

FICHA TÉCNICA

[NOMBRE]

FLIXMAB® 100 mg

INFLIXIMAB

POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Producto Biológico Similar

INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF- α)

[INFORMACIÓN CLÍNICA]

1. Indicaciones terapéuticas:

Artritis reumatoide (AR)

Este es un medicamento contra la AR para el control de enfermedades en pacientes con AR de moderada a grave. Este producto se puede combinar con metotrexato para reducir los signos y síntomas y mejorar la función física para prevenir la discapacidad.

Enfermedad de Crohn (EC) en adultos y niños (No menos de 6 años)

Para pacientes con enfermedad activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, este producto puede reducir los signos y síntomas, inducir y mantener la remisión clínica, inducir la curación de la mucosa en adultos, mejorar la calidad de vida y disminuir o suspender el uso de corticosteroides en adultos.

Fístula Enfermedad de Crohn

Para los pacientes, este producto puede reducir el número de fístulas enterocutáneas y rectovaginales, reducir los signos y síntomas y mejorar la calidad de vida.

Espondilitis anquilosante (EA)

Para los pacientes, este producto puede reducir los signos y síntomas, incluido el aumento del rango de movimiento, mejorar la función física y la calidad de vida.

Psoriasis en placa (Ps)

Este producto es para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas crónica grave (es decir, extensa y/o incapacitante) que son candidatos para terapia sistémica y cuando otras terapias sistémicas, como metotrexato, ciclosporina y fotoquimioterapia, son médicamente menos apropiadas. Este producto solo se puede usar cuando el médico puede monitorear y entrevistar a los pacientes con regularidad.

Colitis ulcerativa (CU) en adulto

Este producto es para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerativa de moderada a grave cuando otras terapias tradicionales son menos apropiadas desde el punto de vista médico. Este producto puede reducir los signos y síntomas, inducir y mantener la remisión clínica, inducir la cicatrización de la mucosa adulta y disminuir o suspender el uso de corticosteroides.

2. Dosis y vía de administración:

Dosis:

Artritis reumatoide: En combinación con metotrexato, 3 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas y luego cada 8 semanas. Algunos pacientes pueden beneficiarse de un aumento de la dosis hasta 10 mg/kg cada 8 semanas o de un tratamiento cada 4 semanas.

Enfermedad de Crohn: 5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas, luego cada 8 semanas. Algunos pacientes adultos que inicialmente responden al tratamiento y luego pierden la respuesta al mismo pueden beneficiarse al aumentar la dosis a 10 mg/kg cada 8 semanas.

Enfermedad de Crohn pediátrica (≥ 6 años): 5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas, luego cada 8 semanas.

Los datos disponibles actualmente no respaldan el uso continuo de este producto para el tratamiento si no hay respuesta médica en las primeras 10 semanas del período de tratamiento. Para algunos pacientes, puede ser necesario un intervalo de administración más corto para mantener el beneficio del tratamiento. Para otros pacientes, un intervalo de administración más largo también puede beneficiar el tratamiento. Si la dosis se aumenta a 5 mg/kg en un intervalo de 8 semanas, puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. Para aquellos pacientes que no se benefician del tratamiento estándar actual, se debe considerar cuidadosamente el uso de una dosis ajustada. Debido a la ausencia de datos de estudios para pacientes pediátricos no mayores de 6 años, la dosis y la administración para estos pacientes no están claras.

Espondilitis anquilosante: 5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas, luego cada 6 semanas.

Espondilitis anquilosante palindrómica: en un intervalo de 20 semanas, el riesgo aumentará para los pacientes a los que se les administre una dosis única. En comparación con el tratamiento primario inducido, la eficacia del producto disminuye, pero la reacción a la infusión de leve a moderada aumenta.

La experiencia limitada indica que la reacción a la infusión (incluida la reacción grave) aumenta después de la palindrómica.

Si se interrumpe el tratamiento de mantenimiento, no se recomienda reiniciar el tratamiento inducido, pero debe administrarse nuevamente en función del tratamiento de mantenimiento.

Psoriasis en placa: 5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas, luego cada 8 semanas. Si no hay respuesta para los pacientes después de la semana 14 (después de la administración de 4 dosis), se debe suspender el tratamiento.

Colitis ulcerativa: 5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas, luego cada 8 semanas.

Vía de administración:

Vía intravenosa.

Este producto se administra por infusión intravenosa.

Explicación de la reacción a la infusión: la infusión intravenosa debe durar al menos 2 horas con un filtro en línea y los pacientes deben ser observados durante al menos 1 a 2 horas después de la infusión para evitar una reacción aguda a la infusión. El hospital debe estar equipado con corticosteroides, epinefrina, antihistamínicos y vías respiratorias artificiales para primeros auxilios.

Según el criterio del médico, los pacientes pueden aceptar un tratamiento previo con antihistamínicos, hidrocortisona o acetaminofén y disminuir la velocidad de la infusión para disminuir el riesgo de reacción a la infusión, especialmente en aquellos pacientes que han sufrido una reacción a la infusión relacionada.

Durante la infusión, reduzca la velocidad de la infusión o pause la infusión para mejorar la reacción de leve a moderada a la infusión. Una vez mejorada, reiniciar la infusión a menor velocidad o administrar los antihistamínicos, paracetamol o corticosteroides al mismo tiempo. Si los pacientes aún no pueden tolerar la infusión, se debe suspender.

En pacientes con hipersensibilidad grave que se produzca durante la infusión o poco después de la infusión, se debe suspender el tratamiento. Maneje la reacción grave según los signos y síntomas por parte de personal profesional y el medicamento adecuado.

Guía de uso: la operación debe ser estéril.

1. Calcule la dosis, el volumen total de solución de producto reconstituido requerido y la cantidad de viales de producto necesarios. Es posible que se necesite más de un vial para una dosis completa.
2. Reconstituya cada vial de 100 mg con 10 mL de agua estéril para inyección para obtener una concentración de 10 mg/mL, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 o más pequeña de la siguiente manera:
 - Retire la tapa abatible del vial y limpie la parte superior con un algodón con alcohol.
 - Inserte la aguja de la jeringa en el vial a través del centro del tapón de goma y dirija el chorro de agua estéril para inyección a la pared de vidrio del vial. Agite suavemente la solución girando el vial para disolver el polvo liofilizado, que tiene una apariencia similar a una torta. Evite la agitación prolongada o vigorosa. NO SACUDIR. No es inusual que la solución forme espuma durante la reconstitución.
 - Deje reposar la solución reconstituida durante 5 minutos. Inspeccione visualmente la solución reconstituida en busca de partículas y decoloración. La solución reconstituida debe ser de incolora a amarillo claro y opalescente, y la solución puede desarrollar algunas partículas translúcidas ya que Infliximab es una proteína. No lo use si el polvo liofilizado no se ha disuelto completamente o si hay partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas. No almacene la solución reconstituida sin usar.
3. Diluya el volumen total de la solución del producto reconstituido a 250 mL con inyección estéril de cloruro de sodio al 0,9 % (no diluya con ningún otro diluyente) de la siguiente manera:
 - Extraiga un volumen del frasco o bolsa de inyección de cloruro de sodio al 0,9% de 250 mL igual al volumen total de producto reconstituido requerido para una dosis. Agregue lentamente el volumen total de la solución del producto reconstituido del vial al frasco o bolsa de infusión de 250 mL.
 - Deseche cualquier porción no utilizada de la solución del producto reconstituido que quede en los viales.
 - Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución. La concentración de infusión resultante debe oscilar entre 0,4 mg/mL (concentración mínima recomendada) y 4 mg/mL (concentración máxima recomendada) de Infliximab.

4. La infusión debe comenzar dentro de las 3 horas posteriores a la reconstitución y dilución. La infusión debe administrarse por vía intravenosa durante al menos 2 horas con un equipo de infusión con un filtro en línea, estéril, apirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 1,2 µm o menos).
5. No se han realizado estudios de compatibilidad bioquímica física para evaluar la coadministración del producto con otros agentes. El producto no debe infundirse de forma concomitante en la misma vía intravenosa con otros agentes.

Para el medicamento administrado por vía parenteral, el cambio de color y las partículas deben confirmarse inicialmente mediante una prueba visual.

3. Contraindicaciones:

El uso de Infliximab está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (clase III/IV de la NYHA).

Infliximab está contraindicado en pacientes con una reacción previa de hipersensibilidad grave a Infliximab o cualquiera de los ingredientes inactivos de Infliximab o cualquier proteína murina.

Infliximab está contraindicado en pacientes con tuberculosis u otra infección activa (incluyendo infecciones oportunistas, sepsis y abscesos).

4. Precauciones de empleo adecuadas

➤ Tuberculosis:

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

Antes de iniciar el tratamiento con Infliximab, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación deberá incluir una detallada historia clínica con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto con la enfermedad y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deberá 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 debe 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, y especialmente en pacientes que hayan viajado recientemente a países con una alta prevalencia de tuberculosis, o que hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para el desarrollo de los signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Infliximab, incluyendo el desarrollo de tuberculosis en pacientes que tuvieron resultados negativos para la infección de tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento. Las pruebas para la infección tuberculosa latente también pueden arrojar resultados falsos negativos durante el tratamiento con Infliximab.

Infección grave

Los pacientes tratados con Infliximab tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que afecten a diversos sistemas y órganos que pueden provocar hospitalización o muerte.

Se han notificado infecciones oportunistas debidas a organismos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales o parásitos, incluyendo aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, criptococosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis, salmonelosis y tuberculosis. Los pacientes frecuentemente presentan enfermedad diseminada en lugar de localizada.

El tratamiento con Infliximab no debe iniciarse en pacientes con una infección activa, incluidas infecciones localizadas clínicamente importantes. Los pacientes mayores de 65 años, los pacientes con comorbilidades y/o los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes como corticosteroides o metotrexato pueden tener un mayor riesgo de infección. Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento en pacientes:

- Con infección crónica o recurrente;
- Que han estado expuestos a la tuberculosis;
- Con antecedentes de una infección oportunista;
- Que hayan residido o viajado a áreas de tuberculosis o micosis endémicas, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis;
- Con condiciones subyacentes que puedan predisponerlos a la infección.

Tuberculosis

Se han observado casos de reactivación de tuberculosis o nuevas infecciones tuberculosas en pacientes que reciben Infliximab, incluidos pacientes que han recibido previamente tratamiento para tuberculosis latente o activa. También se han producido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con Infliximab durante el tratamiento de la tuberculosis latente.

Los pacientes deben ser evaluados para detectar factores de riesgo de tuberculosis y realizar pruebas para detectar infección latente antes de iniciar Infliximab y periódicamente durante el tratamiento. La evaluación debe incluir el historial médico detallado de los pacientes, como los antecedentes de tuberculosis, los antecedentes de contacto íntimo previo con pacientes con tuberculosis y el régimen de tratamiento de la tuberculosis anterior y actual. Se deben realizar pruebas de detección a todos los pacientes, incluidas imágenes de tórax (se recomendó TC de tórax) y prueba de tuberculina. Si fuera apropiado, se recomendó el ensayo de mancha inmune ligado a enzimas de células T con especificidad del antígeno de *Mycobacterium tuberculosis*. Si se hace un diagnóstico definitivo de que los pacientes tenían tuberculosis activa, está prohibido el tratamiento con Infliximab.

Si se duda de que los pacientes tengan tuberculosis latente, deben consultar al proveedor de atención médica profesional local. La terapia antituberculosa debe realizarse antes del inicio de Infliximab en los pacientes. Se ha demostrado que el tratamiento de la infección tuberculosa latente antes del tratamiento con bloqueadores del TNF reduce el riesgo de reactivación de la tuberculosis durante el tratamiento. La induración de 5 mm o más con la prueba cutánea de

tuberculina debe considerarse un resultado positivo al evaluar si se necesita tratamiento para la tuberculosis latente antes de iniciar Infliximab, incluso en pacientes previamente vacunados con el Bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Aquí recordar a los prescriptores que existe el riesgo de un resultado falso negativo de la prueba cutánea de tuberculina, especialmente para aquellos pacientes con enfermedades graves o hipoinmunidad.

También se debe considerar la terapia antituberculosa antes del inicio de Infliximab en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un tratamiento adecuado, y para pacientes con una prueba negativa para tuberculosis latente pero que tienen factores de riesgo para infección tuberculosa. Se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis para ayudar a decidir si iniciar una terapia antituberculosa es apropiado para un paciente individual.

Se debe considerar seriamente la tuberculosis en pacientes que desarrollan una nueva infección durante el tratamiento con Infliximab, especialmente en pacientes que han viajado previa o recientemente a países con una alta prevalencia de tuberculosis, o que han tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa. Se debe informar a los pacientes que soliciten ayuda médica si se presentan síntomas de tuberculosis (tos continua, pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento.

Monitoreo

Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Infliximab, incluido el desarrollo de tuberculosis en pacientes que dieron negativo en la prueba de infección tuberculosa latente antes de iniciar la terapia. Las pruebas de infección tuberculosa latente también pueden dar resultados falsamente negativos mientras se está en tratamiento con Infliximab.

El riesgo de tuberculosis debe evaluarse periódicamente durante el tratamiento y cuidarse de la tuberculosis extrapulmonar y la tuberculosis aviar.

Se debe suspender Infliximab si un paciente desarrolla una infección grave o sepsis. Un paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con Infliximab debe ser monitoreado de cerca, someterse a un diagnóstico rápido y completo apropiado para un paciente inmunocomprometido y se debe iniciar una terapia antimicrobiana adecuada.

Infección fúngica invasiva

Para los pacientes que residen o viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar una infección fúngica invasiva si desarrollan una enfermedad sistémica grave. Se debe considerar una terapia antimicótica empírica adecuada mientras se realiza un estudio de diagnóstico. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para histoplasmosis pueden ser negativas en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea posible, la decisión de administrar una terapia antimicótica empírica en estos pacientes debe tomarse en consulta con un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas y debe tener en cuenta tanto el riesgo de infección fúngica grave como los riesgos de la terapia antimicótica.

Neoplasias malignas

Se han notificado neoplasias malignas, algunas mortales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con bloqueadores del TNF (inicio de la terapia ≤ 18 años), incluido Infliximab. Aproximadamente la mitad de estos casos fueron linfomas, incluidos el linfoma de Hodgkin y el no Hodgkin. Los otros casos representaron una variedad de neoplasias malignas, incluidas neoplasias raras que generalmente se asocian con inmunosupresión y neoplasias malignas que generalmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias

malignas ocurrieron después de una mediana de 30 meses (rango de 1 a 84 meses) después de la primera dosis de terapia con bloqueadores del TNF. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo inmunosupresores concomitantes. Estos casos se informaron después de la comercialización y se derivan de una variedad de fuentes, incluidos registros e informes espontáneos posteriores 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 recibieron un bloqueador del TNF en comparación con los pacientes de control. En las partes controladas y abiertas de los ensayos clínicos de Infliximab, 5 pacientes desarrollaron linfomas entre 5707 pacientes tratados con Infliximab (duración media del seguimiento de 1,0 años) frente a 0 linfomas en 1600 pacientes de control (duración media del seguimiento de 0,4 años). En pacientes con AR, se observaron 2 linfomas para una tasa de 0,08 casos por 100 pacientes-año de seguimiento, que es aproximadamente tres veces mayor de lo esperado en la población general. En la población combinada del ensayo clínico para AR, EC, PsA, EA, CU y Ps, se observaron 5 linfomas para una tasa de 0,10 casos por 100 pacientes-año de seguimiento, que es aproximadamente cuatro veces mayor de lo esperado en la población general. Los pacientes con EC, AR o Ps, en particular los pacientes con enfermedad muy activa y/o exposición crónica a terapias inmunosupresoras, pueden tener un riesgo mayor (hasta varias veces) que la población general de desarrollar linfoma, incluso en ausencia de bloqueadores del TNF. Se han notificado casos de leucemia aguda y crónica con el uso postcomercialización de bloqueadores del TNF en la AR y otras enfermedades. Incluso en ausencia de terapia con bloqueadores del TNF, los pacientes con AR pueden tener un riesgo mayor (aproximadamente 2 veces) que la población general de desarrollar leucemia.

Neoplasias malignas pediátricas

Se han notificado neoplasias malignas, algunas mortales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes (no más de 22 años) que recibieron tratamiento con bloqueadores del TNF (inicio de la terapia ≤ 18 años), incluido Infliximab para la EC, la artritis idiopática juvenil (AIJ) o tratamiento de otras enfermedades. Aproximadamente la mitad de estos casos fueron linfomas y los otros casos representaron una variedad de neoplasias malignas, incluidas neoplasias raras que generalmente no se observan en niños y adolescentes. La mayoría de los pacientes reciben un tratamiento combinado con inmunosupresores, como MTX, azatioprina o 6-mercaptopurina. Aún se desconoce el efecto del inhibidor de THF en el desarrollo de neoplasias malignas en niños y adolescentes.

Linfoma hepatoesplénico de células T (LHECT)

Se han notificado casos poscomercialización de linfoma hepatoesplénico de células T (LHECT), un tipo poco común de linfoma de células T, en pacientes tratados con bloqueadores del TNF, incluido Infliximab. Estos casos han tenido un curso de enfermedad muy agresivo y han sido mortales. Casi todos los pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina o 6-mercaptopurina concomitantemente con un bloqueador del TNF en el momento del diagnóstico o antes. La mayoría de los casos notificados de Infliximab ocurrieron en pacientes con EC o CU y la mayoría fueron en varones adolescentes y adultos jóvenes. No está claro si la aparición de LHECT está relacionada con los bloqueadores del TNF o con los bloqueadores del TNF en combinación con estos otros inmunosupresores. Al tratar a los pacientes, la consideración de si se debe usar Infliximab solo o en combinación con otros inmunosupresores como azatioprina o 6-mercaptopurina debe tener en cuenta la posibilidad de que exista un mayor riesgo de LHECT con la terapia combinada versus un mayor riesgo observado de inmunogenicidad e hipersensibilidad. reacciones con Infliximab en monoterapia a partir de los datos del ensayo clínico.

Cáncer de piel

Se han notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con terapia bloqueadora del TNF, incluido Infliximab. Se recomienda un examen cutáneo periódico a todos los pacientes, especialmente a aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

Cáncer de cuello uterino

Un estudio de cohorte retrospectivo basado en la población que utilizó datos de los registros sanitarios nacionales suecos encontró un aumento de 2 a 3 veces en la incidencia de cáncer de cuello uterino invasivo en mujeres con AR tratadas con Infliximab en comparación con pacientes sin tratamiento previo con biológicos o la población general, particularmente aquellas mayores de 60 años. No se puede excluir una relación causal entre Infliximab y el cáncer de cuello uterino. Se deben continuar los exámenes de detección periódicos en mujeres tratadas con Infliximab.

Otras neoplasias malignas

En las partes controladas de los ensayos clínicos de algunos bloqueadores del TNF, incluido Infliximab, se observaron más neoplasias malignas (excluidos el linfoma y el cáncer de piel no melanoma [NMSC]) en pacientes que recibieron esos bloqueadores del TNF en comparación con los pacientes de control. Durante las partes controladas de los ensayos de Infliximab en pacientes con AR, EC, PsA, EA, CU y Ps activas de moderada a grave, a 14 pacientes se les diagnosticaron neoplasias malignas (excluyendo linfoma y NMSC) entre 4019 pacientes tratados con Infliximab versus 1 entre 1597 pacientes de control (a una tasa de 0,52/100 pacientes-año entre los pacientes tratados con Infliximab frente a una tasa de 0,11/100 pacientes-año entre los pacientes de control), con una mediana de duración del seguimiento de 0,5 años para los pacientes tratados con Infliximab y 0,4 años para los pacientes de control. De estos, los tumores malignos más comunes fueron el de mama, el colorrectal y el 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 de lo esperado.

En un ensayo clínico que explora el uso de Infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, se informaron más neoplasias malignas, la mayoría de origen pulmonar o de cabeza y cuello, en pacientes tratados con Infliximab en comparación con pacientes de control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo intenso. Los médicos deben tener cuidado al utilizar Infliximab en pacientes con EPOC de moderada a grave.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Infliximab en pacientes con EPOC de moderada a grave.

Los pacientes con Ps deben ser monitoreados para detectar cánceres de piel no melanoma (NMSC), particularmente aquellos pacientes que han recibido previamente un tratamiento de fototerapia prolongado. En la parte de mantenimiento de los ensayos clínicos de Infliximab, las NMSC fueron más comunes en pacientes con fototerapia previa.

Se desconoce el papel potencial de los bloqueadores del TNF en el desarrollo de tumores malignos. Las tasas de los ensayos clínicos de Infliximab no se pueden comparar con las tasas de los ensayos clínicos de otros bloqueadores del TNF y es posible que no predigan las tasas observadas en una población de pacientes más amplia. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con Infliximab en pacientes con antecedentes de malignidad o al continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan una malignidad mientras reciben Infliximab.

Para pacientes con colitis ulcerativa combinada con un mayor riesgo de displasia de colon o cáncer de colon, o antecedentes médicos de displasia de colon o cáncer de colon, se deben realizar pruebas de detección de displasia antes y durante el tratamiento. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsia. Dado que no se ha establecido la posibilidad de un mayor riesgo de cáncer en pacientes con nueva displasia causada por el tratamiento con Infliximab, se debe tener precaución al evaluar el riesgo y el beneficio para cada paciente y considerar suspender el tratamiento.

Reactivación del virus de la hepatitis B

El uso de bloqueadores del TNF, incluido Infliximab, se ha asociado con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus (como los antígenos de superficie positivos). En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia con bloqueadores del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos informes se han producido en pacientes que reciben concomitantemente otros medicamentos que suprimen el sistema inmunológico, lo que también puede contribuir a la reactivación del VHB.

Se debe realizar una prueba de infección por VHB a los pacientes antes de iniciar la terapia con bloqueadores del TNF, incluido Infliximab. Para los pacientes que dan positivo en la prueba del 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 o eficacia del tratamiento de pacientes portadores del VHB con terapia antiviral junto con terapia con bloqueadores del TNF para prevenir la reactivación del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser monitoreados estrechamente para detectar signos clínicos y de laboratorio de infección activa por el VHB durante todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el mismo. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, se deben suspender los bloqueadores del TNF y se debe iniciar una terapia antiviral con un tratamiento de apoyo adecuado. Se desconoce la seguridad de reanudar el tratamiento con bloqueadores del TNF después de controlar la reactivación del VHB. Por lo tanto, los médicos deben tener precaución al considerar la reanudación del tratamiento con bloqueadores del TNF en esta situación y vigilar estrechamente a los pacientes.

Hepatotoxicidad

En los datos poscomercialización se han informado reacciones hepáticas graves, que incluyen insuficiencia hepática aguda, ictericia, hepatitis y colestasis, en pacientes que reciben Infliximab. En algunos de estos casos se ha diagnosticado hepatitis autoinmune. Se produjeron reacciones hepáticas graves entre 2 semanas y más de 1 año después del inicio de Infliximab; En muchos de estos casos no se observaron elevaciones en los niveles de aminotransferasas hepáticas antes del descubrimiento de la lesión hepática. Algunos de estos casos fueron fatales o requirieron un trasplante de hígado. Los pacientes con síntomas o signos de disfunción hepática deben ser evaluados en busca de evidencia de lesión hepática. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones marcadas de las enzimas hepáticas (p. ej., ≥ 5 veces el límite superior normal), se debe suspender Infliximab y se debe realizar una investigación exhaustiva de la anomalía. En ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de ALT y AST en pacientes que reciben Infliximab sin progresión a lesión hepática grave.

Insuficiencia cardíaca

El uso de Infliximab normalmente está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca debido a reacciones adversas. Sólo cuando no se dispone de otras teorías se puede utilizar Infliximab. Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo evaluó el uso de Infliximab (5 mg/kg o 10 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6) en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave [Clase funcional III/IV del New York Heart Association (NYHA)]. En comparación con los pacientes que recibieron placebo, hubo una mayor tasa de mortalidad y un

mayor riesgo de hospitalización en la semana 28 debido a insuficiencia cardíaca en los pacientes que recibieron la dosis de 10 mg/kg de Infliximab, y tasas más altas de eventos adversos cardiovasculares en los pacientes que recibieron dosis de mg/kg y 10 mg/kg de Infliximab.

Ha habido informes posteriores a la comercialización de insuficiencia cardíaca de nueva aparición y empeoramiento, con y sin factores precipitantes identificables (p. ej., enfermedad cardiovascular preexistente), en pacientes tratados con Infliximab. Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años.

Si se toma la decisión de administrar Infliximab (≤ 5 mg/kg) a pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave o de administrar Infliximab (cualquier dosis aprobada) a pacientes con insuficiencia cardíaca leve, estos deben ser monitoreados estrechamente durante el tratamiento, y se debe suspender Infliximab si aparecen nuevos o empeoran los síntomas de insuficiencia cardíaca.

Reacción a la infusión/reacción de hipersensibilidad

Infliximab se ha asociado con reacciones de hipersensibilidad (incluido shock anafiláctico e hipersensibilidad retardada) que varían en el momento de aparición y requirieron hospitalización en algunos casos. La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad (incluidas anafilaxia, urticaria, disnea y/o hipotensión) ocurrieron durante o dentro de las 2 horas posteriores a la infusión de Infliximab.

Sin embargo, en algunos casos, se han observado reacciones similares a la enfermedad del suero en pacientes después del tratamiento inicial con Infliximab (es decir, tan pronto como después de la segunda dosis) y cuando se reinstuyó el tratamiento con Infliximab después de un período prolongado sin tratamiento con Infliximab. Los síntomas asociados con estas reacciones incluyen fiebre, erupción cutánea, dolor de cabeza, dolor de garganta, mialgias, poliartralgias, edema facial y de manos y/o disfagia. Estas reacciones se asociaron con un marcado aumento de anticuerpos contra Infliximab, pérdida de concentraciones séricas detectables de Infliximab y posible pérdida de la eficacia del fármaco.

Infliximab debe suspenderse en caso de reacciones de hipersensibilidad graves. Los medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad (p. ej., paracetamol, antihistamínicos, corticosteroides y/o epinefrina) deben estar disponibles para uso inmediato en caso de una reacción.

En los ensayos clínicos de AR, EC y Ps, la readministración de Infliximab después de un período sin tratamiento resultó en una mayor incidencia de reacciones a la infusión en comparación con el tratamiento de mantenimiento regular (ver Reacciones adversas). En general, se debe considerar cuidadosamente el riesgo-beneficio de la readministración de Infliximab 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 la terapia de mantenimiento con Infliximab para Ps, se debe reiniciar Infliximab como una dosis única seguida de una terapia de mantenimiento.

Autoinmunidad

El tratamiento con Infliximab puede dar lugar a la formación de autoanticuerpos y al desarrollo de un síndrome similar al lupus. Si un paciente desarrolla síntomas que sugieren un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Infliximab, se debe suspender el tratamiento.

Reacción neurológica

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

Administración con anakinra

Se observaron infecciones graves y neutropenia en estudios clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro bloqueador del TNF, etanercept, sin ningún beneficio clínico adicional en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con el uso concomitante de etanercept y anakinra, también pueden producirse toxicidades similares por el uso concomitante de anakinra y otros bloqueadores del TNF. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Infliximab y anakinra.

Administración con abatacept

En estudios clínicos, la administración concomitante de bloqueadores del TNF y abatacept se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves, en comparación con los bloqueadores del TNF solos, sin un mayor beneficio clínico. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de Infliximab y abatacept.

Administración con otros productos biológicos

No hay información suficiente sobre el uso simultáneo de Infliximab con otros productos biológicos utilizados para tratar las mismas afecciones que Infliximab. No se recomienda el uso concomitante de Infliximab con estos productos biológicos debido a la posibilidad de un mayor riesgo de infección.

Cambio entre fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos

Se debe tener cuidado al cambiar de un producto biológico a otro, ya que la actividad biológica superpuesta puede aumentar aún más el riesgo de infección. Si es necesario el reemplazo, se debe continuar monitoreando la infección de los pacientes.

Reacción hematológica

Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia, algunos con desenlace fatal, en pacientes que reciben Infliximab. La relación causal con la terapia con Infliximab aún no está clara. Aunque no se han identificado grupos de alto riesgo, se debe tener precaución en pacientes tratados con Infliximab que presenten o tengan antecedentes de anomalías hematológicas significativas. Se debe advertir a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (p. ej., fiebre persistente) mientras toman Infliximab. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Infliximab en pacientes que desarrollen anomalías hematológicas significativas.

Vacunaciones y uso de vacunas vivas/agentes infecciosos terapéuticos

En pacientes que reciben bloqueadores del TNF, se dispone de datos limitados sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas. El uso de vacunas vivas puede provocar infecciones clínicas, incluidas infecciones diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de vacunas vivas con Infliximab. Las pacientes femeninas que recibieron Infliximab durante la gestación deben tener cuidado al vacunar a su bebé porque se sabe que Infliximab atraviesa la placenta y se ha detectado hasta 12 meses después del nacimiento.

Se ha informado de un desenlace fatal debido a una infección diseminada por BCG en un bebé que recibió una vacuna BCG después de una exposición intrauterina a Infliximab. Se recomienda un período de espera de al menos 12 meses después del nacimiento antes de administrar cualquier vacuna viva a bebés expuestos en el útero a Infliximab, a menos que no se detecte Infliximab o no se detecte el beneficio de la vacunación (como BCG, vacuna contra rotavirus, vacuna oral viva atenuada contra la polio, vacuna viva atenuada contra el sarampión y la rubéola, vacuna contra la encefalitis japonesa) obviamente más que el riesgo. Se recomienda evaluar el riesgo y beneficio de que el lactante reciba la vacunación durante el tratamiento del período de gestación.

Otros usos de agentes infecciosos terapéuticos, como bacterias vivas atenuadas (p. ej., instilación de BCG en la vejiga para el tratamiento del cáncer), podrían provocar infecciones clínicas, incluidas infecciones diseminadas. Se recomienda que no se administren agentes infecciosos terapéuticos al mismo tiempo que Infliximab. Se recomienda que antes de la administración de Infliximab, se inyecte previamente todas las vacunas necesarias. El intervalo de vacunación y tratamiento con Infliximab debe basarse en las directrices de vacunación actuales.

Otro

Los datos de seguridad son limitados para un tratamiento de cirugía sincrónica (incluida la artroplastia). Si se planifica una cirugía, se debe considerar la larga vida media del Infliximab. Después de la cirugía, controle de cerca la infección de los pacientes y tome las medidas adecuadas.

La ineficacia en el tratamiento de la EC puede indicar que los pacientes tienen fibroestenosis persistente y se puede planificar una cirugía. No hay datos que indiquen que el Infliximab cause fibroestenosis o la empeore.

5. Advertencias especiales:

Venta con receta médica

Manténgase fuera del alcance de los niños.

5.1 Poblaciones especiales

Fertilidad: Las mujeres fértiles deben tomar voluntariamente anticonceptivos eficaces al menos hasta 6 meses después de la administración final de Infliximab. No hay datos suficientes para llegar a una conclusión sobre la relatividad de Infliximab y la fecundidad/función del sistema reproductivo.

Embarazo: Los estudios observacionales disponibles en mujeres embarazadas expuestas a Infliximab (alrededor de 450 pacientes), en los que alrededor de 230 pacientes estuvieron expuestas a Infliximab en la etapa temprana de la gestación, no mostraron un mayor riesgo de gestación. Sin embargo, los hallazgos sobre otros resultados maternos y de nacimiento no fueron consistentes entre los estudios con diferentes diseños y conductas. Debido a la inhibición del TNF α , la administración de Infliximab durante la gestación tiene efecto en la respuesta inmune normal del bebé. Se realizó un estudio de desarrollo embrionario en ratones preñados, un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF α de ratón. No se observó toxicidad materna ni efectos adversos en el desarrollo de la descendencia.

Debido a la experiencia clínica limitada, no se puede excluir el riesgo de la administración de Infliximab durante la gestación. Por lo tanto, no se recomienda que la mujer en gestación use Infliximab.

Infliximab puede transferirse a través de la placenta. El bebé está expuesto a Infliximab en el útero de la mujer que recibe Infliximab durante la gestación y se ha detectado Infliximab hasta

12 meses después del nacimiento. Por lo tanto, para estos bebés existe un mayor riesgo de infección, incluida una infección por dispersión mortal. Se recomienda un período de espera de al menos 12 meses después del nacimiento antes de administrar cualquier vacuna viva a bebés expuestos en el útero a Infliximab.

Lactancia: La literatura publicada muestra que Infliximab está presente en niveles bajos en la leche humana. Se espera que la exposición sistémica en un lactante sea baja porque el Infliximab se degrada en gran medida en el tracto gastrointestinal. La madre debe dejar de amamantar al menos hasta 6 meses después del tratamiento con Infliximab.

Pediátrico: Infliximab se ha establecido para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos con EC activa de moderada a grave. Tenga en cuenta que en el ensayo clínico de fase III (REACH), todos los pacientes deben combinarse con una dosis estable de 6-mercaptopurina, MTX o azatioprina.

Sin embargo, no se ha establecido la seguridad y eficacia de Infliximab en pacientes pediátricos <6 años con EC o CU u otras enfermedades.

La farmacocinética de Infliximab se ha establecido en 21 pacientes pediátricos de 6 a 17 años con EC. Después de la administración a una dosis de 5 mg/kg, el carácter farmacocinético (incluidas las concentraciones máxima y mínima y la vida media terminal) de Infliximab en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) y en pacientes adultos es similar.

Ancianos: No se ha realizado el estudio específico para paciente geriátrico.

En los estudios clínicos de pacientes tratados con INFLIXIMAB en AR y Ps (181 pacientes con AR y 75 pacientes con Ps), no se observaron diferencias generales en seguridad o efectividad entre pacientes geriátricos (pacientes ≥ 65 años) y pacientes adultos más jóvenes (pacientes de 18 a 65 años). Sin embargo, la incidencia de reacciones adversas graves en pacientes geriátricos fue mayor tanto en el grupo de Infliximab como en el de control en comparación con los pacientes adultos más jóvenes.

En los pacientes tratados con Infliximab en estudios clínicos de EC, CU, EA y PsA, no hubo un número suficiente de pacientes geriátricos para determinar si responden de manera diferente a los adultos más jóvenes.

La incidencia de infecciones graves en pacientes geriátricos tratados con Infliximab fue mayor que en pacientes adultos más jóvenes tratados con Infliximab; por lo tanto, se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes geriátricos para detectar el desarrollo de infecciones graves.

Deportistas: no se ha descrito.

5.2 Posibles efectos sobre la capacidad para conducir un vehículo o manipular determinadas máquinas:

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

5.3 Advertencia sobre excipientes:

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa - isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

6. Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción:

Administración con anakinra o abatacept

En estudios clínicos con el uso concomitante de anakinra abatacept se observaron infecciones graves y neutropenia, sin ningún beneficio clínico añadido. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con el uso concomitante de la terapia con bloqueadores del TNF, también pueden producirse toxicidades similares con el uso concomitante de anakinra y abatacept. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Infliximab y anakinra o abatacept.

Administración con tocilizumab

Se debe evitar el uso concomitante de tocilizumab con FAME biológicos como los antagonistas del TNF, incluido Infliximab, debido a la posibilidad de una mayor inmunosupresión y un mayor riesgo de infección.

Administración con otros productos biológicos

No se recomienda el uso concomitante de Infliximab con estos productos biológicos que tienen la misma indicación que Infliximab.

Administración con metotrexato u otros medicamentos

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica, incluidas las interacciones con metotrexato (MTX). La mayoría de los pacientes en estudios clínicos de AR o EC recibieron uno o más medicamentos concomitantes. En la AR, los medicamentos concomitantes además del MTX fueron agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), 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 PsA, los medicamentos concomitantes incluyeron MTX en aproximadamente la mitad de los pacientes, así como AINE, ácido fólico y corticosteroides. El uso concomitante de MTX puede disminuir la incidencia de la producción de anticuerpos anti-Infliximab y aumentar las concentraciones de Infliximab.

Inmunosupresores

Los pacientes con EC que recibieron inmunosupresores tendieron a experimentar menos reacciones a la infusión en comparación con los pacientes que no recibieron inmunosupresores. Las concentraciones séricas de Infliximab no parecieron verse afectadas por el uso inicial de medicamentos para el tratamiento de la EC, incluidos corticosteroides, antibióticos (metronidazol o ciprofloxacina) y aminosalicilatos.

Sustratos de citocromo P450

La formación de enzimas CYP450 puede suprimirse mediante niveles elevados 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 el Infliximab, se pueda normalizar la formación de enzimas CYP450. Al iniciar o suspender Infliximab en pacientes tratados con sustratos de CYP450 con un índice terapéutico estrecho, se recomienda monitorear el efecto (p. ej., warfarina) o la concentración del fármaco (p. ej., ciclosporina o teofilina) y la dosis individual del medicamento puede ajustarse según sea necesario.

Vacunas Vivas/Agentes Infecciosos Terapéuticos

Se recomienda que no se administren vacunas vivas ni agentes infecciosos terapéuticos al mismo tiempo que Infliximab.

También se recomienda que no se administren vacunas vivas a los bebés después de la exposición intrauterina a Infliximab durante al menos 12 meses después del nacimiento, a menos que no se detecte Infliximab o no se detecte el beneficio de la vacunación (como BCG, vacuna contra rotavirus, vacuna oral viva atenuada contra la polio, vacuna viva atenuada contra el sarampión y la rubéola, vacuna contra la encefalitis japonesa) obviamente más que el riesgo. Se recomienda evaluar el riesgo y el beneficio de que el bebé reciba la vacuna durante el tratamiento del período de gestación.

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

Según el informe del estudio del ensayo clínico, las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) más comunes son las infecciones de las vías respiratorias superiores y la incidencia en el

grupo de prueba y el grupo de referencia es del 25,3% y el 16,5% respectivamente. Las reacciones adversas graves causadas por el inhibidor del TNF, incluido el Infliximab, incluyen reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), infección grave (incluidas sepsis, tuberculosis e infecciones oportunistas), enfermedad del suero (hipersensibilidad retardada), reacción del sistema sanguíneo, lupus eritematoso sistémico o síndrome similar al lupus, enfermedad desmielinizante, evento de hígado y vesícula biliar, linfoma, linfoma hepatoesplénico de células T (LHECT), leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, cáncer infantil, enfermedad de nódulos o reacción sarcomatoide, abscesos intestinales y perianales y reacción grave a la infusión.

La siguiente tabla 1 enumera las RAM basadas en ensayos clínicos y experiencia poscomercialización (algunas de ellas son casos mortales). Las RAM se dividen en diferentes grupos según la clasificación de órganos sistémicos (SOC) y la frecuencia: frecuentes (no menos de 10%), normales 1%-10%), ocasionales (0,1%-1%), raras (0,01%-0,1%), muy raro (<0,01%), desconocido (no puede evaluarse según los datos disponibles). En cada grupo, las RAM están en la secuencia de gravedad.

Tabla 1: RAM observadas en ensayos clínicos y experiencia posterior a la comercialización

Infección	
Frecuente	Infección por virus (como influenza, infección por virus vesicular)
Normal	Infección bacteriana (como sepsis, celulitis, absceso)
Ocasional	Tuberculosis, infección por hongos (como la candidiasis)
Raro	Meningitis, infección oportunista [infecciones invasivas por hongos (como neumocistosis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis), infección bacteriana (como micobacteriosis atípica, listerelosis, salmonelosis), infección viral (como citomegalovirus)], reactivación de parasitación de virus de la hepatitis B
Desconocido	Infección por avance de la vacuna (después de la exposición a Infliximab en el útero) ¹
Tumor maligno y de naturaleza indefinida (incluidos criptómeros y pólipos)	
Raro	Linfoma, linfoma no hodgkin, enfermedad de hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino
Desconocido	Linfoma hepático de células T esplénicas (principalmente en pacientes jóvenes con EC y CU), carcinoma de células de Merkel
Sangre y sistema linfático	
Frecuente	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía
Ocasional	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitemia
Raro	Agranulocitosis (incluido el bebé expuesto a Infliximab en el útero), púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática
Sistema inmunitario	
Normal	Síntomas respiratorios alérgicos
Ocasional	Hipersensibilidad inmediata, síndrome similar al lupus, enfermedad del suero o reacción similar a la enfermedad del suero
Raro	Shock anafiláctico rápido, vasculitis, reacción sarcomatoide
Enfermedad mental	
Normal	Depresión, insomnio
Ocasional	Amnesia, cambios de humor, confusión, somnolencia, psiquentonía
Raro	Aplanamiento afectivo
Sistema nervioso	
Frecuente	Dolor de cabeza

Normal	Mareo, hipoestesia, parestesia
Ocasional	Epilepsia, enfermedad mental
Raro	Mielitis transversa, enfermedad de desmielinización del sistema nervioso central (como esclerosis múltiple, neuritis óptica), enfermedad de desmielinización periférica (como síndrome de Guillain-Barré, neuropatía motora multifocal, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica)
Enfermedad ocular	
Normal	Conjuntivitis
Ocasional	Queratitis, edema periorbitario, orzuelo
Raro	Endoftalmitis
Desconocido	Pérdida temporal de la visión durante la infusión o dentro de las 2 horas posteriores a la infusión ² , neuropatía óptica isquémica anterior
Enfermedad del corazón	
Normal	Taquicardia, palpitaciones
Ocasional	Insuficiencia cardíaca (cainogénesis o exacerbación), arritmia, síncope, bradicardia
Raro	Cianosis, hidropericardio
Desconocido	Isquemia miocárdica o infarto de miocardio dentro de las 24 h posteriores al inicio de la infusión
Enfermedad de vasos sanguíneos y linfáticos	
Normal	Hipotensión, hipertensión, equimosis, fiebre agitada, rubor
Ocasional	Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma
Raro	Fallo de asa, petequias, vasoespasmo
Sistema respiratorio	
Frecuente	Infección de las vías respiratorias altas, nasosinusitis
Normal	Infección de las vías respiratorias bajas (como bronquitis, neumonía), dificultad para respirar, epistaxis
Ocasional	Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural
Raro	Enfermedad pulmonar intersticial (como fibrosis pulmonar, neumonía y enfermedad progresiva)
Sistema gastrointestinal	
Frecuente	Dolor abdominal, náuseas
Normal	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, indigestión, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, emesis
Ocasional	Enterobrosis, enterostenosis, pancreatitis, queilitis, diverticulitis
Desconocido	Íleo
Enfermedades hepáticas y biliares	
Normal	Función hepática anormal, la transaminasa aumenta
Ocasional	Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis
Raro	Hepatitis autoinmune, ictericia
Desconocido	Insuficiencia hepática
Piel y tejido subcutáneo	
Normal	Psoriasis (cainogénesis o exacerbación), incluyendo psoriasis de tipo pústula (principalmente en la palma y la planta del pie), urticaria, erupción cutánea, picazón en la piel, hidrosis, piel seca, dermatitis micótica, eccema, calvicie
Ocasional	Erupción ampollosa, onicomiosis, seborragia, acné rosáceo, papilomatosis cutánea, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel
Raro	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, dermatosis bullosa IgA lineal, pustulosis exantemática aguda generalizada, reacción tipo musgo

Desconocido	Exacerbación de dermatomiositis
Tejido musculoesquelético y conectivo	
Normal	Artralgia, mialgia, dolor de espalda
Riñón y sistema urinario	
Normal	Infección del tracto urinario
Ocasional	Nefropielitis
Aparato reproductivo y mama	
Ocasional	Colpitis
Enfermedad sistémica y reacción en el sitio de administración	
Frecuente	Reacción a la infusión, dolor
Normal	Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en el lugar de administración, edema, escalofríos
Ocasional	Unión retrasada
Raro	Lesiones granulomatosas
Exámenes de laboratorio	
Ocasional	Autoanticuerpo positivo
Raro	factor de complemento anormal

Observación 1: incluya perlsucht, ver Precauciones de empleo adecuadas

Observación 2: en un ensayo clínico chino, se informa que un paciente con CU presenta neuropatía óptica isquémica moderada y no se recupera. La relatividad con Infliximab no está clara.

Reacción a la infusión

Una reacción a la infusión se definió en los ensayos clínicos como cualquier evento adverso que ocurra durante una infusión o dentro de 1 hora después de una infusión. En los estudios clínicos de fase III, aproximadamente el 18% de los pacientes tratados con Infliximab experimentaron una reacción a la infusión en comparación con el 5% de los pacientes tratados con placebo. De los pacientes tratados con Infliximab que tuvieron una reacción a la infusión durante el período de inducción, el 27% experimentó una reacción a la infusión durante el período de mantenimiento. De los pacientes que no tuvieron una reacción a la infusión durante el período de inducción, el 9% experimentó una reacción a la infusión durante el período de mantenimiento.

Entre todas las infusiones de Infliximab, el 3% estuvo acompañada de síntomas inespecíficos como fiebre o escalofríos, el 1% estuvo acompañada de reacciones cardiopulmonares (principalmente dolor en el pecho, hipotensión, hipertensión o disnea) y <1% estuvo acompañada de prurito, urticaria o los síntomas combinados de prurito/urticaria y reacciones cardiopulmonares. Se produjeron reacciones graves a la infusión en <1% de los pacientes e incluyeron anafilaxia, convulsiones, erupción eritematosa e hipotensión. Aproximadamente el 3% de los pacientes discontinuaron Infliximab debido a reacciones a la infusión y todos los pacientes se recuperaron con el tratamiento y/o la interrupción de la infusión. Las infusiones de Infliximab más allá de la infusión inicial no se asociaron con una mayor incidencia de reacciones. Las tasas de reacción a la infusión se mantuvieron estables en Ps durante 1 año en el Estudio I de Ps. En el Estudio II de psoriasis, las tasas fueron variables a lo largo del tiempo y algo más altas después de la infusión final que después de la infusión inicial. En los 3 estudios de Ps, el porcentaje de infusiones totales que dieron lugar a reacciones a la infusión (es decir, un evento adverso que ocurrió dentro de 1 hora) fue del 7% en el grupo de 3 mg/kg, del 4% en el grupo de 5 mg/kg y del 1% en el grupo placebo.

Los pacientes que dieron positivo en anticuerpos contra Infliximab tenían más probabilidades (aproximadamente dos o tres veces) de tener una reacción a la infusión que aquellos que dieron negativo. El uso concomitante de agentes inmunosupresores pareció reducir la frecuencia tanto de anticuerpos contra Infliximab como de reacciones a la infusión.

En un ensayo clínico de AR (ASPIRE), el tiempo de las tres primeras infusiones es de más de 2 h. Para los pacientes que no presentan reacción a la infusión, el tiempo de infusión se puede acortar, pero no menos de 40 minutos. En este ensayo, el 66% (686/1040) de los pacientes aceptan al menos una infusión, de la cual el tiempo es no más de 90 minutos. El 44% (454/1040) de los pacientes aceptan al menos una infusión, de la cual el tiempo es no más de 60 minutos. El 15% de los pacientes (74/494) que se someten al menos a una infusión rápida presentan reacción a la infusión. El 0,4% de los pacientes (2/494) tienen una reacción grave a la infusión. Hasta ahora, el estudio de infusión rápida no se ha realizado para dosis superiores a 6 mg/kg.

En un ensayo clínico de EC (SONIC), la incidencia de reacciones a la infusión en pacientes tratados solo con Infliximab es del 16,6% (27/163). La incidencia de reacciones a la infusión en pacientes tratados con una combinación de Infliximab y azatioprina y azatioprina únicamente es del 5% (9/179) y del 5,6% (9/161), respectivamente. Un paciente tuvo una reacción grave a la infusión en el grupo de tratamiento con Infliximab (<1%).

En el PV post-comercialización se reporta un caso de hipersensibilidad inmediata relacionado con el uso de Infliximab. La hipersensibilidad incluye edema laríngeo, broncoespasmo severo y convulsiones. Durante la infusión o dentro de las 2 horas posteriores a la infusión, se han notificado casos de pérdida temporal de la visión. Dentro de las 24 horas posteriores al inicio de la infusión, se han notificado casos de accidente cerebrovascular, isquemia de miocardio o infarto de miocardio (algunos son mortales) y arritmia.

Reacciones a la infusión después de la readministración

En el ensayo clínico de RA, CD, Ps, la readministración después de la retirada del fármaco durante un tiempo puede dar lugar a una mayor tasa de reacción a la infusión que el tratamiento de mantenimiento.

En un ensayo clínico de pacientes con Ps de moderada a grave diseñado para evaluar la eficacia de la terapia de mantenimiento a largo plazo versus el retratamiento con un régimen de inducción de Infliximab después de un brote de la enfermedad, el 4% (8/219) de los pacientes en el grupo de terapia de inducción de retratamiento experimentaron reacciones graves a la infusión versus <1% (1/222) en el grupo de terapia de mantenimiento. Los pacientes inscritos en este ensayo no recibieron ningún tratamiento inmunosupresor concomitante. En este estudio, la mayoría de las reacciones graves a la infusión ocurrieron durante la segunda infusión en la semana 2. Los síntomas incluyeron, entre otros, disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, se suspendió el tratamiento con Infliximab y/o se instituyó otro tratamiento con resolución completa de los signos y síntomas.

Hipersensibilidad retardada

La hipersensibilidad retardada es poco común en los ensayos clínicos y ocurre principalmente en pacientes cuyo tiempo de retirada del fármaco es no más de 1 año. En los estudios de Ps, aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con Infliximab experimentaron una posible reacción de hipersensibilidad retardada en el tratamiento inicial, generalmente informada como enfermedad del suero o una combinación de artralgia y/o mialgia con fiebre y/o erupción cutánea. Algunos pacientes también presentan síntomas de picazón en la piel, edema de cara, manos o labios, dolor de cabeza, dolor de garganta, urticaria y disfagia.

No hay datos suficientes para informar la incidencia de hipersensibilidad retardada después de la retirada del fármaco durante más de 1 año. Sin embargo, el ensayo clínico limitado indica que el riesgo de hipersensibilidad retardada aumenta junto con la prolongación de la suspensión del fármaco.

En un ensayo clínico de un año de duración, la incidencia de enfermedad del suero en pacientes con EC a los que se les administró infusión repetida (ACCENT I) fue del 2,4%.

Inmunogenicidad

Existe la posibilidad de que se produzcan anticuerpos antidrogas (ADA) durante el tratamiento con Infliximab. La detección de ADA en la muestra de pacientes estará influenciada por la existencia de Infliximab en el suero, de modo que se subestima el porcentaje de ADA.

La incidencia de anticuerpos contra Infliximab en pacientes con AR y EC que recibieron un régimen de inducción de 3 dosis seguida de una dosis de mantenimiento fue aproximadamente del 10% según lo evaluado durante 1 a 2 años de tratamiento con Infliximab. Se observó una mayor incidencia de anticuerpos contra Infliximab en pacientes con EC que recibieron Infliximab después de intervalos sin fármaco >16 semanas. En un estudio de PsA en el que 191 pacientes recibieron 5 mg/kg con o sin MTX, se produjeron anticuerpos contra Infliximab en el 15% de los pacientes. La mayoría de los pacientes con anticuerpos positivos tenían títulos bajos. El desarrollo de anticuerpos fue menor entre los pacientes con AR y EC que recibían terapias inmunosupresoras como 6-MP/AZA o MTX. Los pacientes con anticuerpos positivos tenían más probabilidades de tener tasas más altas de eliminación, eficacia reducida y experimentar una reacción a la infusión que los pacientes con anticuerpos negativos.

En el Estudio II de Ps, que incluyó 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 Ps III, que también incluyó dosis de 5 mg/kg y 3 mg/kg, se observaron anticuerpos en el 20% de los pacientes tratados con 5 mg/kg de inducción (semanas 0, 2 y 6), y en el 27% de los pacientes tratados con 3 mg/kg de inducción. A pesar del aumento en la formación de anticuerpos, las tasas de reacción a la infusión en los Estudios I y II en pacientes tratados con 5 mg/kg de inducción seguido de cada 8 semanas de mantenimiento durante 1 año y en el Estudio III en pacientes tratados con 5 mg/kg de inducción (14,1% -23,0%) y las tasas de reacciones graves a la infusión (<1%) fueron similares a las observadas en otras poblaciones de estudio. Se desconoce la importancia clínica del aparente aumento de la inmunogenicidad sobre la eficacia y las reacciones a la infusión en pacientes con Ps en comparación con pacientes con otras enfermedades tratados con Infliximab a largo plazo.

Infección

Se observó tuberculosis (TB), sepsis y neumonía inducida por infección bacteriana, infecciones invasivas por hongos, infección viral y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con Infliximab. Parte de estas infecciones son mortales. Las infecciones oportunistas normales, cuya tasa de mortalidad es superior al 5%, incluyen neumocistosis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

En los estudios clínicos de Infliximab, se informaron infecciones tratadas en el 36% de los pacientes tratados con Infliximab y en el 25% de los pacientes tratados con placebo.

En el ensayo clínico de AR, la incidencia de tasa de infección grave en el grupo de tratamiento combinado (Infliximab y MTX) es mayor que en el grupo de tratamiento con MTX y es más obvia cuando la dosis alcanza o supera los 6 mg/kg.

En el informe de AE voluntario posterior a la comercialización, el SAE normal es una infección y parte de estas infecciones son mortales. Casi el 50% de las muertes reportadas están

relacionadas con infecciones. La tuberculosis notificada incluye la tuberculosis extrapulmonar y la tuberculosis miliar.

Hepatotoxicidad

Se ha informado ictericia y hepatitis no infecciosa (algunas tienen carácter de hepatitis autoinmune) en pacientes que reciben Infliximab.

En ensayos clínicos, se observaron elevaciones leves a moderadas de la transaminasa glutámico-pirúvica (ALT) y de la transaminasa glutámico-oxalacética (AST) en pacientes tratados con Infliximab. Sin embargo, no hay daño hepático grave. Aumento de ALT a 5 veces el límite superior del rango normal (consulte la tabla 2). La elevación de ALT es más común que la AST en una mayor proporción de pacientes que reciben Infliximab que en los controles (tabla 2), tanto cuando Infliximab se administró como monoterapia como cuando se usó en combinación con otros agentes inmunosupresores. Para la mayoría de los pacientes, las anomalías de las transaminasas son temporales, pero en algunos pacientes duran más.

En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de ALT y AST eran asintomáticos y las anomalías disminuyeron o se resolvieron con la continuación o la interrupción de Infliximab o la modificación de los medicamentos concomitantes.

Tabla 2: Proporción de pacientes con ALT elevada en ensayos clínicos

	Proporción de pacientes con ALT elevada					
	>1 a <3 × LSN		≥3 × LSN		≥5 × LSN	
	Placebo	INFLIXIMAB	Placebo	INFLIXIMAB	Placebo	INFLIXIMAB
Artritis Reumatoide	24.0%	34.4%	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
Enfermedad de Crohn²	24.1%	34.9%	2.2%	4.9%	0.0%	1.5%
Enfermedad de Crohn pediátrico	NA	18.2%	NA	4.4%	NA	1.5%
Colitis ulcerativa⁴	12.4%	17.4%	1.2%	2.5%	0.4%	0.6%
Pediátrico	NA	16.7%	NA	6.7%	NA	1.7%
Anquilosante	14.5%	51.1%	0.0%	9.5%	0.0%	3.6%
Artritis psoriásica	16.3%	49.5%	0.0%	6.8%	0.0%	2.1%
Psoriasis en placa⁷	50.1%	23.8%	0.7%	7.7%	0.0%	3.4%

Observación 1: Los pacientes con placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes con INFLIXIMAB recibieron tanto INFLIXIMAB como metotrexato. La mediana de seguimiento fue de 58 semanas.

Observación 2: Los pacientes que recibieron placebo en los 2 ensayos de fase 3 (código de ensayo C0168T21 y C0168T26) en CD recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de INFLIXIMAB al comienzo del estudio y recibieron placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron aleatorizados al grupo de mantenimiento con placebo y luego cruzados a INFLIXIMAB se incluyen en el grupo de INFLIXIMAB en el análisis ALT. En otro ensayo de Fase 3 (código de ensayo C0168T67) en EC recibió placebo y 2,5 mg/kg de azatioprina en la fase de mantenimiento.

Observación 3: Los pacientes eran del ensayo clínico T23, T55 y T47 cuya indicación es la EC pediátrica. La mediana de seguimiento fue de 53 semanas.

Observación 4: Los pacientes eran del ensayo clínico C0168T37 y C0168T46 cuya indicación es CU. Específicamente, la mediana de la duración del seguimiento fue de 30 semanas para el placebo y de 31 semanas para el INFLIXIMAB.

Observación 5: Los datos procedían del ensayo clínico C0168T72.

Observación 6: Los datos procedían del ensayo clínico C0168T51.

Observación 7: Los valores de ALT se obtienen en 2 estudios de Fase 3 Ps (código de prueba C0168T38 y C0168T44).

Neoplasias malignas y enfermedades linfoproliferativas

En los ensayos clínicos, se descubrieron 5 sujetos con linfoma y 26 sujetos con otros tipos de neoplasias malignas en 5780 sujetos (incluidos 5494 pacientes) del grupo de Infliximab, pero solo se descubrió 1 sujeto con neoplasias malignas en 1600 sujetos (incluidos 941 pacientes) del grupo de placebo.

En un estudio de seguridad a largo plazo (5 años) de Infliximab, se descubrieron 5 sujetos con linfoma y 38 sujetos con otros tipos de neoplasias malignas entre 3210 sujetos.

En un ensayo clínico controlado aleatorio que exploró el uso de Infliximab en pacientes con EPOC de moderada a grave que eran fumadores o exfumadores, los pacientes fueron tratados con Infliximab en dosis similares a las utilizadas en AR y EC. De estos pacientes tratados con Infliximab, 9 desarrollaron una neoplasia maligna, incluido 1 linfoma, con una tasa del 5,7 % (duración media del seguimiento 0,8 años; IC del 95%: 2,65% - 10,6%). Se informó 1 neoplasia maligna entre 77 pacientes de control para una tasa del 1,3% (duración media del seguimiento 0,8 años; IC del 95%: 0,03% - 7,0%). La mayoría de las neoplasias malignas se desarrollaron en el pulmón o en la cabeza y el cuello. Un estudio de cohorte retrospectivo basado en la población encontró un aumento en la incidencia de cáncer de cuello uterino invasivo en mujeres con AR tratadas con Infliximab en comparación con pacientes sin tratamiento previo con biológicos o la población general, particularmente aquellas mayores de 60 años.

Además, según el informe poscomercialización después del tratamiento con Infliximab, el linfoma hepatoesplénico de células T se produjo principalmente en pacientes con EC o CU, en particular en hombres jóvenes.

Anticuerpo antinuclear (ANA)/ Anticuerpo antiADN de doble cadena (dsDNA)

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con Infliximab en ensayos clínicos que tenían anticuerpos antinucleares (ANA) negativos al inicio del estudio desarrollaron ANA positivos durante el ensayo en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron recientemente anticuerpos anti-ADNbc en aproximadamente el 17% de los pacientes tratados con Infliximab en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, los informes de lupus y síndromes similares al lupus siguen siendo poco comunes.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En un estudio aleatorizado, doble ciego que evaluó Infliximab en insuficiencia cardíaca moderada o grave (NYHA Clase III/IV; fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 35\%$), 150 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con 3 infusiones de Infliximab 10 mg/kg, 5 mg/kg, o placebo, a las 0, 2 y 6 semanas. Se observaron mayores incidencias de mortalidad y hospitalización debido al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes que recibieron la dosis de 10 mg/kg de Infliximab. Al año, 8 pacientes en el grupo de 10 mg/kg de Infliximab habían muerto en comparación con 4 muertes cada uno en el grupo de 5 mg/kg de Infliximab y en el grupo de placebo. Hubo tendencias hacia un aumento de la disnea, hipotensión, angina y mareos en los grupos de tratamiento de 10 mg/kg y 5 mg/kg de Infliximab, versus placebo. Infliximab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (NYHA Clase I/II).

Según la experiencia posterior a la comercialización, se informaron algunos casos de insuficiencia cardíaca agravante en pacientes tratados con Infliximab (sin importar con o sin factor de inducción obvio). Y se informaron algunos casos incipientes de insuficiencia cardíaca en pacientes (incluidos aquellos sin enfermedad cardiovascular previa), especialmente algunos pacientes de no más de 50 años.

RAM en el tratamiento de la EC pediátrica

En general, la frecuencia y el tipo de RAM que se produjeron en pacientes pediátricos con EC y en pacientes adultos con EC fueron similares. El siguiente párrafo describe la diferencia y los eventos específicos que deben considerarse.

En un ensayo aleatorio, 103 pacientes con EC pediátrica fueron tratados con 5 mg/kg de Infliximab (hasta las 54 semanas). La frecuencia de RAM mayor que la de 385 pacientes con EC en un ensayo similar incluyó: anemia (10,7%), hemafecia (9,7%), leucopenia (8,7%), enrojecimiento (8,7%), infección viral (7,8%), neutropenia. (6,8%), fractura (6,8%), infección bacteriana (5,8%) y reacción alérgica respiratoria (5,8%).

En el estudio REACH, el 56,3% de los pacientes agrupados al azar informaron infección. La frecuencia de reporte de los pacientes con administración de mantenimiento cada 8 semanas fue mayor que la de cada 12 semanas (73,6% y 38,0%). 3 pacientes y 4 pacientes en el grupo de 8 semanas y el grupo de 12 semanas informaron infección grave. La infección más común fue la infección de las vías respiratorias superiores y la faringitis. La infección grave más común fue el absceso. En total, 3 pacientes informaron neumonía, de los cuales 2 pacientes eran del grupo de 8 semanas y otro del grupo de 12 semanas. 2 pacientes del grupo de 8 semanas informaron herpes zoster. En el estudio ACCENT I, el 50,3% de los pacientes tratados con 5 mg/kg de Infliximab informaron infección.

En general, en el estudio REACH, el 17,5% de los pacientes agrupados al azar informaron una o más reacciones a la infusión (17,0% en el grupo de 8 semanas y 18,0% en el grupo de 12 semanas). No se observó ninguna reacción grave a la infusión, pero se produjo una reacción alérgica inmediata no grave en 2 pacientes. 3 pacientes pediátricos (2,9%) resultaron positivos para anticuerpos antifármaco.

Paciente geriátrico (No menos de 65 años)

La incidencia de infecciones graves en pacientes geriátricos tratados con Infliximab fue del 11,3%, mayor que en los pacientes adultos más jóvenes tratados con Infliximab (4,6%). La incidencia de infecciones graves en pacientes geriátricos tratados con MTX fue del 5,2%, mayor que en los pacientes adultos más jóvenes tratados con MTX (2,7%).

Experiencia poscomercialización

Después de la comercialización, se notificaron reacciones adversas de Infliximab en pacientes pediátricos y adultos. Dado que estos informes fueron enviados por voluntarios y no se confirmó el tamaño de la muestra, se desconocía la incidencia y la relatividad con Infliximab.

Después de la comercialización, se notificaron las siguientes reacciones adversas, incluidos algunos casos de muerte: agranulocitosis (incluido el bebé expuesto a Infliximab en el útero), enfermedad pulmonar intersticial (que incluye fibrosis pulmonar, neumonía intersticial y enfermedad rápidamente progresiva), púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, hidropericardio, vasculitis sistémica y cutánea, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrosis epidérmica tóxica disuelta, desmielinización periférica (como el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal), accidente cerebrovascular dentro de las 24 horas posteriores al inicio de la infusión de Infliximab, psoriasis nueva o que se agrava (incluidos todos los subtipos pustulares, principalmente en palmoplantar), mielitis transversa y neuropatía (se observó otra reacción de neuropatía), insuficiencia hepática aguda, ictericia, hepatitis, colestasis, infección grave, infección por protozoos (después de la exposición a Infliximab en el útero) brote de infección causado por inyección de vacuna (incluidos los prapés causados por

infección difusa de la vacuna BCG) y neoplasias malignas (incluidos melanoma, cáncer de cuello uterino y carcinoma de células de Merkel).

Para uso pediátrico, el evento adverso grave más común fue la infección (algunas fueron mortales), incluidas infecciones oportunistas, tuberculosis, reacción a la infusión e hipersensibilidad. Los eventos adversos espontáneos incluyeron neoplasias malignas, enzimas hepáticas temporales anormales, síndrome similar al lupus con anticuerpos espontáneos positivos.

Hubo casos de pacientes tratados con Infliximab que presentaron linfoma hepatoesplénico de células T. La mayoría de los casos se produjeron en pacientes varones jóvenes con EC y CU. Rara vez se informó proliferación linfocítica hemofílica.

Reacción relacionada con la infusión: después de la comercialización, se informó hipersensibilidad que incluía hinchazón de garganta, epilepsia y broncoespasmo severo.

Durante la infusión de Infliximab o dentro de las 2 horas posteriores a la infusión, hubo un caso que informó pérdida temporal de la visión. Hubo un caso que informó isquemia de miocardio/infarto de miocardio o arritmia dentro de las 24 horas posteriores a la infusión.

Notificación de sospechas 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 de nuestra página web www.sagitariobpa.com. O También puede comunicarlos directamente a través nuestro número telefónico 01 618 4935 y nuestro correo electrónico fv@sagitariobpa.com

8. Medidas en casos de sobredosis:

Se han administrado dosis únicas de hasta 20 mg/kg sin ningún efecto tóxico directo. En caso de sobredosis, se recomienda controlar al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones o efectos adversos y se instituye inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

[PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS]

1. Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), código ATC: L04AB02

Mecanismo de acción

Infliximab neutraliza la actividad biológica del TNF α uniéndose con alta afinidad a las formas soluble y transmembrana del TNF α e inhibe la unión del TNF α con sus receptores. Infliximab no neutraliza el TNF β (linfotóxina- α), una citocina relacionada que utiliza los mismos receptores que el TNF α . Las actividades biológicas atribuidas al TNF α incluyen: inducción de citocinas proinflamatorias como las interleucinas (IL) 1 y 6, mejora de la migración de leucocitos al aumentar la permeabilidad de la capa endotelial y expresión de moléculas de adhesión por células endoteliales y leucocitos, activación de la actividad funcional de neutrófilos y eosinófilos, inducción de reactivos de fase aguda y otras proteínas hepáticas, así como enzimas degradantes de tejido producidas por sinoviocitos y/o condrocitos.

Efectos farmacodinámicos

AR

La seguridad y eficacia de Infliximab en pacientes adultos con AR se evaluaron en 2 ensayos pivotaes multicéntricos, aleatorizados, doble ciego: ATTRACT (estudio anti-TNF con uso concurrente para tratar la AR) y ASPIRE (estudio anti-AR en etapa temprana con tratamiento con Infliximab y control activo). Se permitió el uso concomitante de dosis estables de ácido fólico, corticosteroides orales (≤ 10 mg/día) y/o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). El criterio de valoración principal es evaluar la disminución de los signos y síntomas, la prevención de lesiones articulares y la mejora de la función física según las especificaciones del American College of Rheumatology (ACR).

ATTRACT fue un estudio controlado con placebo en 428 pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX y evaluó la eficacia en las semanas 30, 54 y 102. Los pacientes inscritos tenían una edad media de 54 años, una duración media de la enfermedad de 8,4 años, un recuento medio de articulaciones inflamadas y dolorosas de 20 y 31 respectivamente y la función física de aproximadamente la mitad de los pacientes era de clase III. Los pacientes recibieron placebo + MTX o una de las 4 dosis/programaciones de Infliximab + MTX: 3 mg/kg o 10 mg/kg de Infliximab mediante infusión intravenosa en las semanas 0, 2 y 6 seguidas de infusiones adicionales cada 4 u 8 semanas en combinación con MTX.

ASPIRE fue un estudio controlado con placebo de 3 brazos de tratamiento activo en 1.004 pacientes sin tratamiento previo con MTX y con AR activa de 3 años o menos de duración. Los pacientes inscritos tenían una edad media de 51 años, una duración media de la enfermedad de 0,6 años y un recuento medio de articulaciones inflamadas y sensibles de 19 y 31, respectivamente. En el momento de la aleatorización, todos los pacientes recibieron MTX (optimizado a 20 mg/semana en la Semana 8) y placebo, 3 mg/kg o 6 mg/kg de Infliximab en las Semanas 0, 2 y 6 y cada 8 semanas a partir de entonces.

Los datos sobre el uso de Infliximab sin MTX concurrente son limitados. En los estudios anteriores, el tiempo de las tres primeras infusiones fue de más de 2 horas. Si no se produce una reacción grave a la infusión, el tiempo de infusión se puede acortar, pero no menos de 40 minutos.

Respuesta clínica

La disminución de los signos y síntomas se define como una mejora de al menos el 20% (ACR20) en los tres o más aspectos de la artralgia y siguiendo 5 especificaciones. Las cinco especificaciones son evaluación del proveedor de atención médica, autoevaluación de los pacientes, evaluación de función/discapacidad, escala visual analógica del dolor y velocidad de sedimentación globular (ESR) o proteína de reacción C (PCR).

En el estudio ATTRACT, todas las dosis/programaciones de Infliximab + MTX dieron como resultado una mejoría en los signos y síntomas en la semana 54, según lo medido por los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR 20) (Figura 1). Esta mejora se mantuvo hasta la semana 102. Se observaron mayores efectos en cada componente de ACR 50 y ACR 70 en todos los pacientes tratados con Infliximab + MTX en comparación con placebo + MTX (Tabla 3). El porcentaje de pacientes con eficacia evidente (definida como mantener ACR 70 durante 6 meses) es del 10% en el grupo de Infliximab + MTX, pero en el grupo de placebo + MTX es del 0% ($p < 0,018$).

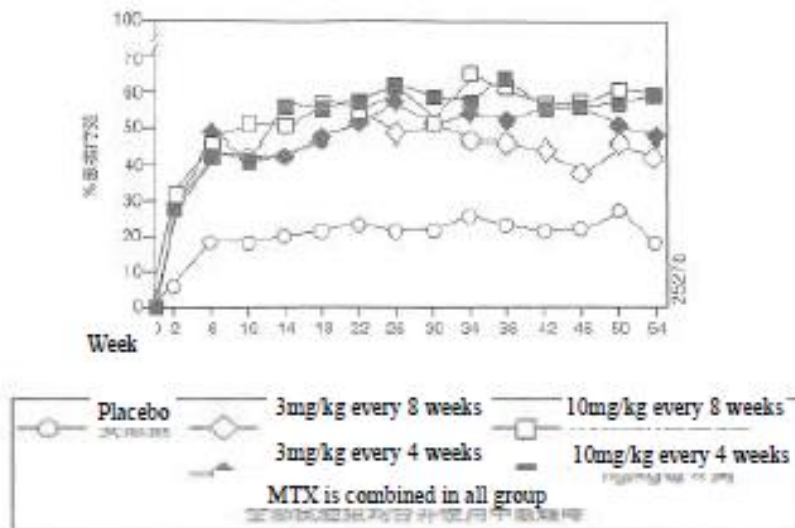


Figura 1: porcentaje de pacientes que lograron ACR

Tabla 3: ACR en estudios ATTRACT

Eficacia	Placebo + MTX	Infliximab + MTX			
		3mg/kg* cada 8 semanas	3mg/kg* cada 4 semanas	10mg/kg* cada 8 semanas	10mg/kg* cada 4 semanas
	N=88	N=86	N=86	N=87	N=81
ACR 50					
Semana 30	5%	27%	29%	31%	26%
Semana 54	9%	21%	34%	40%	38%
Semana 102	6%	21%	30%	36%	20%
ACR 70					
Semana 30	0%	8%	11%	18%	11%
Semana 54	2%	11%	18%	26%	19%
Semana 102	1%	10%	21%	20%	10%
Observación: p<0,05 en comparación con el grupo placebo					

En el estudio ASPIRE, después de 54 semanas de tratamiento, ambas dosis de Infliximab + MTX dieron como resultado una respuesta estadísticamente significativamente mayor en signos y síntomas en comparación con MTX solo, medida por la proporción de pacientes que lograron respuestas ACR 20, 50 y 70 (Tabla 4). El porcentaje de pacientes con eficacia evidente es del 15% en el grupo Infliximab, pero en el grupo MTX es del 8% (p=0,003).

Tabla 4: ACR en estudios ASPIRE

Eficacia	MTX	Infliximab + MTX	
		3mg/kg* cada 8 semanas	6mg/kg* cada 8 semanas
	N = 274	N = 351	N = 355
ACR 20			

Semana 54	54%	62% ^a	66% ^b
ACR 50			
Semana 54	32%	46% ^b	50% ^b
ACR 70			
Semana 54	21%	33% ^c	37% ^b
Observación a: p<0,05, b: p<0,01, c: p=0,02			

Respuesta radiográfica

El daño estructural en ambas manos y pies se evaluó radiográficamente en la semana 54 mediante el cambio desde el inicio en la puntuación de Sharp modificada por van der Heijde (vdH-S), una puntuación compuesta de daño estructural que mide el número y el tamaño de las erosiones articulares y el grado de estrechamiento del espacio articular en las manos/muñecas y pies.

En el estudio ATTRACT, aproximadamente el 80% de los pacientes tenían datos de rayos X emparejados (Tabla 5).

La inhibición de la progresión del daño estructural se observó a las 54 semanas y se mantuvo durante 102 semanas.

Tabla 5: Respuesta radiográfica en estudios ATTRACT en la semana 54

Mediana (10% y 90%)	Placebo + MTX	Infliximab + MTX				Valor p
		3mg/kg* cada 8 semanas	4mg/kg* cada 4 semanas	10mg/kg* cada 8 semanas	10mg/kg* cada 4 semanas	
Semana 54	N=64	N=71	N=71	N=77	N=66	
Puntaje total						
Basal	55(14,188)	57(15,187)	45(8,162)	56(6,143)	43(7,178)	
Cambio desde el basal	4.0(-1.3,19.0)	0.5(-3.0,5.5)	0.1(-5.2,9.0)	0.5(-4.8,5.0)	-0.5(-5.7,4.0)	P<0.001
Puntuación de erosión						
Basal	25(8,110)	29(4,80)	22(3,91)	26(4,104)	26(4,104)	
Cambio desde el basal	2.0(-1.0,9.7)	0.0(-3.0,4.3)	-0.3(-3.1,2.5)	-0.5(-2.7,2.5)	-0.5(-2.7,2.5)	P<0.001
Puntuación JSN						
Base	26(3,88)	29(4,80)	20(3,83)	25(3,77)	25(3,77)	
Cambio desde el basal	1.5(-0.8,8.0)	0.0(-2.5,4.5)	0.0(-3.4,5.0)	0.0(-3.0,3.5)	0.0(-3.0,3.5)	P<0.001

En el estudio ASPIRE, >90 % de los pacientes tuvieron al menos 2 radiografías evaluables. Se observó inhibición de la progresión del daño estructural en las semanas 30 y 54 (Tabla 6) en los grupos de Infliximab + MTX (97%) en comparación con MTX solo (86%). Los pacientes tratados con Infliximab + MTX demostraron una menor progresión del daño estructural (79%) en comparación con MTX solo (57%) (Tabla 7). Los pacientes tratados con Infliximab + MTX demostraron menos daño estructural nuevo (47%) en comparación con MTX solo (59%) (Tabla 8).

Tabla 6: Respuesta radiográfica en estudios ASPIRE en la semana 54

Mediana (10% y 90%)	MTX	Infliximab + MTX		Valor p
		3mg/kg* cada 8 semanas	6mg/kg cada 8 semanas	
Semana 54	N=279	N=355	N=360	
Puntaje total				
Basal	5.05(1.40,14.50)	5.15(1.75,15.05)	5.25(1.75,14.20)	
Cambios desde el basal	0.43(0.00,4.53)	0.00(-0.75,1.25)	0.43(-1.00,1.25)	P<0.001
Puntaje de erosión				
Basal	3.00(0.50,10.50)	3.75(1.00,11.00)	3.75(1.00,10.75)	
Cambios desde el basal	0.25(0.00,3.75)	0.00(-0.75,1.25)	0.00(0.00,0.20)	P<0.001
Puntaje JSN				
Basal	1.00(0.00,3.90)	1.00(0.00,3.80)	1.00(0.00,3.80)	
Cambios desde el basal	0.00(0.00,0.40)	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,0.20)	P<0.001

Tabla 7: Sin erosión articular en los estudios ASPIRE en la Semana 54

	MTX	Infliximab + MTX		
		3mg/kg* cada 8 semanas	6mg/kg* cada 8 semanas	Total
	N=282	N=359	N=363	N=722
Pacientes con puntuación basal de erosión 0	40	50	48	98
Pacientes con puntuación de erosión 0 en la semana 54	23 (57%)	39(78%)	38(79%)	77(79%)
Valor p		0.037	0.038	0.012

Tabla 8: Nueva erosión articular en estudios ASPIRE en la semana 54

	MTX	Infliximab + MTX		
		3mg/kg* cada 8 semanas	6mg/kg* cada 8 semanas	Total
	N=282	N=359	N=363	N=722
Pacientes con puntuación de erosión previa no menos de 1	227	306	306	712
Pacientes sin nueva erosión articular en la semana 54	93(41%)	155(51%)	168(55%)	323(53%)
Valor p		0.027	0.001	0.002

Respuesta de la función física

En el estudio ATTRACT, todas las dosis/pautas de Infliximab + MTX mostraron una mejora significativamente mayor en comparación con placebo + MTX en la semana 102. La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el cuestionario de calidad de vida general relacionada con la salud SF-36. Las 8 subevaluaciones se combinaron en dos puntuaciones generales (puntuación física y puntuación mental). Después de 102 semanas, todas las dosis/pautas de Infliximab + MTX mostraron una mejora significativamente mayor en la función física y ningún efecto adverso en el aspecto mental en comparación con placebo + MTX (Tabla 9).

Tabla 9: Mejora de la función física en los estudios ATTRACT en la semana 102

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX				
		3mg/kg* cada 8 semanas	3mg/kg* cada 4 semanas	10mg/kg* cada 8 semanas	10mg/kg* cada 4 semanas	
HAQ-DI						
Número de pacientes	88	86	85	87	81	
Mediana	0.1	0.4	0.4	0.4	0.3	P<0.006
Rango Intercuartil	(0.0,0.4)	(0.1,0.6)	(0.1,0.7)	(0.2,0.9)	(0.1,0.5)	
Puntaje SF-36						
Número de pacientes	88	84	86	86	79	
Mediana	2.8	4.6	6.8	6.9	6.7	P<0.011
Rango Intercuartil	(0.5,5.8)	(1.3,9.5)	(3.1,15.7)	(1.8,14.8)	(2.8,11.4)	

En el estudio ASPIRE, ambos grupos de tratamiento con Infliximab mostraron una mayor mejoría en la función física del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-DI) en comparación con MTX solo (Tabla 10); 0,7 para Infliximab + MTX vs. 0,6 para MTX solo (P≤0,001). No se observó ningún empeoramiento en la puntuación resumida del componente mental del SF-36.

Tabla 10: Mejora de la función física en los estudios ASPIRE en la semana 54

	MTX	Infliximab + MTX	
		3mg/kg* cada 8 semanas	6mg/kg* cada 8 semanas
HAQ-DI			
Número de pacientes	275	354	358
Mediana	0.57	0.64	0.76
Rango Intercuartil	(0.16,0.90)	(0.29,1.07)	(0.28,1.20)
Valor p		<0.001	
Puntuación SF-36			
Número de pacientes	226	303	302
Mediana	8.9	10.9	11.8
Rango Intercuartil	(1.4,18.9)	(2.6,19.8)	(4.4,21.2)
Valor p		0.099	0.003

Los datos de Infliximab no combinado con MTX son limitados.

Enfermedad de Crohn activa

La seguridad y eficacia de dosis únicas y múltiples de Infliximab se evaluaron en 2 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 653 pacientes adultos con EC

activa de moderada a grave (índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CAI) ≥ 220 y ≤ 400). con una respuesta inadecuada a terapias convencionales previas. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores y el 92% de los pacientes continuaron recibiendo al menos uno de estos medicamentos.

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

En un ensayo de dosis múltiples (ACCENT I [Estudio de la enfermedad de Crohn I]), 545 pacientes adultos recibieron 5 mg/kg en la semana 0 y luego fueron asignados al azar a uno de 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 de 5 mg/kg recibió 5 mg/kg en las semanas 2 y 6, y luego cada 8 semanas; y el grupo de mantenimiento de 10 mg/kg recibió 5 mg/kg en las semanas 2 y 6, y luego 10 mg/kg cada 8 semanas. Los pacientes que respondieron en la Semana 2 fueron aleatorizados y analizados por separado de aquellos que no respondieron en la Semana 2. Se permitió la reducción gradual de corticosteroides después de la Semana 6.

En la semana 2, el 57% (311/545) de los pacientes presentaban respuesta clínica. En la semana 30, una proporción significativamente mayor de estos pacientes en los grupos de mantenimiento de 5 mg/kg y 10 mg/kg lograron la remisión clínica en comparación con los pacientes en el grupo de mantenimiento con placebo (Tabla 11).

Además, una proporción significativamente mayor de pacientes en los grupos de mantenimiento de 5 mg/kg y 10 mg/kg de Infliximab estaban en remisión clínica y pudieron suspender el uso de corticosteroides en comparación con los pacientes en el grupo de mantenimiento con placebo en la semana 54 (Tabla 11).

Tabla 11: Remisión Clínica y Retiro de Esteroides en Pacientes Adultos con EC (Estudio I de Crohn)

	Dosis única 5 mg/kg	Inducción de tres dosis ^b	
	Mantenimiento con placebo	INFLIXIMAB	
		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 suspender el uso de corticosteroides ^d	11%	25%	34%
Valor p ^c		0.059	0.005

Observación a: INFLIXIMAB en la semana 0

Observación b: INFLIXIMAB 5 mg/kg administrado en las Semanas 0, 2 y 6

Observación c: los valores de P representan comparaciones por pares con el placebo

Observación d: De los que recibieron corticosteroides al inicio

Los pacientes en los grupos de mantenimiento de Infliximab (5 mg/kg y 10 mg/kg) tuvieron un tiempo más prolongado hasta la pérdida de respuesta que los pacientes en el grupo de mantenimiento con placebo (Figura 2).

En las semanas 30 y 54, se observó una mejora significativa con respecto al valor inicial entre los grupos tratados con 5 mg/kg y 10 mg/kg de Infliximab en comparación con el grupo de placebo en el cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal específica de la enfermedad (IBDQ), en particular la intestinal y sistémica. componentes, y en la puntuación resumida del componente físico del cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud general SF-36.

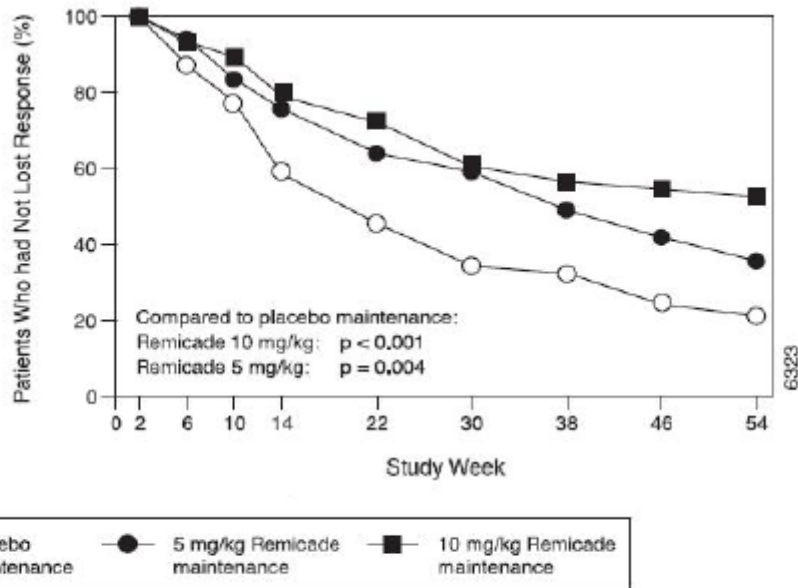


Figura 2: Estimación de Kaplan-Meier de la proporción de adultos con EC que no habían perdido la respuesta hasta la semana 54 (estudio I de Crohn)

En un subconjunto de 78 pacientes que tenían ulceración de la mucosa al inicio del estudio y que participaron en un subestudio endoscópico, 13 de 43 pacientes en el grupo de mantenimiento con Infliximab tuvieron evidencia endoscópica de curación de la mucosa en comparación con 1 de 28 pacientes en el grupo de placebo en la Semana 10. Entre los pacientes tratados con Infliximab que mostraron curación de la mucosa en la semana 10, 9 de 12 pacientes también mostraron curación de la mucosa en la semana 54.

Los pacientes que lograron una respuesta y posteriormente la perdieron fueron elegibles para recibir Infliximab de forma episódica en una dosis 5 mg/kg mayor que la dosis a la que fueron asignados al azar. La mayoría de estos pacientes respondieron a la dosis más alta. Entre los pacientes que no respondieron en la semana 2, el 59% (92/157) de los pacientes en mantenimiento con Infliximab respondieron en la semana 14 en comparación con el 51% (39/77) de los pacientes en mantenimiento con placebo. Entre los pacientes que no respondieron en la semana 14, la terapia adicional no resultó en respuestas significativamente mayores

Enfermedad de Crohn fistulizante

La seguridad y eficacia de Infliximab se evaluaron en 2 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes adultos con EC fistulizante con fístula(s) de al menos 3 meses de duración. Se permitió el uso concomitante 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. Respuesta de la fístula (reducción $\geq 50\%$ en el número de fístulas enterocutáneas que drenan tras una compresión suave en al menos 2 visitas consecutivas sin un aumento en medicación o cirugía para la EC) se observó en el 68% (21/31) de los pacientes en el grupo de 5 mg/kg de Infliximab ($P = 0,002$) y en el 56% (18/32) de los pacientes en el grupo de 10 mg/kg de Infliximab ($P = 0,021$) frente al 26% (8/31) de los pacientes en el grupo de placebo. La mediana del tiempo hasta el inicio de la respuesta y la mediana de la duración de la respuesta en pacientes tratados con Infliximab fue de 2 y 12 semanas, respectivamente. Se logró el cierre de todas las fístulas 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 que se inscribieron debían tener al menos una fístula enterocutánea (perianal, abdominal) de drenaje. Todos los pacientes recibieron 5 mg/kg de Infliximab en las semanas 0, 2 y 6. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a placebo o 5 mg/kg de Infliximab de mantenimiento 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 estaban en respuesta a la fístula (la respuesta a la fístula se definió de la misma manera que en el primer ensayo) en las semanas 10 y 14 fueron aleatorizados por separado de aquellos que no respondieron. El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la pérdida de respuesta entre los pacientes que presentaban respuesta a la fístula.

Entre los pacientes aleatorizados (273 de los 296 inscritos inicialmente), el 87% tenía fístulas perianales y el 14% tenía fístulas abdominales. El ocho por ciento también tenía fístulas rectovaginales. Más del 90% de los pacientes habían recibido terapia inmunosupresora y antibiótica previa.

En la semana 14, el 65% (177/273) de los pacientes presentaban respuesta de fístula. Los pacientes asignados al azar al mantenimiento con Infliximab tuvieron un tiempo más prolongado hasta la pérdida de la respuesta de la fístula en comparación con el grupo de mantenimiento con placebo (Figura 3). En la semana 54, el 38% (33/87) de los pacientes tratados con Infliximab no tenían fístulas de drenaje 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 en mantenimiento con Infliximab tuvieron una tendencia hacia menos hospitalizaciones.

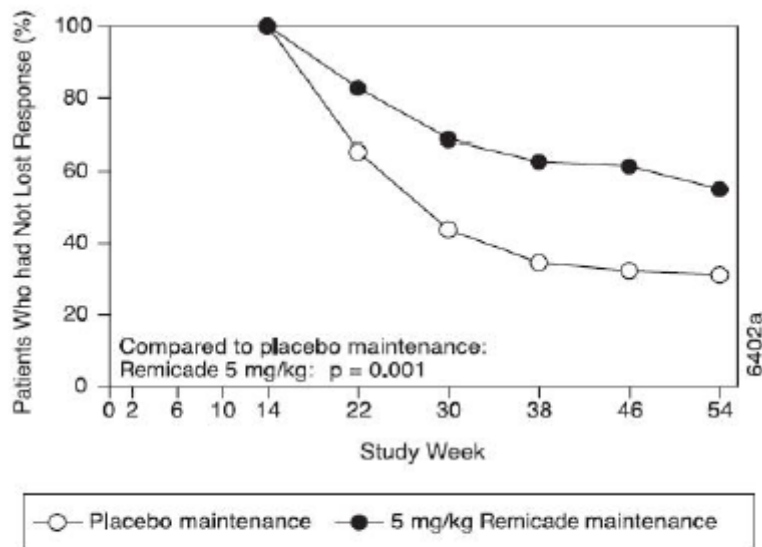


Figura 3: Estimaciones de la tabla de vida de la proporción de pacientes adultos con EC que no habían perdido la fístula respuesta hasta la semana 54 (Estudio II de Crohn)

Los pacientes que lograron una respuesta de fístula y posteriormente perdieron la respuesta fueron elegibles para recibir terapia de mantenimiento con Infliximab en una dosis 5 mg/kg mayor que la dosis a la que fueron asignados al azar. De los pacientes de mantenimiento con placebo, el 66% (25/38) respondieron a 5 mg/kg de Infliximab, y el 57% (12/21) de los pacientes de mantenimiento de Infliximab respondieron a 10 mg/kg.

Era poco probable que los pacientes que no habían logrado una respuesta en la semana 14 respondieran a dosis adicionales de Infliximab.

Proporciones similares de pacientes en ambos grupos desarrollaron nuevas fístulas (17% en general) y números similares desarrollaron abscesos (15% en general).

Enfermedad de Crohn pediátrica

La seguridad y eficacia de Infliximab se evaluaron en un estudio aleatorizado y abierto (estudio REACH) en 112 pacientes pediátricos de 6 a 17 años (la mediana del índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI) fue 40) con EC activa de moderada a grave y una respuesta inadecuada a las terapias convencionales. Todos los pacientes debían recibir una dosis estable de 6-MP, AZA o MTX; el 35% también recibía corticosteroides al inicio del estudio.

Todos los pacientes recibieron una dosis de inducción de 5 mg/kg de Infliximab en las semanas 0, 2 y 6. En la semana 10, los pacientes con respuesta clínica (88,4%, 99/112) fueron aleatorizados a un régimen de mantenimiento de 5 mg/kg de Infliximab administrado cada 8 semanas o cada 12 semanas. A los otros pacientes sin respuesta clínica se les permitió pasar a una dosis más alta (10 mg/kg) o acortar el intervalo de administración (8 semanas). En la semana 10, el porcentaje de pacientes con remisión clínica fue del 58,9% (66/112). En la semana 30, el porcentaje de remisión clínica en el grupo de tratamiento de cada 8 semanas es mayor (59,6%, 31/52) que en el grupo de tratamiento de cada 12 semanas (35,3%, 18/51; $p=0,013$). En la semana 54, el porcentaje de remisión clínica en el grupo de tratamiento de cada 8 semanas es mayor (55,8%, 29/52) que en el grupo de tratamiento de cada 12 semanas (23,5%, 12/51; $p<0,001$).

Para los pacientes que recibieron corticosteroides al inicio del estudio, la proporción de pacientes capaces de suspender los corticosteroides mientras estaban en remisión en la semana 30 fue del 45,8% para cada grupo de mantenimiento de 8 semanas y del 33,3% para cada grupo de mantenimiento de 12 semanas. En la semana 54, la proporción de pacientes capaces de suspender los corticosteroides mientras estaban en remisión fue del 45,8% para cada grupo de mantenimiento de 8 semanas y del 16,7% para cada grupo de mantenimiento de 12 semanas.

Espondiloartritis anquilosante

La seguridad y eficacia de Infliximab se evaluaron en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en 279 pacientes adultos con EA activa. Los pacientes tenían entre 18 y 74 años y padecían EA, según lo definido por los criterios modificados de Nueva York para la espondilitis anquilosante. Los pacientes debían haber tenido enfermedad activa, como lo demuestra una puntuación del índice de actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) >4 (rango posible de 0 a 10) y dolor espinal >4 (en una escala analógica visual [EVA] de 0 a 10). Los pacientes con anquilosis completa de la columna fueron excluidos de la participación en el estudio y se prohibió el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) 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 mejora en los signos y síntomas de la EA, medida por la proporción de pacientes que lograron una mejora del 20% en los criterios de respuesta ASAS (ASAS 20), en el 60% de los pacientes del grupo tratado con Infliximab frente a 18% de pacientes en el grupo placebo ($p < 0,001$). La mejora se observó en la Semana 2 y se mantuvo hasta la Semana 24 (Figura 4 y Tabla 12).

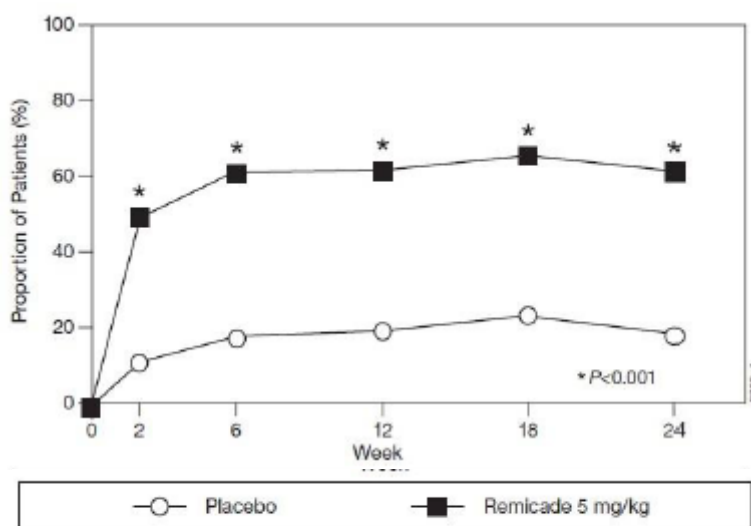


Figura 4: Proporción de pacientes adultos con AS que lograron una respuesta ASAS 20

A las 24 semanas, las proporciones de pacientes que lograron una mejora del 50% y del 70% en los signos y síntomas de la EA, según lo medido por los criterios de respuesta ASAS (ASAS 50 y ASAS 70, respectivamente), fueron del 44% y el 28%, respectivamente, para los pacientes que recibieron Infliximab, en comparación con el 9% y el 4%, respectivamente, para los pacientes que recibieron placebo ($P < 0,001$, Infliximab frente a placebo). Se logró 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 versus el 1% en los pacientes tratados con placebo ($P < 0,001$).

Tabla 12: Componentes de la actividad de la enfermedad AS

	Placebo (n=78)		INFLIXIMAB 5 mg/kg (n=201)		Valor p
	Basal	Semana 24	Basal	Semana 24	
Respuesta ASAS 20					
Criterio (Media)					
Evaluación global del paciente ^a	6.6	6.0	6.8	3.8	<0.001
Dolor de columna ^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
Reactivos de fase aguda					
PCR ^d mediana (mg/dL)	1.7	1.5	1.5	0.4	<0.001
Movilidad espinal (cm, media)					
Prueba de Schober modificada ^e	4.0	5.0	4.3	4.4	0.75
Expansión de pecho ^e	3.6	3.7	3.3	3.9	0.04
Tragus-to-wall ^e	17.3	17.4	16.9	15.7	0.02

Flexión lateral de la columna^e	10.6	11.0	11.4	12.9	0.03
--	------	------	------	------	------

Observación a: Medido en un VAS con 0="ninguno" y 10="severo"

Observación b: Índice funcional de espondilitis anquilosante de Bath (BASFI), promedio de 10 preguntas

Observación c: Inflamación, promedio de las últimas 2 preguntas en el BASDAI de 6 preguntas

Observación d: Rango normal de CRP 0-1.0 mg/dL

Observación e: Valores normales de movilidad espinal: prueba de Schober modificada: >4 cm; expansión torácica: >6 cm; trago a pared: <15 cm; flexión lateral de la columna: >10 cm

La mejora media desde el inicio en la puntuación resumida del componente físico del cuestionario SF-36 sobre calidad de vida relacionada con la salud general en la semana 24 fue de 10,2 para el grupo de Infliximab frente a 0,8 para el grupo de placebo (P <0,001). No hubo cambios en la puntuación resumida del componente mental SF-36 ni en el grupo de Infliximab ni en el grupo de placebo.

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

Psoriasis en placas

La seguridad y eficacia de Infliximab se evaluaron en 3 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes de 18 años y mayores con Ps crónica y estable que implicaba $\geq 10\%$ de BSA, una puntuación PASI mínima de 12 y que eran candidatos para terapia sistémica o fototerapia. Se excluyeron de estos estudios los pacientes con psoriasis guttata, pustulosa o eritrodérmica. No se permitieron terapias antipsoriásicas concomitantes durante el estudio, con la excepción de corticosteroides tópicos de baja potencia en la cara y la ingle después de la semana 10 del inicio del estudio.

El estudio I (EXPRESS) evaluó a 378 pacientes que recibieron placebo o Infliximab en una dosis de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 (terapia de inducción), seguida de terapia de mantenimiento cada 8 semanas. En la semana 24, el grupo de placebo pasó a la terapia de inducción con Infliximab (5 mg/kg), seguida de una terapia de mantenimiento cada 8 semanas. Los pacientes originalmente asignados al azar a Infliximab continuaron recibiendo Infliximab 5 mg/kg cada 8 semanas hasta la semana 46. En todos los grupos de tratamiento, la mediana de la puntuación PASI inicial fue 21 y la puntuación inicial de la Evaluación Global Estática del Médico (sPGA) osciló entre moderada (52% de pacientes) a marcada (36%) a grave (2%). Además, el 75% de los pacientes tenían un BSA >20%. El setenta y uno por ciento de los pacientes recibió previamente terapia sistémica 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 fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento de mantenimiento programado (cada 8 semanas) o según sea necesario (PRN) hasta la semana 46. En la semana 16, el grupo de placebo pasó a la terapia de inducción de Infliximab (5 mg/kg), seguido de terapia de mantenimiento cada 8 semanas. En todos los grupos de tratamiento, la mediana de la puntuación PASI inicial fue de 18 y el 63% de los pacientes tenían un BSA >20%. El cincuenta y cinco por ciento de los pacientes recibió previamente terapia sistémica y el 64% recibió fototerapia.

El estudio III (SPIRIT) evaluó a 249 pacientes que habían recibido previamente tratamiento con psoraleno más ultravioleta A (PUVA) u otra terapia sistémica para su psoriasis. Estos pacientes fueron aleatorizados 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 una puntuación sPGA moderada o peor (mayor o igual a 3 en una escala de 0 a 5) recibieron una dosis adicional del tratamiento aleatorio. En todos los grupos de tratamiento, la mediana de la puntuación PASI inicial fue 19, y

la puntuación sPGA inicial varió de moderada (62% de los pacientes) a marcada (22%) y grave (3%). Además, el 75% de los pacientes tenían un BSA >20%. De los pacientes inscritos, 114 (46%) recibieron la dosis adicional de la semana 26.

En los estudios I, II y III, el criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que lograron una reducción en la puntuación de al menos el 75% desde el inicio en la semana 10 mediante el PASI (PASI 75). En el Estudio I y el Estudio III, otro resultado evaluado incluyó la proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación de "aclarado" o "mínimo" mediante la sPGA. La sPGA es una escala de 6 categorías que van desde "5 = grave" a "0 = resuelto" que indica la evaluación general del médico de la gravedad de la psoriasis centrándose en la induración, el eritema y la descamación. El éxito del tratamiento, definido como "aclarado" o "mínimo", consistió en una elevación mínima o nula de la placa, hasta una coloración roja tenue en el eritema y una descamación fina mínima o nula en <5% de la placa.

El Estudio II también evaluó la proporción de pacientes que lograron una puntuación de "claro" o "excelente" según la Evaluación Global del Médico relativa (rPGA). La rPGA es una escala de 6 categorías que van desde "6 = peor" a "1 = claro" que se evaluó en relación con el valor inicial. Las lesiones generales se clasificaron teniendo en cuenta el porcentaje de afectación del cuerpo, así como la induración, descamación y eritema generales. El éxito del tratamiento, definido como "claro" o "excelente", consistió en algo de color rosado o pigmentación residual hasta una mejora marcada (textura de la piel casi normal; puede haber algo de eritema).

Los resultados de estos estudios se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13: Estudios de psoriasis en adultos I, II y III, porcentaje de pacientes que lograron PASI 75 y porcentaje que lograron el "éxito" del tratamiento con la evaluación global del médico en la semana 10

	Placebo	INFLIXIMAB	
		3mg/kg	5mg/kg
Estudio de psoriasis I: pacientes aleatorizados^a	77	-	301
PASI 75	2 (3%)	-	242 (80%)*
sPGA	3 (4%)	-	242 (80%)*
Estudio de psoriasis II: pacientes aleatorizados^a	208	313	314
PASI 75	4 (2%)	220 (70%)*	237 (75%)*
rPGA	2 (1%)	217 (69%)*	234 (75%)*
Estudio de psoriasis III: pacientes aleatorizados^b	51	99	99
PASI 75	3 (6%)	71 (72%)*	87 (88%)*
sPGA	5 (10%)	71 (72%)*	89 (90%)*

Observación *: P<0,001 en comparación con placebo

Comentario a: Los pacientes con datos faltantes en la semana 10 se consideraron como no respondedores.

Observación b: los pacientes con datos faltantes en la semana 10 se imputaron según la última observación.

En el estudio I, en el subgrupo de pacientes con Ps más extensa que habían recibido fototerapia previamente, el 85% de los pacientes que recibieron 5 mg/kg de Infliximab alcanzaron un PASI 75 en la semana 10 en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo.

En el estudio II, en el subgrupo de pacientes con Ps más extenso que habían recibido fototerapia previamente, el 72% y el 77% de los pacientes que recibieron 3 mg/kg y 5 mg/kg de Infliximab alcanzaron un PASI 75 en la semana 10, respectivamente, en comparación con el 1% que recibieron fototerapia. placebo. En el Estudio II, entre los pacientes con Ps más extensa que habían fracasado o eran intolerantes a la fototerapia, el 70% y el 78% de los pacientes que recibieron 3 mg/kg y 5 mg/kg de Infliximab lograron un PASI 75 en la semana 10 respectivamente, en comparación con el 2% en placebo.

El mantenimiento de la respuesta se estudió 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. Estratificados según la respuesta PASI en la semana 10 y el sitio de investigación, los pacientes en los grupos de tratamiento activo fueron reasignados al azar a una terapia de mantenimiento programada o según sea necesario (PRN), a partir de la semana 14.

Los grupos que recibieron una dosis de mantenimiento cada 8 semanas parecen tener un mayor porcentaje de pacientes que mantuvieron un PASI 75 hasta la semana 50 en comparación con los pacientes que recibieron las dosis según necesidad o PRN, y la mejor respuesta se mantuvo con la dosis de 5 mg/ kg cada dosis de 8 semanas. Estos resultados se muestran en la Figura 5. En la semana 46, cuando las concentraciones séricas de Infliximab estaban en el nivel mínimo, en el grupo de dosis cada 8 semanas, el 54% de los pacientes en el grupo de 5 mg/kg en comparación con el 36% en el grupo de 3 mg/kg. El grupo de kg alcanzó PASI 75. El porcentaje más bajo de pacientes con respuesta PASI 75 en el grupo de dosis de 3 mg/kg cada 8 semanas en comparación con el grupo de 5 mg/kg se asoció con un porcentaje más bajo de pacientes con niveles séricos mínimos detectables de Infliximab. Esto puede estar relacionado en parte con tasas de anticuerpos más altas (ver Reacciones adversas). Además, en un subconjunto de pacientes que lograron una respuesta en la semana 10, el mantenimiento de la respuesta parece ser mayor en los pacientes que recibieron Infliximab cada 8 semanas en una dosis de 5 mg/kg. Independientemente de si las dosis de mantenimiento son PRN o cada 8 semanas, con el tiempo se produce una disminución de la respuesta en una subpoblación de pacientes de cada grupo. Los resultados del Estudio I hasta la Semana 50 en el grupo de dosis de mantenimiento de 5 mg/kg cada 8 semanas fueron similares a los resultados del Estudio II.

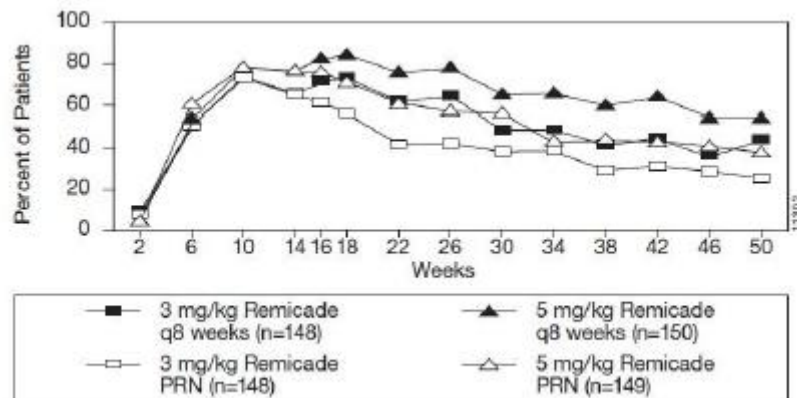


Figura 5: Proporción de pacientes adultos con Ps que lograron una mejora de $\geq 75\%$ en PASI desde el inicio hasta la semana 50 (pacientes aleatorizados en la semana 14)

No se ha evaluado la eficacia y seguridad del tratamiento con Infliximab más allá de 50 semanas en pacientes con Ps.

Colitis ulcerativa

La seguridad y eficacia de Infliximab se evaluaron en 2 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ACT 1 y ACT 2) en pacientes adultos con CU activa de moderada a grave (puntuación Mayo de 6 a 12 [del rango posible de 0 a 12], subpuntuación de endoscopia ≥ 2) con respuesta inadecuada a terapias orales convencionales (aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores 6-MP, AZA). Se permitió el tratamiento concomitante con dosis estables de aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores. Los pacientes fueron aleatorizados en la semana 0 para recibir placebo, 5 mg/kg de Infliximab o 10 mg/kg de Infliximab en las semanas 0, 2, 6 y posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 46 en ACT 1, y en las semanas 0, 2, 6 y posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 22 en ACT 2. Se permitió la reducción gradual de corticosteroides después de la semana 8.

Tabla 14: Respuesta, remisión y cicatrización de la mucosa en estudios de CU en adultos (ACT 1 y ACT 2)

	Placebo	Infliximab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Total
Pacientes aleatorizados	244	242	242	484
Respuesta clínica y respuesta clínica continua				
Semana 8	33.2%	66.9%*	65.3%*	66.1%
Semana 30	27.9%	49.6%	55.4%	52.5%
Respuesta continua ambas en la semana 8	19.3%	45.0%*	49.6%*	47.3%
Remisión clínica y remisión continua				
Semana 8	10.2%	36.4%	29.8%	33.1%
Semana 30	13.1%	29.8%*	36.4%*	33.1%
Respuesta continua ambas en la semana 8	5.3%	19.0%	24.4%	21.7%
Curación de la mucosa				
Semana 8	32.4%	61.2%*	60.3%	60.7%
Semana 30	27.5%	48.3%*	52.9%*	50.6%

Observación: para cada grupo de Infliximab, la P id $<0,001$ en comparación con el grupo de placebo.

En el estudio ACT 1, la eficacia de Infliximab se evaluó en la semana 54. En la semana 54, el 44,9% de los pacientes del grupo de Infliximab recibieron respuesta clínica, pero en el grupo de placebo fue del 19,8% ($p<0,001$). En la semana 54, el porcentaje de pacientes que recibieron remisión clínica y curación de la mucosa en el grupo de Infliximab fue mayor que en el grupo de placebo (34,6% frente a 16,5%, $p<0,001$ y 46,1% frente a 18,2%, $p<0,001$) tanto en el estudio ACT 1 como en ACT 2. En la semana 54, el porcentaje de pacientes que recibieron respuesta clínica continua y remisión clínica continua en el grupo de Infliximab fue mayor que en el grupo de placebo (37,9% frente a 14,0%, $p<0,001$ y 20,2% frente a 6,6%, $p<0,001$) tanto en el estudio ACT 1 como en ACT 2.

En la semana 30 y la semana 54, el porcentaje de pacientes que mantuvieron la remisión clínica después de la retirada de los corticosteroides en el grupo de Infliximab fue mayor que en el grupo de placebo (22,3% frente a 7,2%, $p<0,001$) tanto en el estudio ACT 1 como en el ACT 2.

Desde el inicio hasta la semana 54, todos los datos de los estudios ACT 1, ACT 2 y el período extendido indicaron que la hospitalización y la cirugía relacionadas con la CU disminuyeron después del tratamiento con Infliximab. Los tiempos de hospitalización relacionados con la CU en el grupo de Infliximab 5 mg/kg y 10 mg/kg fueron mucho menores que en el grupo placebo (tiempos promedio/100 pacientes/año: 21 y 19 vs 40 en el grupo placebo, $p=0,019$ y $0,007$ respectivamente). Los tiempos de cirugía relacionados con la CU en el grupo de Infliximab 5

mg/kg y 10 mg/kg también fueron menores que en el grupo placebo (tiempos promedio/100 pacientes/año: 22 y 19 vs 34 en el grupo placebo, $p=0,145$ y $0,022$ respectivamente).

Desde el inicio hasta la semana 54, se calculó el porcentaje de todos los pacientes sometidos a colectomía en cualquier momento en el estudio ACT 1, ACT 2 y el período extendido (28/242 o 11,6%, sin diferencias obvias en el grupo de 5 mg/kg de Infliximab y 18/242 o 7,4% $p=0,011$ en el grupo de 10 mg/kg de Infliximab). El porcentaje fue mucho menor que el del grupo placebo (36/244, 14,8%).

La eficacia de Infliximab en la disminución de la incidencia de colectomía se evaluó en otros estudios clínicos aleatorizados, doble ciego (C0168Y06) en pacientes ($n=45$) con CU activa de moderada a grave y alto riesgo de colectomía con una respuesta inadecuada a los corticosteroides. terapias. En el grupo de Infliximab de dosis única de 5 mg/kg, el porcentaje de pacientes sometidos a colectomía dentro de los 3 meses posteriores al tratamiento fue mucho menor que en el grupo de placebo (29,2% y 66,7% respectivamente, $p=0,017$).

En los estudios ACT 1 y ACT 2, el cuestionario sobre enfermedad inflamatoria intestinal específica de la enfermedad (IBDQ) y el cuestionario sobre calidad de vida relacionada con la salud general (SF-36) indicaron que existe una mejora estadísticamente significativa y demostraron que Infliximab puede mejorar la calidad de vida.

2. Propiedades farmacocinéticas:

En adultos, las infusiones intravenosas (IV) únicas de 3 mg/kg a 20 mg/kg (dos veces la dosis máxima recomendada para cualquier indicación) mostraron una relación lineal entre la dosis administrada y la concentración sérica máxima. El volumen de distribución en estado estacionario 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 AR, 5 mg/kg en EC y 3 mg/kg a 5 mg/kg en Ps indican que la mediana de la vida media terminal de Infliximab es de 7,7 a 9,5 días.

Después de una dosis inicial de Infliximab, las infusiones repetidas a las 2 y 6 semanas dieron como resultado perfiles de concentración-tiempo predecibles después de cada tratamiento. No se produjo acumulación sistémica de Infliximab tras el tratamiento repetido continuo con 3 mg/kg o 10 mg/kg en intervalos de 4 u 8 semanas. El desarrollo de anticuerpos contra Infliximab aumentó el aclaramiento de Infliximab. Ocho semanas después de una dosis de mantenimiento de 3 a 10 mg/kg de Infliximab, las concentraciones séricas medianas de Infliximab oscilaron entre aproximadamente 0,5 y 6 mcg/mL; sin embargo, las concentraciones de Infliximab no fueron detectables ($<0,1$ mcg/mL) en pacientes que resultaron positivos para anticuerpos contra Infliximab. No se observaron diferencias importantes en el aclaramiento o el volumen de distribución en los subgrupos de pacientes definidos por edad, peso o sexo. No se sabe si existen diferencias en el aclaramiento o el volumen de distribución en pacientes con deterioro marcado de la función hepática o renal.

Las características farmacocinéticas de Infliximab (incluidas las concentraciones máxima y mínima 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 5 mg/kg de Infliximab.

El análisis de farmacocinética poblacional basado en datos de pacientes con CU ($n=60$), EC ($n=112$), AR ($n=117$) y enfermedad de Kawasaki ($n=16$) (edad de 2 meses a 17 años) indicó que la tasa de eliminación total de Infliximab no aumenta linealmente con el aumento de peso. Por lo tanto, para Infliximab administrado en dosis de 5 mg/kg cada 8 semanas, se estima que el

nivel medio de exposición estable para niños de 6 a 17 años (área bajo la curva de concentración estable-tiempo, AUCss) es un 20% más bajo que el de los adultos. Se estima que la mediana del AUCss en niños de 2 a 6 años es un 40% menor que la de los adultos. La estimación anterior se basa en datos de pacientes limitados.

3. Datos preclínicos sobre seguridad:

Toxicidad genética

El resultado del estudio de Ames, el estudio de aberración cromosómica de linfocitos humanos y el estudio de micronúcleos de ratones fueron todos negativos.

Toxicidad para la reproducción

No existe reactividad cruzada de Infliximab con TNF α en otras especies, excepto en humanos y chimpancés, por lo que no se realizan estudios de toxicidad reproductiva.

cV1q es un tipo de anticuerpo análogo que es selectivo anti-TNF α de ratón. No se observó ningún deterioro de los índices de fertilidad o rendimiento reproductivo en ratones machos o hembras que recibieron cV1q, un anticuerpo de ratón análogo, en dosis intravenosas de hasta 40 mg/kg administrados semanalmente. En los días 6 y 12 de gestación, no se observó evidencia de toxicidad materna, muerte embrionaria o teratogenicidad en ratones que recibieron dosis intravenosas de 40 mg/kg de cV1q. En el día 14 de gestación, el análisis del embrión indicó que los anticuerpos pueden atravesar la placenta y exponer al embrión a los anticuerpos durante el período de desarrollo del órgano. En el estudio de toxicidad perinatal en ratones, no se observó toxicidad materna ni deterioro de la descendencia en ratones que recibieron cV1q, en dosis intravenosas de 10 mg/kg o 40 mg/kg en los días 6, 12 y 18 de gestación y en los días 3, 9 y 15 del período de lactancia.

Tumorigénico

Se realizó un estudio de 6 meses en ratones CD-1 para evaluar el potencial tumorigénico del TNF α anti-ratón cV1q, un anticuerpo análogo. No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratones que recibieron dosis intravenosas de 10 mg/kg o 40 mg/kg de cV1q semanalmente.

[DATOS FARMACÉUTICOS]

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

Fórmula:

Cada vial contiene:

Infliximab.....100 mg

Excipientes: Fosfato Disódico de Hidrógeno Dihidratado, Dihidrógeno Fosfato de Sodio Monohidrato, Sacarosa, Polisorbato 80, Agua para inyección.

2. Incompatibilidades:

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

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

Almacenar entre 2°C y 8°C.

Protéjase de la luz.

4. Tiempo de vida útil

3 años.

5. Naturaleza del envase.

Vial de vidrio tipo I incoloro con tapón de clorobutlio color gris y precinto de aluminio con disco de polipropileno de color blanco.

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

Ninguna especial.

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

[NOMBRE DEL FABRICANTE Y/O LOGO DEL TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO]

Fecha de revisión de la Ficha Técnica: 11 de junio de 2024.

20602934A

