1 infección seria. La infección seria más común (que requirió hospitalización) fueron los abscesos (de piel, garganta y perirrectal) informado por 5 (0,7%) pacientes en el grupo de infliximab 5 mg/kg. Se informaron dos casos activos de tuberculosis 6 semanas y 34 semanas después del inicio del tratamiento con infliximab.

En la parte controlada con placebo de los estudios sobre la Ps, 7 de 1123 pacientes que recibieron infliximab en cualquier dosis recibieron un diagnóstico de al menos un CPNM en comparación con 0 de 334 pacientes que recibieron placebo.

En los estudios de Ps, 1% (15/1373) de los pacientes presentó enfermedad del suero o una combinación de artralgia y/o mialgia con fiebre, y/o erupción, por lo general durante el inicio del curso de tratamiento. De estos pacientes, 6 debieron hospitalizarse debido a fiebre, mialgia severa, artralgia, inflamación de las articulaciones e inmovilidad.

Otras Reacciones Adversas en Adultos

Existen datos de seguridad disponibles de 4779 pacientes adultos tratados con infliximab, incluidos 1304 con AR, 1106 con la EC, 484 con CU, 202 con EA, 293 con AP, 1373 con Ps y 17 con otras afecciones. [Para ver información sobre otras

reacciones adversas en pacientes pediátricos, consulte la sección Reacciones Adversas (9.1)]. Las reacciones adversas informadas en $\geq 5\%$ de todos los pacientes con AR que recibieron 4 o más perfusiones se muestran en la Tabla 2. Los tipos y las frecuencias de las reacciones adversas observadas fueron similares en los pacientes con AR, EA, AP, Ps y EC tratados con infliximab, a excepción del dolor abdominal, que ocurrió en el 26% de los pacientes con EC tratados con infliximab. En los estudios sobre la EC, hubo cantidades insuficientes y duración insuficiente del seguimiento de pacientes que nunca recibieron infliximab, como para proporcionar comparaciones significativas.

Tabla 2. Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 5\%$ de los Pacientes que Recibieron ≥ 4 Perfusiones de Infliximab para la AR		
	Placebo	Infliximab
	(n = 350)	(n = 1129)
Promedio de semanas de seguimiento	59 semanas	66 semanas
Infección del tracto respiratorio superior	25%	32%
Náuseas	20%	21%
Dolor de cabeza	14%	18%
Sinusitis	8%	14%
Diarrea	12%	12%
Dolor abdominal	8%	12%
Faringitis	8%	12%
Tos	8%	12%
Bronquitis	9%	10%
Erupción	5%	10%
Dispepsia	7%	10%
Fatiga	7%	9%
Infección del tracto urinario	6%	8%
Dolor	7%	8%
Artralgia	7%	8%
Prurito	2%	7%
Fiebre	4%	7%
Hipertensión	5%	7%
Moniliasis	3%	5%

Las reacciones adversas serias más comunes observadas en los ensayos clínicos de infliximab fueron las infecciones [consulte la sección Reacciones Adversas (9.1)]. Otras reacciones adversas serias con relevancia clínica en $\geq 0,2\%$ o reacciones adversas clínicamente significativas por sistema corporal fueron las siguientes:

- *Cuerpo en general*: reacción alérgica, edema.
- *Sangre*: pancitopenia.
- *Cardiovasculares*: hipotensión.
- *Gastrointestinales*: estreñimiento, obstrucción intestinal.
- *Sistema nervioso central y periférico*: mareos.
- *Frecuencia y ritmo cardíaco*: bradicardia.
- *Hepáticas y biliares*: hepatitis.
- *Metabólicas y nutricionales*: deshidratación.
- *Plaquetarias, hemorrágicas y de coagulación*: trombocitopenia.
- *Neoplasias*: linfoma.
- *Glóbulos rojos*: anemia, anemia hemolítica.
- *Mecanismo de resistencia*: celulitis, sepsis, enfermedad del suero, sarcoidosis.
- *Respiratorias*: infección de las vías respiratorias inferiores (incluida la neumonía), pleuresía, edema pulmonar.
- *Piel y anexos*: aumento de la sudoración.
- *Vasculares (extra-cardíacas)*: tromboflebitis.
- *Glóbulos blancos y sistema reticuloendotelial*: leucopenia, linfadenopatía.

Reacciones Adversas en Pacientes Pediátricos

Reacciones Adversas en Pacientes Pediátricos con Enfermedad de Crohn

Se notaron algunas diferencias en las reacciones adversas observadas en los pacientes pediátricos que recibieron infliximab en comparación con las observadas en adultos con EC. Estas diferencias se analizan en los siguientes párrafos.

Los siguientes eventos adversos se informaron con mayor frecuencia en 103 pacientes pediátricos aleatorizados con la EC a quienes se les administraron 5 mg/kg de infliximab durante 54 semanas que en 385 pacientes adultos con la EC sometidos a un régimen de tratamiento similar: anemia (11%), leucopenia (9%), rubefacción (9%), infección viral (8%), neutropenia (7%), fractura ósea (7%), infección bacteriana (6%) y reacción alérgica de las vías respiratorias (6%).

Se informaron infecciones en el 56% de los pacientes pediátricos aleatorizados en el Estudio sobre Crohn Pediátrico y en el 50% de los pacientes adultos en el Estudio sobre Crohn I. En el Estudio sobre Crohn Pediátrico, se informaron infecciones con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron perfusiones cada 8 semanas a diferencia de los que las recibieron cada 12 semanas (74% y 38%, respectivamente), mientras se informaron infecciones serias en 3 pacientes del grupo con tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y en 4 pacientes del grupo con dicho tratamiento cada 12 semanas. Las infecciones informadas con más frecuencia fueron la infección de las vías respiratorias superiores y faringitis, y la infección seria más frecuente fue el absceso. Se informó neumonía en 3 pacientes (2 del grupo con tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y 1 del de 12 semanas). Se informó herpes zóster en 2 pacientes en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas.

En el Estudio de Crohn Pediátrico, el 18% de los pacientes aleatorizados presentó 1 o más reacciones a la perfusión, sin una diferencia notable entre los grupos de tratamiento. De los 112 pacientes del Estudio sobre Crohn Pediátrico, no hubo reacciones serias a la perfusión y 2 pacientes presentaron reacciones anafilactoides no serias.

Se observaron aumentos de la ALT de hasta 3 veces el límite superior normal (LSN) en el 18% de los pacientes pediátricos en ensayos clínicos sobre la EC; el 4% presentó aumentos de la ALT de $\geq 3 \times \text{LSN}$ y el 1% presentó aumentos de $\geq 5 \times \text{LSN}$ (La mediana de seguimiento fue de 53 semanas).

Reacciones Adversas en Pacientes Pediátricos con Colitis Ulcerativa

En general, las reacciones adversas informadas en el ensayo sobre CU pediátrica y los estudios de CU en adultos (Estudio UC I y estudio UC II) fueron coherentes. En el ensayo de colitis ulcerativa pediátrica, las reacciones adversas más frecuentes fueron la infección de las vías respiratorias superiores, faringitis, dolor abdominal, fiebre y dolor de cabeza.

Se informaron infecciones en 31 (52%) de los 60 pacientes tratados en el ensayo de colitis ulcerativa pediátrica, 22 (37%) necesitaron tratamiento antimicrobiano por vía oral o parenteral. La proporción de pacientes con infecciones en el ensayo de colitis ulcerativa pediátrica fue similar a la del estudio de la EC pediátrica (Estudio de Crohn Pediátrico), pero mayor que la proporción en los estudios de CU en adultos (Estudio UC I y UC II). La incidencia general de las infecciones en el ensayo de CU pediátrica fue de 13/22 (59%) en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas. La infección de las vías respiratorias superiores (7/60 [12%]) y la faringitis (5/60 [8%]) fueron las infecciones del sistema respiratorio informadas con mayor frecuencia. Se informaron infecciones serias en el 12% (7/60) de los pacientes tratados.

Se observaron aumentos de ALT de hasta 3 veces el límite superior normal (LSN) en el 17% (10/60) de los pacientes pediátricos en el ensayo de colitis ulcerativa pediátrica; el 7% (4/60) presentó aumentos de ALT $\geq 3 \times \text{LSN}$ y el 2% (1/60) presentó aumentos $\geq 5 \times \text{LSN}$ (el seguimiento mediano fue de 49 semanas).

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

En el ensayo de colitis ulcerativa pediátrica, 45 pacientes se encontraban en el grupo de pacientes de 12 a 17 años y 15 en el grupo de 6 a 11 años. La cantidad de pacientes en cada subgrupo es muy pequeña para arrojar conclusiones definitivas sobre el efecto de la edad sobre los eventos de seguridad. Se observaron proporciones mayores de pacientes con eventos adversos serios (40% frente a 18%) y con interrupción del tratamiento debido a eventos adversos (40% frente a 16%) en el grupo etario menor que en el grupo etario mayor. Aunque la proporción de pacientes con infecciones también fue mayor en el grupo etario menor (60% frente a 49%), para las infecciones serias, las proporciones fueron similares en los dos grupos etarios (un 13% en el grupo de 6 a 11 años frente a un 11% en el grupo de 12 a 17 años). Las proporciones generales de reacciones adversas,

incluidas las reacciones a la perfusión, fueron similares entre los grupos etarios de 6 a 11 años y de 12 a 17 años (13%).

9.2 Inmunogenicidad

La incidencia observada de los anticuerpos anti-medicamento es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones relevantes de la incidencia de anticuerpos antimedicamento en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos antimedicamento de otros estudios, incluidos aquellos de infliximab o de otros productos con infliximab.

El tratamiento con productos con infliximab puede relacionarse con el desarrollo de anticuerpos frente a productos con infliximab. Originalmente, se utilizó un método de inmunoensayo enzimático (EIA, por sus siglas en inglés) para medir los anticuerpos anti-infliximab en estudios clínicos con infliximab. El método de EIA está sujeto a la interferencia de infliximab sérico, lo que posiblemente da como resultado una subestimación de la tasa de formación de anticuerpos del paciente. Posteriormente, se desarrolló y se validó un método independiente de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia tolerante al medicamento (ECLIA, por sus siglas en inglés) para la detección de anticuerpos frente a infliximab. Este método es 60 veces más sensible que el EIA original. Con el método ECLIA, todas las muestras clínicas pueden clasificarse como positivas o negativas para anticuerpos frente a infliximab sin la necesidad de la categoría no concluyente.

La incidencia de anticuerpos frente a infliximab se basó en el método EIA original en todos los estudios clínicos con infliximab, excepto en el estudio de fase 3 en pacientes pediátricos con CU donde se detectó la incidencia de anticuerpos frente a infliximab mediante los métodos EIA y ECLIA.

Inmunogenicidad en Pacientes Adultos

La incidencia de anticuerpos frente a infliximab en pacientes con AR y EC que reciben un régimen de inducción de 3 dosis seguido de una dosificación de mantenimiento fue de aproximadamente el 10%, según lo evaluado durante 1 a 2 años de tratamiento con infliximab. Se observó una incidencia mayor de anticuerpos frente a infliximab en pacientes con EC que recibían infliximab después de intervalos libres de medicamento de >16 semanas. En un estudio de APs en el que 191 pacientes recibieron 5 mg/kg con o sin MTX, se produjeron anticuerpos de infliximab en el 15% de los pacientes. La mayoría de los pacientes con anticuerpos positivos presentaron valores bajos. El desarrollo de anticuerpos fue menor entre los pacientes con AR y EC sometidos a tratamientos inmunosupresores, tales como 6-MP/AZA o MTX. Los pacientes con resultados positivos de anticuerpos tendían a presentar mayores tasas de depuración, menor eficacia y a experimentar una reacción a la perfusión en comparación con los pacientes con resultados negativos de anticuerpos (*consulte Reacciones Adversas [9.1]*). En el Estudio II sobre Ps, que incluyó ambas dosis de 5 mg/kg y 3 mg/kg, se observaron anticuerpos en el 36% de los pacientes tratados con 5 mg/kg cada 8 semanas durante 1 año y en el 51% de los pacientes tratados con 3 mg/kg cada 8 semanas durante 1 año.

En el Estudio III sobre la Ps, en el cual también se incluyeron ambas dosis de 5 mg/kg y 3 mg/kg, se observaron anticuerpos en el 20% de los pacientes tratados con una inducción de 5 mg/kg (semanas 0, 2 y 6) y en el 27% de los pacientes tratados con una inducción de 3 mg/kg. A pesar del aumento en la formación de anticuerpos, las tasas de reacción a la perfusión en los Estudios I y II en pacientes tratados con una inducción de 5 mg/kg seguida por un mantenimiento cada 8 semanas durante 1 año y en el Estudio III en pacientes tratados con una inducción de 5 mg/kg (de 14,1% a 23,0%) y las tasas de reacción sería a la perfusión (<1%) fueron similares a las observadas en otras poblaciones de estudio. Se desconoce la importancia clínica de la inmunogenicidad aumentada observada sobre la eficacia y las reacciones a la perfusión en pacientes con Ps en comparación con los pacientes con otras enfermedades tratadas con productos con infliximab a largo plazo.

Inmunogenicidad en Pacientes Pediátricos con Enfermedad de Crohn

En el Estudio sobre Crohn Pediátrico, en el que todos los pacientes recibieron dosis estables de 6-MP, AZA o MTX, sin incluir las muestras no concluyentes, 3 de 24 pacientes presentaron anticuerpos contra infliximab. Si bien a 105 pacientes se les realizó una prueba de anticuerpos contra infliximab, 81 pacientes se clasificaron como no concluyentes, ya que no fue posible clasificarlos como negativos debido a una interferencia del ensayo causada por la presencia de infliximab en la muestra.

Inmunogenicidad en Pacientes Pediátricos con Colitis Ulcerativa

En el ensayo pediátrico de CU, se evaluaron a 58 pacientes para detectar anticuerpos contra infliximab mediante el EIA así como el ECLIA tolerante al medicamento. Con el EIA, 4 de 58 pacientes (7%) presentaron anticuerpos contra infliximab. Con el ECLIA, 30 de 58 pacientes (52%) presentaron anticuerpos contra infliximab. La mayor incidencia de anticuerpos contra infliximab mediante el método de ECLIA se debió a una sensibilidad 60 veces mayor en comparación con el método del EIA. Mientras que los pacientes con resultados positivos en el EIA, en general, presentaron concentraciones mínimas indetectables

de infliximab, los pacientes con resultados positivos en el ECLIA podrían tener concentraciones mínimas detectables de infliximab, dado que el ensayo ECLIA es más sensible y tolerante a los medicamentos.

9.3 Experiencia Posterior a la comercialización

Se han identificado reacciones adversas, algunas con desenlaces mortales, durante la administración de productos de infliximab posterior a la aprobación en pacientes adultos y pediátricos. Debido a que la población que informa voluntariamente estas reacciones es de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al producto biológico.

Reacciones Adversas Posterior a la comercialización en Pacientes Adultos y Pediátricos

- Neutropenia [consulte la sección Advertencias y Precauciones (8.6)], agranulocitosis (incluidos los lactantes expuestos a productos de infliximab en el útero), púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica.
- Enfermedad pulmonar intersticial (incluidas la fibrosis pulmonar/neumonitis intersticial y la enfermedad de avance rápido).
- Derrame pericárdico, vasculitis sistémica y cutánea.
- Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatosis ampollar por IgA lineal (LABD, por sus siglas en inglés), pustulosis exantémica generalizada aguda (PEGA), psoriasis de comienzo reciente y empeoramiento de ésta (todos los subtipos, incluida la psoriasis pustulosa, principalmente palmoplantar), reacciones liquenoides.
- Trastornos desmielinizantes periféricos (tales como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal), mielitis transversa y neuropatías (también se han observado otras reacciones neurológicas) [consulte la sección Advertencias y Precauciones (8.9)]
- Insuficiencia hepática aguda, ictericia, hepatitis y colestasis [consulte la sección Advertencias y Precauciones (8.4)]
- Infecciones serias [consulte la sección Advertencias y Precauciones (8.1)], y brotes de infección posterior a la vacunación, incluida la tuberculosis bovina (infección por BCG diseminada) después de la vacunación en un lactante expuesto a productos de infliximab en el útero (consulte la sección Advertencias y Precauciones [8.13]).
- Neoplasias malignas, incluida la leucemia, el melanoma, el carcinoma de células de Merkel y el cáncer de cuello uterino [consulte la sección Advertencias y Precauciones (8.2)].
- Se han asociado casos de reacciones anafilácticas, incluidos el choque anafiláctico, el edema laríngeo/faríngeo y el broncoespasmo severo, y de convulsiones con la administración de productos de infliximab.
- Se ha informado pérdida temporal de la visión asociados con productos de infliximab durante la perfusión o en el plazo de 2 horas posterior a esta. También se han informado accidentes cerebrovasculares, isquemia/infarto de miocardio (algunos mortales) y arritmia en el plazo de 24 horas desde el comienzo de la perfusión (consulte la sección Advertencias y Precauciones [8.8]).

Neoplasma maligno y benigno: Reacciones adversas en informes posteriores a la comercialización (común >1/100, <1/10; poco común >1/1000, <1/100; raro <1/1000; muy raro <1/10,000):

- | | |
|--------------------------|--|
| • Raro | : Melanoma |
| • Muy raro | : Carcinoma de células de Merkel |
| • Frecuencia desconocida | : Carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas. |

Reacciones Adversas Serias Posterior a la comercialización en Pacientes Pediátricos

Se han informado las siguientes reacciones adversas serias en la experiencia posterior a la comercialización en pacientes pediátricos: infecciones (algunas mortales), incluidas las infecciones oportunistas y la tuberculosis, reacciones a la perfusión, reacciones de hipersensibilidad, neoplasias malignas, incluidos linfomas hepatoesplénicos de linfocitos T [consulte la sección Advertencias y Precauciones (8.2)], alteraciones transitorias de las enzimas hepáticas, síndromes similares al lupus y desarrollo de autoanticuerpos.

9.4 Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas

de reacciones adversas a través del sistema nacional de Farmacovigilancia. Puede informar al correo PER.AEReporting@pfizer.com, llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

10.1 Otros Productos Biológicos

No se recomienda la combinación de IXIFI con otros productos biológicos utilizados para tratar las mismas afecciones de IXIFI [*consulte Advertencias y Precauciones (8.10)*].

Se observó un mayor riesgo de infecciones serias en estudios clínicos sobre otros bloqueadores del TNF administrados en combinación con anakinra o abatacept sin beneficio clínico adicional. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con estas combinaciones con tratamiento con bloqueadores del TNF, también puede haber toxicidades similares con la combinación de anakinra o abatacept con otros bloqueadores del TNF. Por lo tanto, no se recomienda combinar IXIFI y anakinra o abatacept [*consulte la sección Advertencias y Precauciones (8.10)*].

Se debe evitar administrar tocilizumab de manera concomitante con DMARD biológicos tales como antagonistas del TNF, incluido IXIFI, debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y mayores riesgos de infección.

10.2 Metotrexato y Otros Medicamentos Concomitantes

No se realizaron estudios de interacciones medicamentosas específicas, incluidas las interacciones con metotrexato (MTX). La mayoría de los pacientes en estudios clínicos sobre la AR o la EC recibieron uno o más medicamentos concomitantes. En el caso de la AR, los medicamentos concomitantes, aparte del MTX, fueron agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido fólico, corticosteroides y/o narcóticos. Los medicamentos concomitantes para la EC fueron antibióticos, antivirales, corticosteroides, 6-MP/AZA y aminosalicilatos. En los ensayos clínicos de la APs, los medicamentos concomitantes incluyeron al MTX en aproximadamente la mitad de los pacientes como así también AINEs, ácido fólico y corticosteroides. La administración de MTX concomitante puede disminuir la incidencia de producción de anticuerpos anti-medicamento y aumentar las concentraciones del producto de infliximab.

10.3 Inmunosupresores

Los pacientes con la EC que recibieron inmunosupresores tendieron a presentar menos reacciones a la perfusión en comparación con los pacientes sin inmunosupresores [*consulte la sección Reacciones Adversas (9.1)*]. Las concentraciones séricas de infliximab parecieron no estar afectadas por la administración inicial de medicamentos para el tratamiento de la EC incluidos los corticosteroides, los antibióticos (metronidazol o ciprofloxacina) y aminosalicilatos.

10.4 Sustratos del Citocromo P450

La formación de enzimas de CYP450 puede verse suprimida por el aumento de los niveles de citocinas (p. ej., TNF α , IL-1, IL-6, IL-10, IFN) durante la inflamación crónica. Por lo tanto, se espera que para una molécula que antagoniza la actividad de las citocinas, como los productos de infliximab, pueda normalizarse la formación de enzimas del CYP450. Una vez comenzado o suspendido el tratamiento con IXIFI en pacientes en tratamiento con sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho, se recomienda monitorear el efecto (p. ej., warfarina) o la concentración del medicamento (p. ej., ciclosporina o teofilina) y se puede ajustar la dosis del medicamento según necesidad.

10.5 Vacunas de Microorganismos Vivos Atenuados/Agentes Terapéuticos Infecciosos

Se recomienda no administrar vacunas de microbios vivos atenuados simultáneamente con IXIFI. También se recomienda no administrar vacunas de microbios vivos atenuados a lactantes después de la exposición *in utero* a productos de infliximab durante al menos 6 meses después del nacimiento [*consulte la sección Advertencias y Precauciones (8.13)*].

Se recomienda no administrar agentes infecciosos terapéuticos de manera concurrente con IXIFI [*consulte la sección Advertencias y Precauciones (8.13)*].

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Resumen de Riesgos

Los estudios observacionales disponibles realizados en mujeres embarazadas expuestas a productos con infliximab mostraron que no existe un aumento del riesgo de malformaciones importantes entre los nacimientos con vida en comparación con aquellos expuestos a productos no biológicos. Sin embargo, los hallazgos en otros nacimientos y desenlaces maternos no fueron coherentes entre los estudios con distintos diseños y realización (*consulte Datos*).

Los anticuerpos monoclonales, como los productos con infliximab, se transfieren a través de la placenta durante el tercer trimestre de embarazo y pueden afectar las respuestas inmunitarias del lactante expuesto en el útero (*consulte Consideraciones Clínicas*). Debido a que los productos con infliximab no presentan reacciones cruzadas con el TNF α en especies distintas a los humanos y chimpancés, no se han llevado a cabo estudios sobre reproducción en animales con productos con infliximab. En un estudio del desarrollo realizado con ratones que recibieron anticuerpos análogos, no se observó evidencia de toxicidad materna o daño fetal (*consulte Datos*).

Todos los embarazos tienen un riesgo de base de presentar defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos.

Se desconoce el riesgo de base estimado de presentar defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos en las poblaciones indicadas. En la población general de EE. UU., el riesgo de base estimado de presentar defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de un 2% a 4% y de un 15% a 20%, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Riesgo Materno y/o Embrio-fetal Asociado con la Enfermedad

Los datos publicados indican que existe un aumento del riesgo de desenlaces adversos en el embarazo en mujeres con enfermedad intestinal inflamatoria o artritis reumatoide asociado con un aumento de la actividad de la enfermedad. Los desenlaces adversos en el embarazo incluyen el parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), bajo peso al nacer (<2,5 kg) y pequeño para su edad gestacional al nacer.

Reacciones Adversas Fetales/Neonatales

Al igual que con otros anticuerpos IgG, los productos de infliximab atraviesan la placenta. Los productos con infliximab se han detectado en el suero de los lactantes hasta 6 meses después del nacimiento. En consecuencia, es posible que los lactantes tengan mayor riesgo de infección, incluida una infección diseminada que puede ser mortal. Se recomienda un periodo de espera de al menos 6 meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microbios vivos atenuados (p. ej., la vacuna BCG u otras vacunas de microbios vivos atenuados, como la vacuna contra el rotavirus) a estos lactantes [*consulte la sección Advertencias y Precauciones (8.13)*]. También se han informado casos de agranulocitosis en lactantes expuestos dentro del útero [*consulte la sección Reacciones Adversas (9.3)*].

Datos

Datos sobre humanos

Se realizaron dos estudios de cohortes prospectivos para evaluar los resultados de nacimiento, así como el estado de salud de los lactantes de hasta un año de edad en mujeres expuestas a infliximab en comparación con comparadores no biológicos, incluidos metotrexato, azatioprina, 6-mercaptopurina y corticosteroides sistémicos utilizados para el tratamiento de enfermedades similares. El primer estudio se realizó en un registro de embarazos con EII en Estados Unidos y evaluó los resultados de embarazos en 294 mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal expuestas a infliximab durante el embarazo en comparación con 515 mujeres que recibían un tratamiento no biológico. La exposición a infliximab no se asoció a un aumento de las tasas de malformaciones congénitas graves, aborto espontáneo/muerte fetal, lactantes de bajo peso al nacer, niños pequeños para la edad gestacional o infección en el primer año de vida. El segundo estudio entre pacientes con EII y sin EII en Suecia, Finlandia y Dinamarca comparó 97, 7 y 166 mujeres expuestas a infliximab con 2.693, 2.499 y 1.268 mujeres en tratamiento sistémico no biológico, respectivamente. En este estudio, comparando los datos agrupados de los tres países, la exposición a infliximab no se asoció a un aumento de las tasas de anomalías congénitas o muerte infantil. Infliximab en combinación con inmunosupresores (principalmente corticosteroides sistémicos y azatioprina) se asoció con mayores tasas de parto prematuro, pequeño para la edad gestacional, bajo peso al nacer y hospitalización infantil por infección en comparación con el tratamiento sistémico no biológico. Aunque el estudio no mostró ninguna asociación con infliximab en monoterapia, los análisis podrían haber tenido una potencia insuficiente para detectar una asociación.

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

Datos sobre Animales

Debido a que los productos de infliximab no presentan reacción cruzada con el TNF α en especies no humanas y chimpancés, no se han realizado estudios de reproducción en animales con productos de infliximab. Se realizó un estudio del desarrollo embriofetal en ratones hembra preñadas utilizando cV1q anti-TNF α de ratón, un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF α del ratón. Este anticuerpo administrado en ratones durante el periodo de organogénesis los días de gestación (GD, por sus siglas en inglés) 6 y 12 en dosis I.V. de hasta 40 mg/kg, no produjo evidencia de toxicidad materna, mortalidad fetal o anomalías estructurales. Las dosis de 10 mg/kg a 15 mg/kg en modelos farmacodinámicos de animales, con el anticuerpo análogo anti-TNF, produjeron la máxima efectividad farmacológica. Los análisis de muestras fetales del GD 14 indicaron una transferencia placentaria del anticuerpo y una exposición de los fetos durante la organogénesis. En un estudio del desarrollo peri y postnatal en ratones, no se observaron toxicidad materna ni efectos adversos del desarrollo en las crías cuando las madres recibieron dosis I.V. de 10 mg/kg o 40 mg/kg del anticuerpo análogo en los GD 6, 12 y 18 y los días de lactancia 3, 9 y 15.

11.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

La bibliografía publicada muestra que el infliximab está presente en la leche humana en niveles bajos. Se espera que la exposición sistémica en un lactante alimentado con leche materna sea baja, ya que los productos con infliximab son ampliamente degradados en el tracto gastrointestinal. Un estudio multicéntrico en los EE. UU. de 168 mujeres tratadas con infliximab para la enfermedad intestinal inflamatoria (muestras de leche materna obtenidas, n = 29) demostró que los lactantes expuestos al infliximab mediante la leche materna no sufrieron aumentos en los índices de infecciones y se desarrollaron de manera normal. No existen datos sobre los efectos de los productos de infliximab en la producción de leche.

Se deben considerar los beneficios de la lactancia para la salud y el desarrollo junto con la necesidad clínica de la administración de IXIFI en la madre y cualquier posible efecto adverso en el niño debido a la administración de IXIFI o a la afección materna subyacente.

11.3 Uso Pediátrico

La seguridad y la efectividad de IXIFI se han establecido en pacientes pediátricos de entre 6 y 17 años para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la EC y de la CU [*consulte Dosis y Administración (6.2, 6.4) y Reacciones Adversas (9.1)*]. Sin embargo, la seguridad y efectividad de IXIFI en pacientes pediátricos <6 años con la EC o CU no han sido establecidas. La seguridad y la efectividad de IXIFI en el tratamiento de pacientes pediátricos con Ps y artritis reumatoide juvenil (ARJ) no han sido establecidas.

Enfermedad de Crohn Pediátrica

La seguridad y efectividad de IXIFI han sido establecidas para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años y mayores con EC de moderada a severamente activa que presentan una respuesta inadecuada al tratamiento convencional. La administración de IXIFI para esta indicación está respaldada por la aprobación de IXIFI como un medicamento biológico similar al infliximab y por la evidencia de un estudio sobre la EC pediátrica abierto y aleatorizado del infliximab en 112 pacientes pediátricos de 6 años y mayores [*consulte Estudios Clínicos (15.2)*].

Infliximab se ha estudiado solamente en combinación con la terapia inmunosupresora convencional en la EC en pacientes pediátricos. La seguridad y eficacia a largo plazo (más de 1 año) de los productos de infliximab en pacientes pediátricos con la EC no se han establecido en ensayos clínicos.

Los casos posteriores a la comercialización de HSTCL se han informado en pacientes pediátricos tratados con bloqueadores del TNF, incluidos los productos con infliximab. Debido al riesgo de HSTCL, se debe realizar una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio cuando se utilice IXIFI en combinación con otros inmunosupresores en pacientes pediátricos con EC [*consulte Cuadro de Advertencias, Advertencias y Precauciones (8.2)*].

Colitis Ulcerativa Pediátrica

Se ha establecido la seguridad y la efectividad de IXIFI para reducir los signos y síntomas y para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años o más con CU de moderada a severamente activa que presentaron una respuesta inadecuada a los tratamientos convencionales. La aprobación de IXIFI como un medicamento biológico similar al infliximab y la evidencia proveniente de estudios adecuados y bien controlados sobre infliximab en adultos respaldan la administración de IXIFI para esta indicación con datos adicionales de seguridad y de farmacocinética de un estudio sobre la CU pediátrica abierto en 60 pacientes pediátricos de 6 años o más [*consulte Dosis y Administración (6.4), Reacciones Adversas (9.1) y Estudios Clínicos (15.4)*]. No se pudo establecer la efectividad de infliximab para inducir y mantener la curación de la mucosa contra la CU pediátrica. A pesar de que 41 pacientes obtuvieron un subpuntaje de endoscopia de Mayo de 0 o 1 en la endoscopia de la Semana 8, la fase de inducción fue abierta y sin un grupo de control. Solamente 9 pacientes recibieron una endoscopia opcional en la Semana 54.

Aproximadamente la mitad de los pacientes recibían inmunomoduladores concomitantes (AZA, 6-MP, MTX) al comienzo del estudio.

Debido al riesgo de HSTCL, se debe realizar una evaluación minuciosa de riesgos y beneficios cuando se administra IXIFI en combinación con otros inmunosupresores en pacientes pediátricos con CU [*consulte Cuadro de Advertencias, Advertencias y Precauciones (8.2)*].

La seguridad y eficacia a largo plazo (más de 1 año) de los productos de infliximab en pacientes pediátricos con CU no se han establecido en ensayos clínicos.

Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ)

La seguridad y la efectividad de IXIFI en el tratamiento de pacientes pediátricos con artritis reumatoide juvenil (ARJ) no han sido establecidas.

La seguridad y la eficacia de IXIFI en pacientes con ARJ se basa en la aprobación de IXIFI como un medicamento biológico similar al infliximab y en la evaluación del infliximab en un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, durante 14 semanas, seguido por una extensión del tratamiento doble ciega y activa durante un máximo de 44 semanas. Se inscribió a pacientes con ARJ activa entre las edades de 4 y 17 años que habían recibido un tratamiento con MTX durante, al menos, 3 meses. Se permitía la administración concurrente de ácido fólico, corticosteroides orales ($\leq 0,2$ mg/kg/día de prednisona o equivalente), AINEs y/o medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

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

El estudio no logró establecer la eficacia de infliximab en el tratamiento de la ARJ. En las observaciones clave en el estudio, se incluyeron una tasa alta de respuesta al placebo y una mayor tasa de inmunogenicidad que lo que se observó en adultos. Además, se observó una mayor tasa de eliminación de infliximab que aquella que se había observado en los adultos.

El análisis de farmacocinética poblacional mostró que en los pacientes pediátricos con ARJ con un peso corporal de hasta 35 kg en tratamiento con 6 mg/kg de infliximab y en los pacientes pediátricos con ARJ con un peso corporal superior a 35 kg hasta un peso corporal adulto en tratamiento con 3 mg/kg de infliximab, el área bajo la curva de concentración en estado de equilibrio (ABC_{ee}) fue similar a aquella observada en adultos en tratamiento con 3 mg/kg de infliximab.

Un total de 60 pacientes con ARJ recibieron tratamiento con dosis de 3 mg/kg y 57 pacientes recibieron tratamiento con dosis de 6 mg/kg. La proporción de pacientes con reacciones a la perfusión que recibieron 3 mg/kg de infliximab fue del 35% (21/60) durante 52 semanas, en comparación con el 18% (10/57) en pacientes que recibieron 6 mg/kg durante 38 semanas. Las reacciones a la perfusión informadas con mayor frecuencia fueron vómitos, fiebre, dolor de cabeza e hipotensión. En el grupo de infliximab 3 mg/kg, 4 pacientes tuvieron una reacción seria a la perfusión y 3 pacientes informaron sobre una posible reacción anafiláctica (de los cuales 2 se encontraron entre las reacciones serias a la perfusión). En el grupo de infliximab 6 mg/kg, 2 pacientes tuvieron una reacción seria a la perfusión, 1 de los cuales tuvo una posible reacción anafiláctica. Dos de los 6 pacientes que experimentaron reacciones serias a la perfusión recibieron infliximab por perfusión rápida (duración de

menos de 2 horas). Los anticuerpos contra infliximab se desarrollaron en el 38% (20/53) de los pacientes que recibieron infliximab 3 mg/kg frente al 12% (6/49) de los pacientes que recibieron 6 mg/kg.

Un total del 68% (41/60) de los pacientes que recibieron 3 mg/kg de infliximab en combinación con MTX presentaron una infección durante las 52 semanas, en comparación con el 65% (37/57) de los pacientes que recibieron 6 mg/kg de infliximab en combinación con MTX durante 38 semanas. Las infecciones informadas con más frecuencia fueron la infección de las vías respiratorias superiores y la faringitis, y la infección seria más frecuente fue la neumonía. Entre otras infecciones notables se incluyeron la infección primaria por varicela en 1 paciente y el herpes zóster en 1 paciente.

11.4 Uso Geriátrico

De la cantidad total de pacientes tratados con infliximab en estudios clínicos sobre la AR y la Ps, 256 (9,6%) tenían 65 años y más, mientras que 17 (0,6%) eran de 75 años y más. En estos ensayos, no se observaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre los pacientes geriátricos (pacientes ≥ 65 años) y los pacientes adultos más jóvenes (pacientes de 18 a 65 años). Sin embargo, la incidencia de reacciones adversas serias en pacientes geriátricos fue más alta en los grupos con infliximab y de control en comparación con los pacientes adultos más jóvenes.

De la cantidad total de pacientes tratados con infliximab en estudios clínicos de la EC, la CU, la EA y la APs, 76 (3,2%) eran de 65 años y mayores, mientras que 9 (0,4%) eran de 75 años y mayores. En los estudios de EC, CU, EA y APs, no hubo cantidades suficientes de pacientes geriátricos para determinar si responden de manera diferente a los adultos más jóvenes.

La incidencia de infecciones serias en los pacientes geriátricos tratados con infliximab fue mayor que en los pacientes adultos más jóvenes tratados con infliximab; por lo tanto, se recomienda un monitoreo cercano de los pacientes geriátricos para prevenir el desarrollo de infecciones serias [*consulte Advertencias y Precauciones (8.1) y Reacciones Adversas (9.1)*].

12. SOBREDOSIS

Se han administrado dosis únicas de hasta 20 mg/kg sin ningún efecto tóxico directo. En caso de sobredosis, se recomienda que se controle si el paciente presenta signos o síntomas de reacciones o efectos adversos [*consulte Advertencias y Precauciones (8)*] y se aplique un tratamiento sintomático adecuado de inmediato.

13. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α): Código de clasificación anatómica, terapéutica y química de medicamentos (ATC): L04AB02

13.1 Mecanismo de Acción

Los productos de infliximab neutralizan la actividad biológica del TNF α al unirse con gran afinidad a las formas soluble y transmembrana del TNF α e inhiben la unión del TNF α a sus receptores. Los productos de infliximab no neutralizan el TNF β (linfotóxina- α), una citocina relacionada que utiliza los mismos receptores que el TNF α . Entre las actividades biológicas atribuidas al TNF α , se incluyen la inducción de citocinas proinflamatorias, tales como las interleucinas (IL) 1 y 6, el fortalecimiento de la migración leucocítica mediante el aumento de la permeabilidad de la capa endotelial y la expresión de las moléculas de adhesión mediante células endoteliales y leucocitos, la activación de la actividad funcional de neutrófilos y eosinófilos, la inducción de reactantes de fase aguda y otras proteínas hepáticas, al igual que de las enzimas degradantes del tejido producidas por sinoviocitos y/o condrocitos. Las células que expresan la forma transmembrana del TNF α unida por los productos de infliximab puede ser lisada *in vitro* o *in vivo*. Los productos de infliximab inhiben la actividad funcional del TNF α en una amplia variedad de bioensayos *in vitro* mediante el uso de fibroblastos humanos, células endoteliales, neutrófilos, linfocitos B y T y células epiteliales. Se desconoce la relación entre estos marcadores de respuesta biológica y el(los) mecanismo(s) mediante el(los) cual(es) los productos de infliximab ejercen sus efectos clínicos. Los anticuerpos anti-TNF α reducen la actividad de la enfermedad en el modelo de colitis en monos tití cabeza blanca y disminuyen la sinovitis y las erosiones articulares en un modelo murino de artritis inducida por colágeno. Los productos de infliximab previenen la enfermedad en ratones transgénicos que desarrollan poliartritis como resultado de la expresión constitutiva de TNF α humano y, cuando se administran después de la aparición de la enfermedad, permite la curación de articulaciones erosionadas.

13.2 Farmacodinamia

Se han encontrado concentraciones elevadas del TNF α en tejidos y fluidos afectados de pacientes con AR, EC, CU, EA, AP y Ps. En la AR, el tratamiento con productos de infliximab redujo la infiltración de células inflamatorias en las áreas inflamadas de la articulación, al igual que la expresión de moléculas que median la adhesión celular (E-selectina, molécula de adhesión intercelular-1 [ICAM-1] y molécula de adhesión celular vascular-1 [VCAM-1]), la quimioatracción (IL-8 y proteína quimiotáctica de monocitos [MCP-1]) y la degradación del tejido (metaloproteinasas de matriz [MMP] 1 y 3). En la EC, el tratamiento con productos de infliximab redujo la infiltración de células inflamatorias y la producción de TNF α en áreas inflamadas del intestino y redujo también la proporción de células mononucleares de la lámina propia capaces de expresar TNF α e interferón. Después del tratamiento con productos de infliximab, los pacientes con AR o EC exhibieron niveles más bajos de proteína C reactiva (PCR) e IL-6 en suero en comparación con el valor inicial. Los linfocitos de sangre periférica de los pacientes tratados con productos de infliximab no mostraron ninguna disminución significativa en la cantidad ni en las respuestas proliferativas a la estimulación mitogénica *in vitro* en comparación con las células de pacientes que no recibieron tratamiento. En la APs, el tratamiento con productos de infliximab generó una reducción de la cantidad de células T y vasos sanguíneos en el líquido sinovial y las lesiones cutáneas psoriásicas, así como también una reducción de macrófagos en el líquido sinovial. En la Ps, el tratamiento con productos de infliximab puede reducir el espesor de la epidermis y la infiltración de células inflamatorias. Se desconoce la relación entre estas actividades farmacodinámicas y el mecanismo por el cual los productos de infliximab ejercen sus efectos clínicos.

13.3 Farmacocinética

En adultos, las perfusiones intravenosas (I.V.) únicas de entre 3 mg/kg y 20 mg/kg (dos veces la dosis máxima recomendada para cualquier indicación) de infliximab mostraron una relación lineal entre la dosis administrada y la concentración sérica máxima. El volumen de distribución en estado de equilibrio fue independiente de la dosis e indicó que infliximab se distribuyó principalmente dentro del compartimento vascular. Los resultados farmacocinéticos para dosis únicas, de 3 mg/kg a 10 mg/kg en la AR, de 5 mg/kg en la EC y de 3 mg/kg a 5 mg/kg en la Ps, indican que la mediana de la vida media terminal de infliximab es de 7,7 a 9,5 días.

Luego de una dosis inicial de infliximab, las perfusiones repetidas a las 2 y 6 semanas tuvieron como resultado perfiles predecibles de concentración-tiempo luego de cada tratamiento. No se produjo la acumulación sistémica de infliximab con la repetición continua del tratamiento con 3 mg/kg o 10 mg/kg, en intervalos de 4 u 8 semanas. El desarrollo de anticuerpos contra infliximab aumentó la depuración de infliximab. Ocho semanas después de una dosis de mantenimiento de 3 mg/kg a 10 mg/kg de infliximab, las concentraciones séricas medianas de infliximab oscilaron de aproximadamente 0,5 μ g/mL a 6 μ g/mL. Sin embargo, las concentraciones de infliximab no fueron detectables (<0,1 μ g/mL) en pacientes que se volvieron positivos para anticuerpos contra infliximab. No se observaron diferencias importantes en la depuración o el volumen de distribución en los subgrupos de pacientes definidos por edad, peso o sexo. Se desconoce si existen diferencias en la depuración o el volumen de distribución en pacientes con deterioro notable de la función hepática o renal.

Las características farmacocinéticas de infliximab (incluidas las concentraciones máximas y mínimas y la vida media terminal) fueron similares en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) y adultos con EC o CU después de la administración de infliximab 5 mg/kg.

14. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

14.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Se llevó a cabo un estudio de 6 meses en ratones CD-1 para evaluar el potencial tumorigénico de cV1q anti-TNF α de ratón, un anticuerpo análogo. No se observó evidencia de tumorigenicidad en los ratones que recibieron dosis intravenosa de 10 mg/kg o 40 mg/kg de cV1q administrados semanalmente. La relevancia de este estudio es desconocida para el riesgo en humanos. No se observó ningún deterioro de la fertilidad ni índices de rendimiento de la reproducción en los ratones macho y hembra que recibieron cV1q, un anticuerpo análogo de ratones, con dosis intravenosas de hasta 40 mg/kg administradas semanalmente.

15. ESTUDIOS CLÍNICOS

15.1 Enfermedad de Crohn en Adultos

Enfermedad de Crohn Activa en Adultos

Se evaluó la seguridad y la eficacia de las dosis únicas y las dosis múltiples de infliximab en 2 estudios clínicos aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo realizados en 653 pacientes adultos con EC de actividad moderada a severa (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI, por sus siglas en inglés] ≥ 220 y ≤ 400) con una respuesta inadecuada a las terapias convencionales anteriores. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores y el 92% de los pacientes continuó recibiendo, al menos, uno de estos medicamentos.

En el ensayo con dosis única realizado con 108 pacientes adultos, el 16% (4/25) de los pacientes con placebo lograron una respuesta clínica (disminución en el CDAI ≥ 70 puntos) en la Semana 4 frente al 81% (22/27) de los pacientes tratados con 5 mg/kg de infliximab ($p < 0,001$, prueba exacta de Fisher bilateral). Además, el 4% (1/25) de los pacientes con placebo y el 48% (13/27) de los pacientes que recibían infliximab 5 mg/kg alcanzaron la remisión clínica (CDAI < 150) en la Semana 4.

En un ensayo multidosis (ACCENT I [Estudio sobre Crohn I]), 545 pacientes adultos recibieron 5 mg/kg en la Semana 0 y luego se aleatorizaron a uno de los tres grupos de tratamiento; el grupo de mantenimiento con placebo recibió placebo en las Semanas 2 y 6 y luego cada 8 semanas; el grupo de mantenimiento con 5 mg/kg recibió 5 mg/kg en las Semanas 2 y 6 y luego cada 8 semanas y el grupo de mantenimiento con 10 mg/kg recibió 5 mg/kg en las Semanas 2 y 6 y luego 10 mg/kg cada 8 semanas. Los pacientes con respuesta al tratamiento en la Semana 2 se aleatorizaron y se analizaron de manera separada de los pacientes sin respuesta al tratamiento en la Semana 2. Se permitió la reducción progresiva de corticosteroides después de la Semana 6.

En la Semana 2, el 57% (311/545) de los pacientes mostró una respuesta clínica. En la Semana 30, una proporción significativamente mayor de estos pacientes de los grupos de mantenimiento de 5 mg/kg y 10 mg/kg logró una remisión clínica en comparación con los pacientes del grupo de mantenimiento con placebo (Tabla 3).

Además, una proporción significativamente mayor de pacientes en los grupos de mantenimiento con infliximab 5 mg/kg y 10 mg/kg se encontraban en remisión clínica y lograron interrumpir el tratamiento de corticosteroides en comparación con los pacientes en el grupo de mantenimiento con placebo en la Semana 54 (Tabla 3).

Tabla 3. Remisión Clínica e Interrupción del Uso de Esteroides en Pacientes Adultos con EC (Estudio Crohn I)			
	Dosis Única de 5 mg/kg^a	Inducción de Tres Dosis^b	
	Mantenimiento con placebo	Mantenimiento con infliximab cada 8 semanas	
		5 mg/kg	10 mg/kg
Semana 30	25/102	41/104	48/105
Remisión clínica	25%	39%	46%
Valor p^c		0,022	0,001
Semana 54	6/54	14/56	18/53
Pacientes en remisión capaces de interrumpir el tratamiento con corticosteroides ^d	11%	25%	34%
Valor p^c		0,059	0,005

^a Infliximab en la Semana 0.

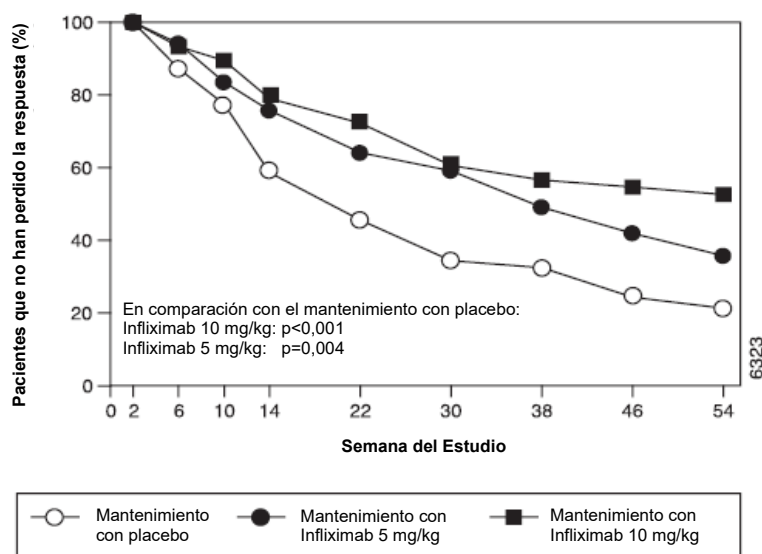
^b Infliximab 5 mg/kg administrado en las Semanas 0, 2 y 6.

^c Los valores p representan comparaciones con el placebo en pares.

^d De los que recibieron corticosteroides en el periodo inicial.

Los pacientes en los grupos de mantenimiento con infliximab (5 mg/kg y 10 mg/kg) tuvieron más tiempo para perder la respuesta que los pacientes en el grupo de mantenimiento con placebo (Figura 1). En las Semanas 30 y 54, se observó una mejoría significativa con respecto al periodo inicial entre los grupos tratados con infliximab 5 mg/kg y 10 mg/kg, en comparación con el grupo con placebo, en el cuestionario sobre la enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés) específica de la enfermedad, en especial en los componentes intestinales y sistémicos y en el puntaje de resumen de componentes físicos del cuestionario sobre la calidad de vida relacionada con la salud en general SF-36.

Figura 1 Estimación mediante el Método Kaplan-Meier de la Proporción de Adultos con EC que No Perdieron la Respuesta hasta la Semana 54 (Estudio Crohn I)



En un subgrupo de 78 pacientes que presentó ulceración de la mucosa en el periodo inicial y que participó en un subestudio endoscópico, 13 de 43 pacientes en el grupo de mantenimiento con infliximab presentaron evidencia endoscópica de curación de la mucosa en comparación con 1 de 28 pacientes en el grupo de placebo en la Semana 10. De los pacientes tratados con infliximab que mostraron cicatrización de las mucosas en la Semana 10, 9 de 12 pacientes también mostraron cicatrización de las mucosas en la Semana 54.

Los pacientes que alcanzaron una respuesta y que posteriormente perdieron respuesta fueron aptos para recibir infliximab de forma episódica a una dosis que era 5 mg/kg mayor que la dosis en la que fueron aleatorizados. La mayoría de dichos pacientes respondieron a la dosis más alta. Entre los pacientes que no tuvieron respuesta al tratamiento en la Semana 2, el 59% (92/157) de los pacientes de mantenimiento con infliximab tuvo respuesta para la Semana 14 en comparación con el 51% (39/77) de los pacientes de mantenimiento con placebo. Entre los pacientes que no respondieron al llegar la Semana 14, el tratamiento adicional no produjo una cantidad significativamente mayor de respuestas [consulte la sección Dosis y Administración (6)].

Enfermedad de Crohn Fistulizante en Adultos

Se evaluó la seguridad y la eficacia de infliximab en 2 estudios aleatorizado, doble ciegos y controlados con placebo en pacientes adultos con EC fistulizante que tenían fístula(s) con una duración mínima de al menos 3 meses. Se permitió la administración concurrente de dosis estables de corticosteroides, 5-aminosalicilatos, antibióticos, MTX, 6-mercaptopurina (6-MP) y/o azatioprina (AZA).

En el primer ensayo, 94 pacientes adultos recibieron 3 dosis de placebo o infliximab en las Semanas 0, 2 y 6. Se observó una respuesta de fístula (reducción $\geq 50\%$ de la cantidad de fístulas enterocutáneas que drenan ante una compresión suave en al menos 2 visitas consecutivas sin un aumento en el medicamento o cirugía para la EC) en el 68% (21/31) de los pacientes en el grupo de infliximab 5 mg/kg ($P = 0,002$) y 56% (18/32) de los pacientes en el grupo de infliximab 10 mg/kg ($P = 0,021$) frente a 26% (8/31) de los pacientes en el grupo de placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición de la respuesta y la mediana de la duración de la respuesta en los pacientes tratados con infliximab fue de 2 y 12 semanas, respectivamente. El cierre de todas las fístulas se logró en el 52% de los pacientes tratados con infliximab, en comparación con el 13% de los pacientes tratados con placebo ($P < 0,001$).

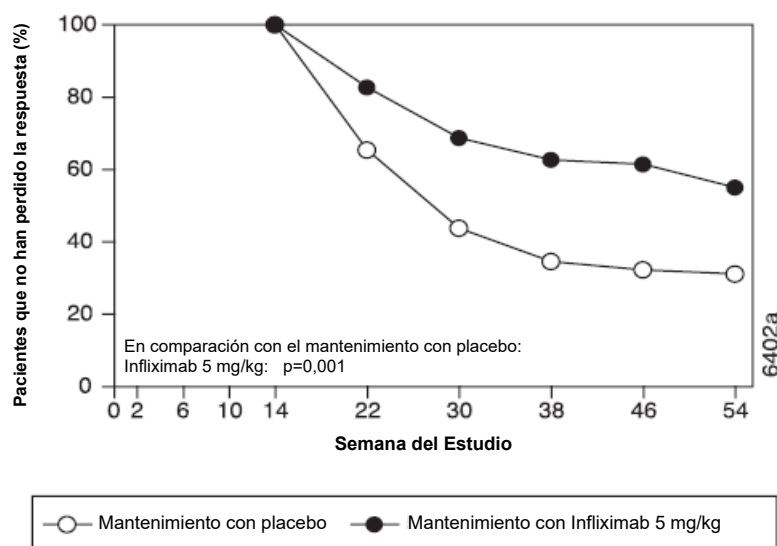
En el segundo ensayo (ACCENT II [Estudio de Crohn II]), los pacientes adultos inscritos debían presentar al menos 1 fístula enterocutánea (perianal, abdominal) que drenara. Todos los pacientes recibieron 5 mg/kg de infliximab en las Semanas 0, 2 y 6. Se aleatorizaron los pacientes con mantenimiento con infliximab 5 mg/kg o con placebo en la Semana 14. Los pacientes recibieron dosis de mantenimiento en la Semana 14 y luego cada 8 semanas hasta la Semana 46. Los pacientes que mostraron

una respuesta de fístula (la respuesta de fístula se definió de la misma manera que en el primer ensayo) en la Semana 10 y en la Semana 14 se aleatorizaron de manera separada de aquellos que no mostraron respuesta. El criterio primario de valoración fue el tiempo desde la aleatorización hasta la pérdida de respuesta entre los pacientes que presentaron una respuesta de fístula.

De los pacientes aleatorizados (273 de los 296 inscritos inicialmente), el 87% presentó fístulas perianales y el 14% presentó fístulas abdominales. Ocho por ciento también presentó fístulas rectovaginales. Más del 90% de los pacientes había recibido tratamiento inmunosupresor y antibiótico previo.

En la Semana 14, el 65% (177/273) de los pacientes mostró una respuesta de fístula. Los pacientes aleatorizados en los grupos de mantenimiento con infliximab tuvieron más tiempo hasta la pérdida de respuesta de fístula en comparación con el grupo de mantenimiento con placebo (Figura 2). En la Semana 54, el 38% (33/87) de los pacientes tratados con infliximab no presentaba fístulas que drenaran, en comparación con el 22% (20/90) de los pacientes tratados con placebo ($P=0,02$). En comparación con el mantenimiento con placebo, los pacientes con mantenimiento con infliximab tuvieron una tendencia a someterse a menos hospitalizaciones.

Figura 2 Estimaciones de Tabla de Vida de la Proporción de Pacientes Adultos con EC que No Perdieron la Respuesta de Fístula hasta la Semana 54 (Estudio Crohn II)



Los pacientes que alcanzaron una respuesta de fístula y que posteriormente perdieron respuesta fueron aptos para recibir tratamiento de mantenimiento con infliximab a una dosis que era 5 mg/kg mayor que la dosis en la que se los aleatorizó. De los pacientes en mantenimiento con placebo, el 66% (25/38) mostró respuesta a infliximab de 5 mg/kg, y el 57% (12/21) de los pacientes en mantenimiento con infliximab mostró respuesta a 10 mg/kg.

Fue poco probable que los pacientes que no alcanzaron una respuesta para la Semana 14 respondieran a dosis adicionales de infliximab.

Proporciones de pacientes similares en los grupos presentaron nuevas fístulas (17% en general) y una cantidad similar desarrolló abscesos (15% en general).

15.2 Enfermedad de Crohn Pediátrica

Se evaluó la seguridad y la eficacia de infliximab en un estudio aleatorizado y abierto (Estudio sobre Crohn Pediátrico) en 112 pacientes pediátricos de 6 a 17 años con EC de actividad moderada a severa y una respuesta inadecuada a los tratamientos convencionales. La mediana de la edad fue de 13 años y la mediana del Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn Pediátrica (PCDAI, por sus siglas en inglés) fue de 40 (en una escala de 0 a 100). Todos los pacientes debían estar recibiendo una dosis estable de 6-MP, AZA o MTX; además el 35% recibía corticosteroides en el periodo inicial.

Todos los pacientes recibieron una dosificación de inducción de 5 mg/kg de infliximab en las Semanas 0, 2 y 6. En la Semana 10, se aleatorizaron 103 pacientes para que recibieran un régimen de mantenimiento con 5 mg/kg de infliximab, administrado cada 8 semanas o cada 12 semanas.

En la Semana 10, el 88% de los pacientes presentó una respuesta clínica (definida como una disminución desde el periodo inicial en el puntaje PCDAI de ≥ 15 puntos y un puntaje PCDAI total de ≤ 30 puntos), y el 59% se encontró en remisión clínica (definida como un puntaje PCDAI de ≤ 10 puntos).

La proporción de pacientes pediátricos que lograron una respuesta clínica en la Semana 10 se comparó favorablemente con la proporción de adultos que lograron una respuesta clínica en el Estudio de Crohn I. La definición de respuesta clínica en el Estudio de Crohn pediátrico tuvo como base el puntaje PCDAI, mientras que en el Estudio de Crohn I de adultos tuvo como base el puntaje CDAI.

Tanto en la Semana 30 como en la Semana 54, la proporción de pacientes con respuesta clínica fue mayor en el grupo de tratamiento cada 8 semanas, que en el grupo de tratamiento cada 12 semanas (73% frente a 47% en la Semana 30 y 64% frente a 33% en la Semana 54). Tanto en la Semana 30 como en la Semana 54, la proporción de pacientes con remisión clínica también fue mayor en el grupo de tratamiento cada 8 semanas que en el grupo de tratamiento cada 12 semanas (60% frente a 35% en la Semana 30 y 56% frente a 24% en la Semana 54) (Tabla 4).

En el caso de los pacientes en el Estudio sobre Crohn Pediátrico que recibían corticosteroides en el periodo inicial, la proporción de pacientes que pudieron interrumpir el consumo de corticosteroides mientras se encontraban en remisión en la Semana 30 fue del 46%, para el grupo de mantenimiento cada 8 semanas y del 33% para el grupo de mantenimiento cada 12 semanas. En la Semana 54, la proporción de pacientes que pudieron interrumpir el consumo de corticosteroides mientras se encontraban en remisión fue del 46% para el grupo de mantenimiento cada 8 semanas y del 17% para el grupo de mantenimiento cada 12 semanas.

Tabla 4. Respuesta y Remisión en el Estudio de Crohn Pediátrico		
	Infliximab 5 mg/kg	
	Cada 8 semanas	Cada 12 semanas
	Grupo de tratamiento	Grupo de tratamiento
Pacientes aleatorizados	52	51
Respuesta clínica^a		
Semana 30	73% ^d	47%
Semana 54	64% ^d	33%
Remisión clínica^b		
Semana 30	60% ^c	35%
Semana 54	56% ^d	24%

^a Definida como una disminución con respecto al periodo inicial en el puntaje del PCDAI ≥ 15 puntos y un puntaje total ≤ 30 puntos.

^b Definida como un puntaje PCDAI ≤ 10 puntos.

^c Valor $P < 0,05$

^d Valor $P < 0,01$

15.3 Colitis Ulcerativa en Adultos

Se evaluó la seguridad y la eficacia de infliximab en 2 estudios clínicos aleatorizados, doble ciegos y controlados con placebo en 728 pacientes adultos con CU de moderada a severamente activa (puntaje de Mayo de 6 a 12 [de un rango posible de 0 a 12], subpuntaje de endoscopia ≥ 2) con una respuesta inadecuada a los tratamientos orales convencionales (Estudios UC I y UC II). Se permitió el tratamiento concomitante con dosis estables de aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores. Se permitió la reducción progresiva de corticosteroides después de la Semana 8. Se aleatorizó a los pacientes en la Semana 0 para que recibieran placebo, 5 mg/kg de infliximab o 10 mg/kg de infliximab en las Semanas 0, 2 y 6 y posteriormente cada 8 semanas hasta la Semana 46 en el Estudio UC I, y en las Semanas 0, 2 y 6 y posteriormente cada 8 semanas hasta la Semana 22 en el Estudio UC II. En el Estudio UC II, se permitió que los pacientes continuaran con el tratamiento ciego hasta la Semana 46, según la discreción del investigador.

Los pacientes adultos del Estudio UC I no habían tenido respuesta o eran intolerantes a los corticosteroides orales, 6-MP o AZA. Los pacientes adultos en el Estudio UC II no habían mostrado respuesta o eran intolerantes a los tratamientos que figuran anteriormente y/o aminosalicilatos. Proporciones similares de pacientes de los Estudios UC I y UC II recibían corticosteroides (61% y 51%, respectivamente), 6-MP/AZA (49% y 43%) y aminosalicilatos (70% y 75%) en el periodo inicial. Más pacientes en el Estudio UC II que en el UC I estaban tomando solamente aminosalicilatos para la CU (26% frente a 11%, respectivamente). La respuesta clínica se definió como un descenso desde el periodo inicial en el puntaje de Mayo por $\geq 30\%$ y ≥ 3 puntos, junto con un descenso en el subpuntaje de sangrado rectal ≥ 1 o un subpuntaje de sangrado rectal de 0 o 1.

Respuesta Clínica, Remisión Clínica y Curación de la Mucosa

Tanto en el Estudio UC I como en el Estudio UC II, se observaron porcentajes más altos de pacientes en los dos grupos de infliximab que alcanzaron respuesta clínica, remisión clínica y curación de la mucosa que en el grupo de placebo. Cada uno de estos efectos se mantuvo hasta el final de cada ensayo (Semana 54 en el Estudio UC I, y Semana 30 en el Estudio UC II). Además, una proporción mayor de pacientes en los grupos de infliximab demostró una respuesta sostenida y una remisión sostenida que en los grupos de placebo (Tabla 5).

De los pacientes que tomaban corticosteroides en el periodo inicial, proporciones mayores de pacientes adultos en los grupos de tratamiento con infliximab se encontraban en remisión clínica y eran aptos para interrumpir el tratamiento con corticosteroides en la semana 30 en comparación con los pacientes en los grupos de tratamiento con placebo (22% en los grupos de tratamiento con infliximab frente a 10% en el grupo de placebo en el Estudio UC I; 23% en los grupos de tratamiento con infliximab frente a 3% en el grupo de tratamiento con placebo en el Estudio UC II). En el Estudio UC I, este efecto se mantuvo hasta la Semana 54 (21% en los grupos de tratamiento con infliximab frente a 9% en el grupo de placebo). La respuesta asociada a infliximab fue generalmente similar en los grupos de dosis de 5 mg/kg y 10 mg/kg.

Tabla 5. Respuesta, Remisión y Curación de la Mucosa en los Estudios de CU en Adultos (Estudios UC I y UC II)						
	Estudio UC I			Estudio UC II		
	Placebo	5 mg/kg infliximab	10 mg/kg infliximab	Placebo	5 mg/kg infliximab	10 mg/kg infliximab
Pacientes aleatorizados	121	121	122	123	121	120
Respuesta clínica^{a,d}						
Semana 8	37%	69%*	62%*	29%	65%*	69%*
Semana 30	30%	52%*	51%**	26%	47%*	60%*
Semana 54	20%	45%*	44%*	NA	NA	NA
Respuesta sostenida^d						
(Respuesta clínica en las Semanas 8 y 30)	23%	49%*	46%*	15%	41%*	53%*
(Respuesta clínica en las Semanas 8, 30 y 54)	14%	39%*	37%*	NA	NA	NA
Remisión Clínica^{b,d}						
Semana 8	15%	39%*	32%**	6%	34%*	28%*
Semana 30	16%	34%**	37%*	11%	26%**	36%*
Semana 54	17%	35%**	34%**	NA	NA	NA
Remisión sostenida^d						
(Remisión clínica en las Semanas 8 y 30)	8%	23%**	26%*	2%	15%*	23%*
(Remisión clínica en las Semanas 8, 30 y 54)	7%	20%**	20%**	NA	NA	NA
Curación de la Mucosa^{c,d}						
Semana 8	34%	62%*	59%*	31%	60%*	62%*
Semana 30	25%	50%*	49%*	30%	46%**	57%*
Semana 54	18%	45%*	47%*	NA	NA	NA

Tabla 5. Respuesta, Remisión y Curación de la Mucosa en los Estudios de CU en Adultos (Estudios UC I y UC II)						
	Estudio UC I			Estudio UC II		
	Placebo	5 mg/kg infliximab	10 mg/kg infliximab	Placebo	5 mg/kg infliximab	10 mg/kg infliximab

* P<0,001, ** P<0,01

- ^a Definida como un descenso desde el periodo inicial en el puntaje de Mayo por $\geq 30\%$ y ≥ 3 puntos, junto con un descenso en el subpuntaje de sangrado rectal ≥ 1 o un subpuntaje de sangrado rectal de 0 o 1 (el puntaje de Mayo consta de la suma de cuatro subpuntuajes: frecuencia de las deposiciones, sangrado rectal, evaluación global del médico y hallazgos endoscópicos).
- ^b Definida como un puntaje de Mayo ≤ 2 puntos, sin un subpuntaje individual > 1 .
- ^c Definida como un 0 o 1 en el subpuntaje de la endoscopia del puntaje de Mayo.
- ^d Se considera que los pacientes que tenían prohibido realizar un cambio en el medicamento, tenían una ostomía o colectomía, o interrumpieron las perfusiones del estudio debido a la falta de eficacia no presentaron una respuesta clínica, la remisión clínica o la curación de la mucosa desde el momento del evento en adelante.

La mejora con infliximab fue coherente en todos los subpuntuajes de Mayo hasta la semana 54 (el Estudio UC I se muestra en la Tabla 6; el Estudio UC II hasta la semana 30 fue similar).

Tabla 6. Proporción de Pacientes Adultos con CU en el Estudio UC I con Subpuntuajes de Mayo que Indican Enfermedad Inactiva o Leve hasta la Semana 54			
	Estudio UC I		
	Infliximab		
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg
	(n = 121)	(n = 121)	(n = 122)
Frecuencia de las deposiciones			
Periodo Inicial	17%	17%	10%
Semana 8	35%	60%	58%
Semana 30	35%	51%	53%
Semana 54	31%	52%	51%
Sangrado rectal			
Periodo Inicial	54%	40%	48%
Semana 8	74%	86%	80%
Semana 30	65%	74%	71%
Semana 54	62%	69%	67%
Evaluación global del médico			
Periodo Inicial	4%	6%	3%
Semana 8	44%	74%	64%
Semana 30	36%	57%	55%
Semana 54	26%	53%	53%
Hallazgos en la endoscopia			
Periodo Inicial	0%	0%	0%
Semana 8	34%	62%	59%
Semana 30	26%	51%	52%
Semana 54	21%	50%	51%

15.4 Colitis Ulcerativa Pediátrica

La evidencia proveniente de estudios adecuados y bien controlados sobre infliximab en adultos respalda la seguridad y la efectividad de los productos de infliximab para reducir los signos y síntomas y para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años y mayores con CU de moderada a severamente activa que presentaron una respuesta inadecuada a los tratamientos convencionales. Se recolectaron datos adicionales de seguridad y de farmacocinética en un ensayo abierto de CU pediátrica en 60 pacientes pediátricos de 6 a 17 años (mediana de edad de 14,5 años) con CU de moderada a severamente activa (puntaje de Mayo de 6 a 12; subpuntaje de endoscopia ≥ 2) y con una respuesta inadecuada a los tratamientos convencionales. En el periodo inicial, el puntaje de Mayo mediano fue de 8, el 53% de los pacientes recibían tratamiento

inmunomodulador (6-MP/AZA/MTX), y el 62% de los pacientes recibía corticosteroides (dosis mediana de 0,5 mg/kg/día equivalentes a prednisona). Se permitió la interrupción del tratamiento con inmunomoduladores y la reducción gradual de la administración de corticosteroides después de la semana 0.

Todos los pacientes recibieron una dosificación de inducción de 5 mg/kg de infliximab en las Semanas 0, 2 y 6. Los pacientes que no mostraron respuesta a infliximab en la Semana 8 no recibieron más infliximab y regresaron para un seguimiento por motivos de seguridad. En la semana 8, 45 pacientes se aleatorizaron a un régimen de mantenimiento con infliximab 5 mg/kg administrado cada 8 semanas hasta la semana 46 o cada 12 semanas hasta la semana 42. Se permitió que los pacientes cambien a una dosis mayor y/o a un programa de administración más frecuente si presentaban pérdida de respuesta.

La respuesta clínica en la semana 8 se definió como un descenso desde el periodo inicial en el puntaje de Mayo $\geq 30\%$ y ≥ 3 puntos, junto con un descenso en el subpuntaje de sangrado rectal ≥ 1 punto o el logro de un subpuntaje de sangrado rectal de 0 o 1.

La remisión clínica en la semana 8 se midió mediante el puntaje de Mayo, definido como un puntaje de Mayo ≤ 2 puntos sin un subpuntaje individual >1 . También se evaluó la remisión clínica en la Semana 8 y en la Semana 54 mediante los puntajes del Índice de Actividad de la Colitis Ulcerativa Pediátrica (PUCAI) y se definió mediante un puntaje PUCAI <10 puntos.

Se realizaron endoscopias en el periodo inicial y en la semana 8. Un subpuntaje de endoscopia de Mayo de 0 indicó una enfermedad normal o inactiva, y un subpuntaje de 1 indicó una enfermedad leve (eritema, descenso del patrón vascular o friabilidad leve).

De los 60 pacientes tratados, 44 lograron una respuesta clínica en la semana 8. De los 32 pacientes que tomaban inmunomoduladores concomitantes en el periodo inicial, 23 lograron una respuesta clínica en la semana 8, en comparación con 21 de los 28 pacientes que no tomaban inmunomoduladores concomitantes en el periodo inicial. En la Semana 8, 24 de 60 pacientes se encontraban en remisión clínica según la medición realizada con el puntaje de Mayo y 17 de 51 pacientes se encontraban en remisión según la medición con el puntaje PUCAI.

En la semana 54, 8 de 21 pacientes en el grupo de mantenimiento cada 8 semanas y 4 de 22 pacientes en el grupo de mantenimiento cada 12 semanas alcanzaron la remisión según lo medido mediante el puntaje PUCAI.

Durante la fase de mantenimiento, 23 de 45 pacientes aleatorizados (9 en el grupo cada 8 semanas y 14 en el grupo cada 12 semanas) requirieron un aumento de dosis y/o un aumento en la frecuencia de la administración de infliximab debido a la pérdida de respuesta. Nueve de los 23 pacientes que requirieron un cambio en la dosis alcanzaron la remisión en la semana 54. Siete de aquellos pacientes recibieron la dosificación de 10 mg/kg cada 8 semanas.

15.5 Artritis Reumatoide

Se evaluó la seguridad y la eficacia de infliximab en pacientes adultos con AR en 2 ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y fundamentales: ATTRACT (Estudio RA I) y ASPIRE (Estudio RA II). Se permitió la administración concurrente de dosis estables de ácido fólico, corticosteroides orales (≤ 10 mg/día) y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

El estudio RA I fue un estudio controlado con placebo de 428 pacientes con AR activa a pesar de recibir tratamiento con MTX. Los pacientes inscritos tenían una edad mediana de 54 años, una duración de la enfermedad mediana de 8,4 años, un recuento mediano de articulaciones inflamadas y de articulaciones sensibles al tacto de 20 y 31, respectivamente, y tomaban una dosis mediana de 15 mg/sem. de MTX. Los pacientes recibieron placebo + MTX o una de 4 dosis/programas de infliximab + MTX: 3 mg/kg o 10 mg/kg de infliximab por perfusión I.V. en las Semanas 0, 2 y 6 seguida de perfusiones adicionales cada 4 u 8 semanas en combinación con MTX.

El Estudio RA II fue un estudio controlado con placebo de 3 grupos de tratamiento activos en 1004 pacientes no tratados previamente con MTX por una AR activa con una duración activa de 3 años o menos. Los pacientes inscritos tenían una edad mediana de 51 años con una duración de la enfermedad mediana de 0,6 años, un recuento mediano de articulaciones inflamadas y de articulaciones sensibles al tacto de 19 y 31, respectivamente, y $>80\%$ de los pacientes presentaban erosiones en las articulaciones en el periodo inicial. En la aleatorización, todos los pacientes recibieron MTX (optimizado a 20 mg/semana en la Semana 8) y placebo, infliximab 3 mg/kg o 6 mg/kg en las Semanas 0, 2 y 6 y cada 8 semanas a partir de entonces.

Los datos sobre la administración de productos de infliximab sin MTX concurrente son escasos [consulte la sección *Reacciones Adversas (9.1)*].

Respuesta Clínica

En el Estudio RA I, todas las dosis/los cronogramas de infliximab + MTX tuvieron como resultado la mejoría de los signos y síntomas según lo determinado mediante los criterios de respuesta del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR 20) con un mayor porcentaje de pacientes que lograron un valor ACR 20, 50 y 70, en comparación con el tratamiento con placebo + MTX (Tabla 7). Esta mejora se observó en la Semana 2 y se mantuvo hasta la Semana 102. Se observaron efectos mayores sobre cada componente del ACR 20 en todos los pacientes tratados con infliximab + MTX en comparación con el grupo de placebo + MTX (Tabla 8). Fueron más los pacientes tratados con infliximab que alcanzaron una respuesta clínica importante que los pacientes tratados con placebo (Tabla 7).

En el Estudio RA II, después de 54 semanas de tratamiento, ambas dosis de infliximab + MTX generaron una mejora significativamente mayor de importancia estadística en los signos y síntomas, en comparación con MTX solo, según lo determinado por la proporción de pacientes que alcanzaron respuestas ACR 20, 50 y 70 (Tabla 7). Fueron más los pacientes tratados con infliximab que alcanzaron una respuesta clínica importante que los pacientes tratados con placebo (Tabla 7).

Tabla 7. Respuesta ACR (Porcentaje de Pacientes) en Pacientes Adultos con AR (Estudios RA I y RA II)								
		Estudio RA I					Estudio RA II	
		Infliximab + MTX					Infliximab + MTX	
		3 mg/kg		10 mg/kg			3 mg/kg	6 mg/kg
Respuesta	Placebo + MTX	Cada 8 sem.	Cada 4 sem.	Cada 8 sem.	Cada 4 sem.	Placebo + MTX	Cada 8 sem.	Cada 8 sem.
	(n = 88)	(n = 86)	(n = 86)	(n = 87)	(n = 81)	(n = 274)	(n = 351)	(n = 355)
ACR 20								
Semana 30	20%	50% ^a	50% ^a	52% ^a	58% ^a	N/A	N/A	N/A
Semana 54	17%	42% ^a	48% ^a	59% ^a	59% ^a	54%	62% ^c	66% ^a
ACR 50								
Semana 30	5%	27% ^a	29% ^a	31% ^a	26% ^a	N/A	N/A	N/A
Semana 54	9%	21% ^c	34% ^a	40% ^a	38% ^a	32%	46% ^a	50% ^a
ACR 70								
Semana 30	0%	8% ^b	11% ^b	18% ^a	11% ^a	N/A	N/A	N/A
Semana 54	2%	11% ^c	18% ^a	26% ^a	19% ^a	21%	33% ^b	37% ^a
Respuesta clínica importante [#]	0%	7% ^c	8% ^b	15% ^a	6% ^c	8%	12%	17% ^a

Una respuesta clínica importante se definió como un 70% de respuesta ACR durante 6 meses consecutivos (visitas consecutivas que abarcan al menos 26 semanas) hasta la Semana 102 en el Estudio RA I y la Semana 54 en el Estudio RA II.

^a P ≤ 0,001

^b P < 0,01

^c P < 0,05

Tabla 8. Componentes de ACR 20 en el Período Inicial y a las 54 Semanas (Estudio RA I)				
Parámetros (Medianas)	Placebo + MTX		Infliximab + MTX ^a	
	(n = 88)		(n = 340)	
	Periodo Inicial	Semana 54	Periodo Inicial	Semana 54
No. de articulaciones sensibles al tacto	24	16	32	8
No. de articulaciones inflamadas	19	13	20	7
Dolor ^b	6,7	6,1	6,8	3,3
Evaluación global del médico ^b	6,5	5,2	6,2	2,1
Evaluación global del paciente ^b	6,2	6,2	6,3	3,2
Índice de Discapacidad (HAQ-DI) ^c	1,8	1,5	1,8	1,3

Tabla 8. Componentes de ACR 20 en el Período Inicial y a las 54 Semanas (Estudio RA I)				
Parámetros (Medianas)	Placebo + MTX		Infliximab + MTX ^a	
	(n = 88)		(n = 340)	
PCR (mg/dL)	3,0	2,3	2,4	0,6

^a Todas las dosis/cronogramas de infliximab + MTX

^b Escala visual analógica (0=mejor, 10=peor)

^c Cuestionario de evaluación de salud, determinación de 8 categorías: vestimenta y aseo, capacidad de levantarse, alimentarse, caminar, higienizarse, alcanzar objetos, sujetarlos y realizar actividades (0=mejor, 3=peor)

Respuesta Radiográfica

Se evaluó el daño estructural en ambas manos y pies, de manera radiográfica en la Semana 54 según el cambio con respecto al período inicial en el puntaje Sharp modificado por van der Heijde (vdH-S, por sus siglas en inglés), un puntaje compuesto de daño estructural que mide la cantidad y el tamaño de las erosiones articulares y el grado de estrechamiento del espacio articular en las manos/muñecas y los pies.

En el Estudio RA I, aproximadamente el 80% de los pacientes presentaba datos de radiografías emparejados a las 54 semanas y aproximadamente el 70% a las 102 semanas. Se observó la inhibición de la progresión del daño estructural a las 54 semanas (Tabla 9) y se mantuvo durante 102 semanas.

En el Estudio RA II, >90% de los pacientes presentaron al menos 2 radiografías evaluables. Se observó inhibición de la progresión del daño estructural en las Semanas 30 y 54 (Tabla 9) en los grupos de infliximab + MTX en comparación con MTX solo. Los pacientes tratados con infliximab + MTX demostraron menos progresión del daño estructural en comparación con MTX solo, ya fuera que los reactantes de fase aguda iniciales (ESR y PCR) fueran normales o elevados: los pacientes con reactantes de fase aguda iniciales elevados tratados con MTX solo demostraron una progresión media en el puntaje de vdH-S de 4,2 unidades en comparación con los pacientes tratados con infliximab + MTX que demostraron 0,5 unidades de progresión; los pacientes con reactantes de fase aguda iniciales normales tratados con MTX solo demostraron una progresión media en el puntaje de vdH-S de 1,8 unidades en comparación con los tratados con infliximab + MTX que demostraron 0,2 unidades de progresión. De los pacientes que recibían infliximab + MTX, el 59% no presentó progresión (puntaje vdH-S ≤ 0 unidades) de daño estructural en comparación con el 45% de los pacientes que recibían MTX solo. En un subconjunto de pacientes que comenzaron el estudio sin erosiones, infliximab + MTX mantuvo un estado sin erosión al año de tratamiento en una mayor proporción de pacientes que MTX solo, 79% (77/98) frente a 58% (23/40), respectivamente ($P < 0,01$). Menos pacientes en los grupos de infliximab + MTX (47%) desarrollaron erosiones en articulaciones no relacionadas en comparación con MTX solo (59%).

Tabla 9. Cambio Radiográfico desde el Periodo Inicial hasta la Semana 54 en Pacientes Adultos con AR (Estudios RA I y RA II)						
		Estudio RA I			Estudio RA II	
		Infliximab + MTX			Infliximab + MTX	
		3 mg/kg	10 mg/kg		3 mg/kg	6 mg/kg
	Placebo + MTX	Cada 8 sem.	Cada 8 sem.	Placebo + MTX	Cada 8 sem.	Cada 8 sem.
	(n = 64)	(n = 71)	(n = 77)	(n = 282)	(n = 359)	(n = 363)
Puntaje Total						
Periodo Inicial						
Media	79	78	65	11,3	11,6	11,2
Mediana	55	57	56	5,1	5,2	5,3
Cambio respecto del valor inicial						
Media	6,9	1,3 ^a	0,2 ^a	3,7	0,4 ^a	0,5 ^a
Mediana	4,0	0,5	0,5	0,4	0,0	0,0
Puntaje de Erosión						
Periodo Inicial						
Media	44	44	33	8,3	8,8	8,3
Mediana	25	29	22	3,0	3,8	3,8

Tabla 9. Cambio Radiográfico desde el Periodo Inicial hasta la Semana 54 en Pacientes Adultos con AR (Estudios RA I y RA II)

		Estudio RA I			Estudio RA II	
		Infliximab + MTX			Infliximab + MTX	
		3 mg/kg	10 mg/kg		3 mg/kg	6 mg/kg
	Placebo + MTX	Cada 8 sem.	Cada 8 sem.	Placebo + MTX	Cada 8 sem.	Cada 8 sem.
	(n = 64)	(n = 71)	(n = 77)	(n = 282)	(n = 359)	(n = 363)
Cambio respecto del valor inicial						
Media	4,1	0,2 ^a	0,2 ^a	3,0	0,3 ^a	0,1 ^a
Mediana	2,0	0,0	0,5	0,3	0,0	0,0
Puntaje de JSN						
Periodo Inicial						
Media	36	34	31	3,0	2,9	2,9
Mediana	26	29	24	1,0	1,0	1,0
Cambio respecto del valor inicial						
Media	2,9	1,1 ^a	0,0 ^a	0,6	0,1 ^a	0,2
Mediana	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

^a $P < 0,001$ para cada resultado frente al placebo.

Respuesta de la Función Física

Se evaluó la función física y la discapacidad mediante el uso del Cuestionario de Evaluación de Salud (HAQ-DI, por sus siglas en inglés) y el cuestionario sobre la calidad de vida relacionada con la salud en general SF-36.

En el Estudio RA I, todas las dosis/los cronogramas de infliximab + MTX mostraron una mejoría significativamente mayor con respecto al período inicial en puntaje de resumen del componente físico de HAQ-DI y SF-36 promediado en el tiempo hasta la Semana 54 en comparación con el tratamiento con placebo + MTX y no mostraron ningún empeoramiento el puntaje de resumen del componente mental de SF-36. La mediana (rango intercuartil) de la mejoría a partir del período inicial hasta la Semana 54 en el HAQ-DI fue 0,1 (-0,1; 0,5) para el grupo con placebo + MTX y 0,4 (0,1; 0,9) para el grupo con infliximab + MTX ($p < 0,001$).

Los efectos de HAQ-DI y SF-36 se mantuvieron hasta la Semana 102. Aproximadamente el 80% de los pacientes en todas las dosis/cronogramas de infliximab + MTX permanecieron en el ensayo durante 102 semanas.

En el Estudio RA II, ambos grupos de tratamiento con infliximab mostraron una mejoría mayor en HAQ-DI con respecto al período inicial promediado con el tiempo hasta la Semana 54 en comparación con MTX solo; 0,7 para infliximab + MTX frente a 0,6 para MTX solo ($P \leq 0,001$). No se observó un empeoramiento en el puntaje del resumen del componente mental de SF-36.

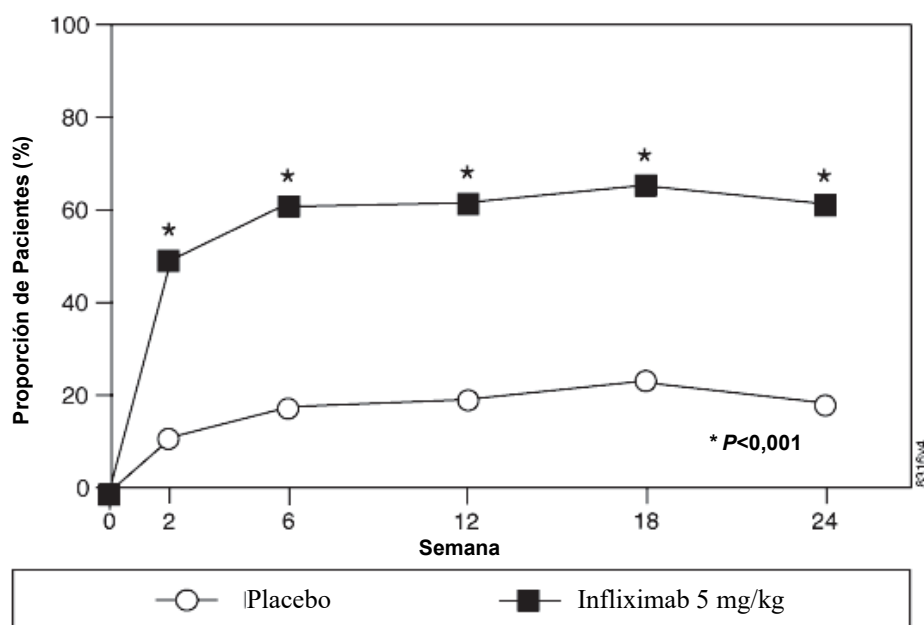
15.6 Espondilitis Anquilosante

Se evaluó la seguridad y eficacia de infliximab en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo realizado en 279 pacientes adultos con EA activa. Los pacientes tenían entre 18 y 74 años y padecían espondilitis anquilosante según lo definido por los criterios de Nueva York modificados para la Espondilitis Anquilosante. Los pacientes debían haber presentado enfermedad activa según lo evidenciado tanto por un puntaje >4 (posible rango de 0 a 10) en el Índice de Actividad de Espondilitis Anquilosante de Bath (BASDAI, por sus siglas en inglés) y un puntaje de dolor en la columna >4 (en una Escala Analógica Visual [EVA] de 0 a 10). Los pacientes con anquilosis completa de la columna vertebral se excluyeron de la participación en el estudio y se prohibió el consumo de Medicamentos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) y corticosteroides sistémicos. Se administraron dosis de infliximab 5 mg/kg o placebo por vía intravenosa en las Semanas 0, 2, 6, 12 y 18.

A las 24 semanas, se observó una mejoría en los signos y síntomas de la EA según lo determinado por la proporción de pacientes que lograron una mejoría del 20% en los criterios de respuesta de ASAS (ASAS 20) en el 60% de los pacientes del

grupo tratado con infliximab frente al 18% de los pacientes del grupo con placebo ($p < 0,001$). Se observó una mejora en la semana 2 y se mantuvo hasta la semana 24 (Figura 3 y Tabla 10).

Figura 3. Proporción de Pacientes Adultos con EA que Alcanzaron una Respuesta de ASAS 20



A las 24 semanas, las proporciones de pacientes que alcanzaron una mejoría del 50% y del 70% en los signos y síntomas de EA, según lo determinado mediante los criterios de respuesta de ASAS (ASAS 50 y ASAS 70, respectivamente), fueron del 44% y del 28%, respectivamente, para los pacientes que recibieron infliximab, en comparación con el 9% y el 4%, respectivamente, para los pacientes que recibieron un placebo ($P < 0,001$, infliximab frente a placebo). Se alcanzó un nivel bajo de actividad de la enfermedad (definido como un valor < 20 [en una escala de 0 a 100 mm] en cada uno de los 4 parámetros de respuesta ASAS) en el 22% de los pacientes tratados con infliximab, frente al 1% en los pacientes tratados con placebo ($P < 0,001$).

Tabla 10. Componentes de la Actividad de la Enfermedad de EA					
	Placebo (n = 78)		Infliximab 5 mg/kg (n = 201)		Valor <i>P</i>
	Periodo Inicial	24 Semanas	Periodo Inicial	24 Semanas	
Respuesta ASAS 20					
Criterio (media)					
Evaluación Global del Paciente ^a	6,6	6,0	6,8	3,8	<0,001
Dolor en la columna vertebral ^a	7,3	6,5	7,6	4,0	<0,001
BASFI ^b	5,8	5,6	5,7	3,6	<0,001
Inflamación ^c	6,9	5,8	6,9	3,4	<0,001
Reactantes de fase aguda					
PCR media ^d (mg/dL)	1,7	1,5	1,5	0,4	<0,001
Movilidad de la columna vertebral (cm, media)					
Test de Schober modificado ^e	4,0	5,0	4,3	4,4	0,75
Expansión del pecho ^e	3,6	3,7	3,3	3,9	0,04
Distancia trago-pared ^e	17,3	17,4	16,9	15,7	0,02
Flexión lateral de la columna vertebral ^e	10,6	11,0	11,4	12,9	0,03

Tabla 10. Componentes de la Actividad de la Enfermedad de EA					
	Placebo (n = 78)		Infliximab 5 mg/kg (n = 201)		Valor <i>P</i>
	Periodo Inicial	24 Semanas	Periodo Inicial	24 Semanas	

^a Medido en una EVA con 0="ninguno" y 10="severo"

^b Índice Funcional de Bath para la Espondilitis Anquilosante (BASFI), promedio de 10 preguntas

^c Inflamación, promedio de las últimas 2 preguntas en el índice BASDAI de 6 preguntas

^d Rango normal de PCR de 0 a 1,0 mg/dL

^e Valores normales de movilidad de la columna vertebral: prueba de Schober modificado: >4 cm; expansión del pecho: >6 cm; distancia trago-pared: <15 cm; flexión lateral de la columna vertebral: >10 cm

La mediana de mejoría con respecto al período inicial en el puntaje de resumen del componente físico del cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud SF-36 en la Semana 24 fue de 10,2 para el grupo con infliximab frente a 0,8 para el grupo con placebo ($P < 0,001$). No hubo cambios en el puntaje de resumen del componente mental de SF-36 en el grupo con infliximab ni en el grupo con placebo.

Los resultados de este estudio fueron similares a los observados en un estudio controlado con placebo, multicéntrico y doble ciego de 70 pacientes con EA.

15.7 Artritis Psoriásica

Se evaluó la seguridad y la eficacia de infliximab en un estudio controlado con placebo, multicéntrico y doble ciego realizado en 200 pacientes adultos con APs activa a pesar de recibir tratamiento con DMARD o AINEs (≥ 5 articulaciones inflamadas y ≥ 5 articulaciones sensibles al tacto) con 1 o más de los siguientes subtipos: artritis con articulaciones interfalángicas distales (IFD) afectadas (n=49), artritis mutilante (n=3), artritis periférica asimétrica (n=40), artritis poliarticular (n=100) y espondilitis con artritis periférica (n=8). Los pacientes también tenían Ps con lesiones calificativas objetivo ≥ 2 cm de diámetro. Un cuarenta y seis por ciento de los pacientes siguió recibiendo dosis estables de metotrexato (≤ 25 mg/semana). Durante la fase doble ciego de 24 semanas, los pacientes recibieron 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, los pacientes que recibían placebo y que habían tenido una mejoría $< 10\%$ en comparación con el periodo inicial en el recuento de articulaciones inflamadas y de articulaciones sensibles al tacto se pasaron a la inducción con infliximab (interrupción temprana). En la Semana 24, todos los pacientes tratados con placebo se cambiaron a un tratamiento de inducción con infliximab. Los pacientes continuaron con la dosificación hasta la Semana 46.

Respuesta Clínica

El tratamiento con infliximab tuvo como resultado una mejoría en los signos y síntomas según lo evaluado por los criterios ACR y el 58% de los pacientes tratados con infliximab alcanzó una respuesta ACR 20 en la Semana 14 en comparación con el 11% de los pacientes tratados con placebo ($P < 0,001$). La respuesta fue similar independientemente de la administración concomitante de metotrexato. Se observó una mejoría desde la Semana 2. A los 6 meses, el 54%, el 41% y el 27% de los pacientes que recibieron infliximab alcanzaron las repuestas ACR 20/50/70, respectivamente, en comparación con el 16%, el 4% y el 2%, respectivamente, de los pacientes que recibieron placebo. Se observaron respuestas similares en pacientes con cada uno de los subtipos de APs, aunque se inscribieron pocos pacientes con los subtipos artritis mutilante y espondilitis con artritis periférica.

En comparación con el tratamiento con placebo, el tratamiento con infliximab generó una mejora en los componentes de los criterios de respuesta del ACR, así como también en dactilitis y entesopatía (Tabla 11). La respuesta clínica se mantuvo hasta la Semana 54. Se observaron respuestas ACR similares en un estudio controlado con placebo aleatorizado previamente de 104 pacientes con APs y las respuestas se mantuvieron durante 98 semanas en una fase de extensión abierta.

Tabla 11. Componentes de ACR 20 y Porcentaje de Pacientes Adultos con APs con 1 o Más Articulaciones con Dactilitis, y Porcentaje de Pacientes Adultos con APs con Entesopatía en el Periodo Inicial y la Semana 24				
	Placebo (n = 100)		Infliximab 5 mg/kg^a (n = 100)	
Pacientes aleatorizados				
	Periodo Inicial	Semana 24	Periodo Inicial	Semana 24
Parámetros (Medianas)				
No. de articulaciones sensibles ^b	24	20	20	6
No. de articulaciones inflamadas ^c	12	9	12	3
Dolor ^d	6,4	5,6	5,9	2,6
Evaluación global del médico ^d	6,0	4,5	5,6	1,5
Evaluación global del paciente ^d	6,1	5,0	5,9	2,5
Índice de Discapacidad (HAQ-DI) ^e	1,1	1,1	1,1	0,5
PCR (mg/dL) ^f	1,2	0,9	1,0	0,4
% de pacientes con 1 o más dedos con dactilitis	41	33	40	15
% de pacientes con entesopatía	35	36	42	22

^a $P < 0,001$ para el cambio porcentual con respecto al período inicial en todos los componentes de ACR 20 en la Semana 24, $P < 0,05$ para el % de pacientes con dactilitis y $P = 0,004$ para el % de pacientes con entesopatía en la Semana 24

^b Escala 0-68

^c Escala 0-66

^d Escala visual analógica (0=mejor, 10=peor)

^e Cuestionario de evaluación de salud, determinación de 8 categorías: vestimenta y aseo, capacidad de levantarse, alimentarse, caminar, higienizarse, alcanzar objetos, sujetarlos y realizar actividades (0=mejor, 3=peor).

^f Rango normal de 0 a 0,6 mg/dL

La mejoría en el Índice de Severidad y Área de Psoriasis (PASI, por sus siglas en inglés) en pacientes con APs con un área de superficie corporal (ASC) inicial $\geq 3\%$ (n=87 con placebo, n=83 con infliximab) se alcanzó en la Semana 14, independientemente del consumo concomitante de metotrexato y el 64% de los pacientes tratados con infliximab alcanzó al menos el 75% de mejoría con respecto al período inicial frente al 2% de los pacientes tratados con placebo; la mejoría se observó en algunos pacientes a partir de la Semana 2. A los 6 meses, el 60% y el 39% de los pacientes que recibieron infliximab alcanzaron las repuestas PASI 75 y PASI 90, respectivamente, en comparación con el 1% y el 0%, respectivamente, de los pacientes que recibieron placebo. En general, la respuesta de PASI se mantuvo durante la Semana 54 [consulte la sección Estudios Clínicos (15.8)].

Respuesta Radiográfica

Se evaluó el daño estructural en manos y pies de manera radiográfica según el cambio con respecto al período inicial en el puntaje van der Heijde-Sharp (vdH-S), modificado por la incorporación de las articulaciones IFD de la mano. El puntaje vdH-S modificado total es un puntaje compuesto del daño estructural que mide la cantidad y el tamaño de las erosiones articulares y el grado de estrechamiento del espacio articular (JSN, por sus siglas en inglés) en las manos y los pies. En la Semana 24, los pacientes tratados con infliximab presentaron menos progresión radiográfica que los pacientes tratados con placebo (cambio medio de -0,70 frente a 0,82, $P < 0,001$). Los pacientes tratados con infliximab también presentaron menos progresión en los puntajes de erosión (-0,56 frente a 0,51) y los puntajes de JSN (-0,14 frente a 0,31). Los pacientes del grupo con infliximab demostraron la inhibición continua del daño estructural en la Semana 54. La mayoría de los pacientes mostraron poco o ningún cambio en el puntaje de vdH-S durante este estudio de 12 meses (mediana del cambio de 0 tanto en los pacientes que inicialmente recibieron infliximab como en los que recibieron placebo). Más pacientes en el grupo de placebo (12%) presentaron una progresión radiográfica fácilmente observada en comparación con el grupo de infliximab (3%).

Función Física

Se evaluó el estado de la función física mediante el uso del Índice de Discapacidad HAQ (HAQ-DI) y la Encuesta de Salud SF-36. Los pacientes tratados con infliximab demostraron una mejoría significativa en la función física según lo evaluado por el cuestionario HAQ-DI (mediana de mejoría porcentual en el puntaje HAQ-DI desde el período inicial hasta la Semana 14 y 24 del 43% para los pacientes tratados con infliximab frente al 0% para los pacientes tratados con placebo).

Durante la parte controlada con placebo del ensayo (24 semanas), el 54% de los pacientes tratados con infliximab lograron una mejoría de importancia clínica en el cuestionario HAQ-DI (disminución $\geq 0,3$ unidades), en comparación con el 22% de los pacientes tratados con placebo. Los pacientes tratados con infliximab también demostraron una mayor mejoría en los puntajes del resumen del componente mental y físico de SF-36, en comparación con los pacientes tratados con placebo. Las respuestas se mantuvieron hasta por 2 años en un estudio de extensión abierto.

15.8 Psoriasis en Placa

Se evaluó la seguridad y la eficacia de infliximab en 3 estudios controlados con placebo, aleatorizado y doble ciego realizados en pacientes de 18 años y mayores con Ps crónica y estable con afectación $\geq 10\%$ del ASC, un puntaje PASI mínimo de 12 y que eran candidatos para el tratamiento sistémico o la fototerapia. Los pacientes con psoriasis guttata, pustular o eritrodermica se excluyeron de estos estudios. No se permitieron tratamientos concomitantes antipsoriásicos durante el estudio, excepto los corticosteroides tópicos de baja potencia sobre el rostro y la ingle después de la Semana 10 desde el inicio del estudio.

El Estudio I (EXPRESS) evaluó a 378 pacientes que recibieron placebo o infliximab a una dosis de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 (terapia de inducción), seguido de terapia de mantenimiento cada 8 semanas. En la Semana 24, el grupo con placebo se cambió al tratamiento de inducción con infliximab (5 mg/kg), seguido por un tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas. Los pacientes originalmente aleatorizados para recibir infliximab continuaron recibiendo infliximab 5 mg/kg cada 8 semanas hasta la Semana 46. En todos los grupos de tratamiento, el puntaje PASI mediano inicial fue de 21 y el puntaje inicial de la Evaluación Global del Médico Fija (sPGA, por sus siglas en inglés) varió de moderado (52% de los pacientes) a notable (36%) y a severo (2%). Además, el 75% de los pacientes tenían un ASC $>20\%$. El 71% de los pacientes se sometió anteriormente a un tratamiento sistémico y el 82% recibió fototerapia.

El Estudio II (EXPRESS II) evaluó a 835 pacientes que recibieron placebo o infliximab en dosis de 3 mg/kg o 5 mg/kg en las Semanas 0, 2 y 6 (terapia de inducción). En la Semana 14, dentro de cada grupo de dosis de infliximab, los pacientes se aleatorizaron a un tratamiento de mantenimiento programado (cada 8 semanas) o según necesidad (PRN) hasta la Semana 46. En la Semana 16, el grupo con placebo se cambió al tratamiento de inducción con infliximab (5 mg/kg), seguido por un tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas. En todos los grupos de tratamiento, el puntaje PASI inicial mediano fue de 18, y el 63% de los pacientes tenían un ASC $>20\%$. El 55% de los pacientes se sometió anteriormente a un tratamiento sistémico y el 64% recibió fototerapia.

El Estudio III (SPIRIT) evaluó a 249 pacientes que previamente habían recibido tratamiento con psoraleno más luz ultravioleta A (PUVA, por sus siglas en inglés) u otro tratamiento sistémico para la psoriasis. Estos pacientes se aleatorizaron para recibir placebo o infliximab en dosis de 3 mg/kg o 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6. En la Semana 26, los pacientes con un puntaje sPGA moderado o peor (mayor que o igual a 3 en una escala de 0 a 5) recibieron una dosis adicional del tratamiento aleatorizado. En todos los grupos de tratamiento, el puntaje PASI inicial mediano fue de 19 y el puntaje inicial de la sPGA varió de moderado (62% de los pacientes) a notable (22%) y a severo (3%). Además, el 75% de los pacientes tenían un ASC $>20\%$. De los pacientes inscritos, 114 (46%) recibieron la dosis adicional de la Semana 26.

En los Estudios I, II y III, el criterio primario de valoración fue la proporción de pacientes que lograron una reducción en el puntaje de al menos el 75% desde el periodo inicial en la Semana 10 por el PASI (PASI 75). En el Estudio I y el Estudio III, otro resultado evaluado incluyó la proporción de pacientes que lograron un puntaje de “sin lesiones” o “mínimo” por la sPGA. La sPGA es una escala de 6 categorías que van desde “5 = severo” hasta “0 = sin lesiones” que indica la evaluación global del médico respecto de la severidad de la psoriasis y se centra en la induración, el eritema y la escamación. El éxito del tratamiento, definido como “sin lesiones” o “mínimo”, consistió en una elevación mínima o nula en la placa, hasta una tenue coloración roja en el eritema y ninguna o una escama fina y mínima en $<5\%$ de la placa.

En el Estudio II también se evaluó la proporción de pacientes que lograron una calificación de “sin lesiones” o “excelente” por la Evaluación Global del Médico relativa (rPGA). La rPGA es una escala de 6 categorías que oscila entre “6 = peor” y “1 = eliminado” que se evaluó en relación con el periodo inicial. Las lesiones generales se clasificaron teniendo en cuenta el porcentaje de afectación corporal y la induración, la descamación y el eritema en general. El éxito del tratamiento, definido como “sin lesiones” o “excelente”, consistió en cierta coloración rosada o pigmentación residual a una mejoría notable (textura de piel casi normal, puede haber algo de eritema). Los resultados de estos estudios se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12. Estudios de Psoriasis I, II y III en Adultos Porcentaje de Pacientes que Alcanzaron PASI 75 y Porcentaje con Resultado “Satisfactorio” en la Evaluación Global del Médico en la Semana 10			
	Placebo	Infliximab	
		3 mg/kg	5 mg/kg
Estudio I sobre Psoriasis - pacientes aleatorizados ^a	77	---	301
PASI 75	2 (3%)	---	242 (80%)*
sPGA	3 (4%)	---	242 (80%)*
Estudio II sobre Psoriasis - pacientes aleatorizados ^a	208	313	314
PASI 75	4 (2%)	220 (70%)*	237 (75%)*
rPGA	2 (1%)	217 (69%)*	234 (75%)*
Estudio III sobre Psoriasis - pacientes aleatorizados ^b	51	99	99
PASI 75	3 (6%)	71 (72%)*	87 (88%)*
sPGA	5 (10%)	71 (72%)*	89 (90%)*

* $P < 0,001$ en comparación con el placebo.

^a Se consideró que los pacientes con datos faltantes en la semana 10 no presentaron respuesta al tratamiento.

^b Se imputó a los pacientes con datos faltantes en la semana 10 según la última observación.

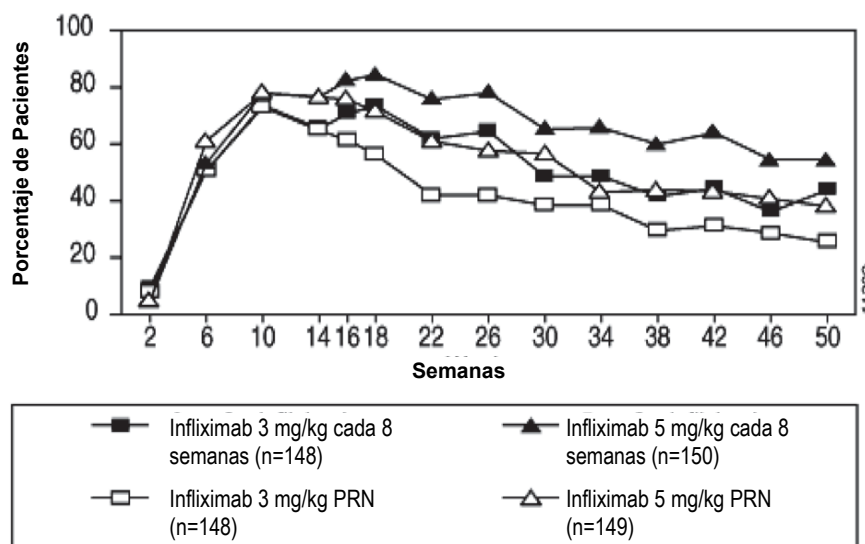
En el Estudio I, en el subgrupo de pacientes con Ps más extendida que habían recibido fototerapia previamente, el 85% de los pacientes con infliximab 5 mg/kg lograron un PASI 75 en la Semana 10 frente al 4% de los pacientes con placebo.

En el Estudio II, en el subgrupo de pacientes con Ps más extendida que habían recibido fototerapia previamente, el 72% y el 77% de los pacientes con infliximab 3 mg/kg y 5 mg/kg lograron un PASI 75 en la Semana 10, respectivamente, frente al 1% con placebo. En el Estudio II, de los pacientes con Ps más extendida que habían terminado en fracaso o eran intolerantes a la fototerapia, el 70% y el 78% de los pacientes con infliximab 3 mg/kg y 5 mg/kg lograron un PASI 75 en la Semana 10 respectivamente, en comparación con el 2% con placebo.

Se estudió el mantenimiento de la respuesta en un subconjunto de 292 y 297 pacientes tratados con infliximab en los grupos de 3 mg/kg y 5 mg/kg, respectivamente, en el Estudio II. Después de estratificarlos según la respuesta PASI en la Semana 10 y el sitio de investigación, se volvió a aleatorizar a los pacientes de los grupos de tratamiento activo a una terapia de mantenimiento programada o según necesidad, a partir de la Semana 14.

Los grupos que recibieron una dosis de mantenimiento cada 8 semanas parecieron tener un porcentaje mayor de pacientes que mantenían un puntaje PASI 75 hasta la Semana 50, en comparación con los pacientes que recibieron dosis según necesidad o dosis de PRN, y la mejor respuesta se mantuvo con la dosis de 5 mg/kg cada 8 semanas. Estos resultados se muestran en la Figura 4. En la Semana 46, cuando las concentraciones séricas de infliximab se encontraban en el nivel mínimo, en el grupo de dosis cada 8 semanas, el 54% de los pacientes del grupo con 5 mg/kg, en comparación con el 36% en el grupo con 3 mg/kg, alcanzaron un puntaje PASI 75. El porcentaje más bajo de pacientes que respondieron con PASI 75 en el grupo con dosis de 3 mg/kg cada 8 semanas, en comparación con el grupo con 5 mg/kg, estuvo asociado con un porcentaje menor de pacientes con niveles de infliximab séricos mínimos detectables. Es posible que esto esté relacionado, en parte, con las tasas de anticuerpos más altas [consulte la sección Reacciones Adversas (9.1)]. Además, en un subconjunto de pacientes que alcanzaron una respuesta en la Semana 10, el mantenimiento de la respuesta parece ser mayor en pacientes que recibieron infliximab cada 8 semanas en la dosis de 5 mg/kg. Independientemente de si las dosis de mantenimiento se administran según necesidad o cada 8 horas, existe una disminución en la respuesta en una subpoblación de pacientes de cada grupo con el transcurso del tiempo. Los resultados del Estudio I hasta la Semana 50 en el grupo con dosis de mantenimiento de 5 mg/kg cada 8 horas fueron similares a los resultados del Estudio II.

Figura 4. Proporción de Pacientes Adultos con Ps que Alcanzaron $\geq 75\%$ de Mejoría en PASI desde el Periodo Inicial hasta la Semana 50 (Pacientes Aleatorizados en la Semana 14)



No se ha evaluado la eficacia ni la seguridad del tratamiento con infliximab más allá de las 50 semanas en pacientes con Ps.

16. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No conocido.

17. INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE

Aconseje al paciente o a su cuidador que lean el inserto para el paciente.

Se debe informar a los pacientes o a sus cuidadores de los posibles beneficios y riesgos de IXIFI. Los profesionales de salud deben indicar a sus pacientes o cuidadores que lean el inserto para el paciente antes de iniciar el tratamiento con IXIFI y que la vuelvan a leer cada vez que reciban una perfusión.

Infecciones

Informe a los pacientes de que IXIFI aumenta el riesgo de desarrollar infecciones serias. Indique a los pacientes la importancia de ponerse en contacto con su profesional de salud si desarrollan cualquier síntoma de una infección, incluida tuberculosis, infecciones fúngicas invasivas y reactivación de infecciones por el virus de la hepatitis B [consulte *Advertencias y Precauciones* (8.1, 8.3)].

Neoplasias malignas

Se han notificado neoplasias en niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con bloqueantes del TNF. Se debe asesorar a los pacientes sobre el riesgo de linfoma y otras neoplasias malignas mientras reciben IXIFI [consulte *Advertencias y Precauciones* (8.2)].

Hepatotoxicidad

Indique a los pacientes que soliciten atención médica si desarrollan signos o síntomas de hepatotoxicidad (p. ej., ictericia) [consulte *Advertencias y Precauciones* (8.4)].

Insuficiencia cardíaca

Indique a los pacientes que busquen atención médica y consulte a su médico si desarrollan signos o síntomas de insuficiencia cardíaca [consulte *Contraindicaciones* (7) y *Advertencias y Precauciones* (8.5)].

Reacciones hematológicas

Indique a los pacientes que soliciten atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (p. ej., fiebre persistente) mientras toman IXIFI [consulte *Advertencias y Precauciones* (8.6)].

Hipersensibilidad

Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan algún síntoma de reacciones de hipersensibilidad graves [consulte *Advertencias y Precauciones (8.7)*].

Reacciones cardiovasculares y cerebrovasculares durante y después de la infusión

Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan cualquier síntoma nuevo o empeoramiento de los síntomas de reacciones cardiovasculares y cerebrovasculares que se hayan notificado durante y en las 24 horas posteriores al inicio de la infusión de IXIFI [consulte *Advertencias y precauciones (8.8)*].

Reacciones neurológicas

Aconsejar a los pacientes que soliciten atención médica si desarrollan signos o síntomas de reacciones neurológicas [consulte *Advertencias y Precauciones (8.9)*].

Vacunas Vivas/Agentes Infecciosos Terapéuticos

Indique a los pacientes tratados con IXIFI que eviten recibir vacunas vivas o agentes infecciosos terapéuticos [consulte *Advertencias y Precauciones (8.13)*].

18. DATOS FARMACÉUTICOS

18.1 Lista de excipientes

Succinato disódico hexahidratado, Ácido Succínico, Sacarosa, Polisorbato 80, Agua para inyección*.

* se elimina durante el liofilizado.

18.2 Incompatibilidades

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

18.3 Tiempo de vida útil

Antes de la reconstitución:

60 meses, conservando el producto refrigerado a una temperatura de entre 2°C y 8°C.

IXIFI se puede conservar a temperaturas de hasta un máximo de 30 °C durante un único periodo de hasta 6 meses, pero sin sobrepasar la fecha de vencimiento inicial. La nueva fecha de vencimiento se debe escribir en la caja. Una vez que se ha extraído del almacenamiento refrigerado, IXIFI no se debe devolver al almacenamiento refrigerado.

Tras la reconstitución y dilución:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituída durante 24 horas a temperaturas de 2 °C a 30 °C. Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión se debe administrar inmediatamente o en las siguientes 3 horas después de la reconstitución y dilución.

18.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar refrigerado entre 2 °C y 8 °C.

Para las condiciones de conservación de hasta 30 °C antes de la reconstitución del producto biológico, ver sección 18.3.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del producto biológico, ver sección 18.3.

18.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón conteniendo 1 vial de vidrio tipo I incoloro.

18.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

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

Inspeccionar el producto farmacéutico por materia particulada o decoloración antes de la administración. No usar si se observan partículas opacas visibles, decoloración o partículas extrañas.

Fecha de revisión: Enero de 2024

LLD_Per_USPI_LAB-0907-3.0_04Enero2024_v2