

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zessly 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 100 mg de infliximab. Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico murino-humano producido en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante. Después de la reconstitución cada ml contiene 10 mg de infliximab.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado)

El polvo es un liofilizado de gránulos blancos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

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

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

En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X (ver sección 5.1).

Enfermedad de Crohn en adultos

Zessly está indicado para:

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

Enfermedad de Crohn en pediatría

Zessly está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, grave, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que no han respondido al tratamiento convencional que incluye un corticosteroide, un inmunomodulador y tratamiento nutricional primario; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichos tratamientos. Infliximab solamente se ha estudiado en combinación con tratamiento inmunosupresor convencional.

Colitis ulcerosa

Zessly está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, que incluye corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa en pediatría

Zessly está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa grave, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que hayan tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional que incluye corticosteroides y 6-MP o AZA, o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Espondilitis anquilosante

Zessly está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave, en pacientes adultos que hayan respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Artritis psoriásica

Zessly está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con FAMEs no ha sido adecuada.

Zessly se debe administrar:

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

Infliximab ha demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad (ver sección 5.1).

Psoriasis

Zessly está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que son intolerantes a otro tratamiento sistémico, entre ellos ciclosporina, metotrexato o PUVA (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Zessly se debe de iniciar y supervisar por médicos cualificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide, enfermedades intestinales inflamatorias, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis. Zessly se debe administrar por vía intravenosa. Las perfusiones de Zessly se deben administrar por profesionales sanitarios cualificados entrenados en la detección de cualquier problema relacionado con la perfusión. A los pacientes tratados con Zessly se les debe entregar el prospecto y la tarjeta de información para el paciente.

Durante el tratamiento con Zessly se deben optimizar otros tratamientos concomitantes, por ejemplo, corticosteroides e inmunosupresores.

Posología

Adultos (≥ 18 años)

Artritis reumatoide

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

Zessly se debe administrar concomitantemente con metotrexato.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o después del ajuste de dosis.

Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave

5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial.

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

- Mantenimiento: Perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de perfusiones cada 8 semanas o
- Readministración: Perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad (ver “Readministración” más adelante y sección 4.4).

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis (ver sección 5.1). Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

Enfermedad de Crohn activa, fistulizante

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

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

- Mantenimiento: Perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o
- Readministración: Perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad, seguida de perfusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas (ver “Readministración” más adelante y sección 4.4).

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis (ver sección 5.1). Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

En la enfermedad de Crohn, la experiencia con la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada, y se carece de datos comparativos sobre el beneficio/riesgo de estrategias alternativas para el tratamiento continuado.

Colitis ulcerosa

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

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, es decir, con tres dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

Espondilitis anquilosante

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (es decir, después de 2 dosis), no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

Artritis psoriásica

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

Psoriasis

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

Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide

Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, Zessly se puede readministrar dentro de las 16 semanas después de la última perfusión. En los ensayos clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad retardada y se han producido después de intervalos libres de infliximab menores de 1 año (ver secciones 4.4 y 4.8). No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de infliximab de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide.

Readministración en colitis ulcerosa

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8).

Readministración en espondilitis anquilosante

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8).

Readministración en artritis psoriásica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8).

Readministración en psoriasis

La experiencia limitada en la readministración con una dosis única de infliximab en psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, indica una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la

perfusión, de leves a moderadas, cuando se compara con la pauta posológica de inducción inicial (ver sección 5.1).

La experiencia limitada en la readministración con una nueva pauta posológica de inducción tras una exacerbación de la enfermedad, indica una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, algunas de ellas graves, cuando se compara con el tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas (ver sección 4.8).

Readministración para todas las indicaciones

Cuando se interrumpa el tratamiento de mantenimiento, y haya necesidad de la readministración, no se recomienda la utilización de una nueva pauta posológica de inducción (ver sección 4.8). En esta situación, Zessly se debe iniciar de nuevo como una dosis única seguida de las recomendaciones para las dosis de mantenimiento descritas anteriormente.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se han realizado ensayos específicos con infliximab en pacientes de edad avanzada. En los ensayos clínicos, no se han observado diferencias importantes relacionadas con la edad en el aclaramiento o en el volumen de distribución. No se requiere un ajuste de la dosis (ver sección 5.2). Para mayor información en relación a la seguridad de infliximab en pacientes de edad avanzada (ver secciones 4.4 y 4.8).

Insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática

Infliximab no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infliximab en niños y adolescentes que no hayan respondido en las primeras 10 semanas de tratamiento (ver sección 5.1).

Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico, mientras que para otros pacientes puede ser suficiente un intervalo de dosificación más largo. Los pacientes a quienes se les ha reducido el intervalo de dosificación a menos de 8 semanas pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas. Se debe considerar detenidamente continuar el tratamiento con un intervalo de dosificación reducido en aquellos pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico adicional después de un cambio en el intervalo de dosificación.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de infliximab en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn. Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

Colitis ulcerosa (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infliximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido en las primeras 8 semanas de tratamiento (ver sección 5.1).

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de infliximab en niños menores de 6 años con colitis ulcerosa. Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

Psoriasis

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de psoriasis. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para las indicaciones de artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Artritis reumatoide juvenil

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de artritis reumatoide juvenil. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Zessly se debe administrar por vía intravenosa durante un periodo de 2 horas. A todos los pacientes a los que se les administre Zessly se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión debido a las reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, se puede tratar previamente a los pacientes, por ejemplo, con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4).

Perfusiones de duración reducida para las indicaciones en adultos

En pacientes adultos, seleccionados cuidadosamente, que han tolerado al menos 3 perfusiones iniciales de 2 horas de Zessly (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora. Si se produce una reacción a la perfusión asociada a una perfusión de duración reducida, se debe considerar para futuras perfusiones una velocidad de perfusión más lenta, si se continúa el tratamiento. No se han estudiado perfusiones de duración reducida con dosis > 6 mg/kg (ver sección 4.8).

Para instrucciones de preparación y administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otras proteínas murinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA) (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad

Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la perfusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad retardada (ver sección 4.8).

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

Se pueden desarrollar anticuerpos frente al infliximab y se ha asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. Un bajo porcentaje de reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente al infliximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente al infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión.

El efecto del tratamiento inmunomodulador concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en tratamiento de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con infliximab tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente al infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si se producen reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no se deben administrar perfusiones posteriores de Zessly (ver sección 4.8).

En los ensayos clínicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad retardada. Los datos disponibles indican un riesgo incrementado de hipersensibilidad retardada a medida que aumenta el intervalo libre de infliximab. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si experimentan cualquier reacción adversa retardada (ver sección 4.8). Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad retardada.

Infecciones

Antes, durante y después del tratamiento con Zessly, se debe controlar estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones, entre ellas tuberculosis. Dado que la eliminación de infliximab puede tardar hasta seis meses, se debe continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o septicemia no se le debe administrar tratamiento posterior con Zessly.

Se debe tener precaución al considerar la utilización de Zessly en pacientes con infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes, entre ellas el tratamiento inmunosupresor concomitante. Según sea necesario, se debe aconsejar a los pacientes que eviten la exposición a posibles factores de riesgo de infección.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF_α) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. Los datos experimentales muestran que TNF_α es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares.

La experiencia clínica muestra que en algunos pacientes tratados con infliximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección.

Se debe tener en cuenta que la supresión de TNF_{α} puede enmascarar síntomas de infección, como fiebre. La detección precoz de cuadros clínicos atípicos de infecciones graves y de cuadros clínicos típicos de infecciones raras e inusuales es esencial para minimizar retrasos en el diagnóstico y tratamiento.

Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves.

Se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, entre ellas septicemia y neumonía, fúngicas invasoras, víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han sido mortales; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad > 5% incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con Zessly, se deben controlar estrechamente y someterse a una evaluación diagnóstica completa. Si un paciente desarrolla una nueva infección grave o septicemia, se debe suspender la administración de Zessly e iniciarse el tratamiento antimicrobiano o antifúngico adecuado hasta que la infección esté controlada.

Tuberculosis

Se ha notificado tuberculosis activa en pacientes que recibieron infliximab. Se ha observado que en la mayoría de estas notificaciones la tuberculosis fue extrapulmonar, presentándose como enfermedad local o diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con Zessly, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia tanto de tuberculosis activa como inactiva (“latente”). Esta evaluación debe incluir una anamnesis detallada con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deben realizar en todos los pacientes pruebas de diagnóstico adecuadas (por ejemplo, prueba cutánea de la tuberculina, radiografía de tórax, y/o Determinación de la Liberación de Interferón Gamma), (se pueden aplicar recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de resultados falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con Zessly (ver sección 4.3).

Si se sospecha tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar con especial cuidado la relación beneficio/riesgo del tratamiento con Zessly.

Si se diagnostica tuberculosis inactiva (“latente”), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con tratamiento frente a la tuberculosis antes de iniciar Zessly, y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar el tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio de Zessly en pacientes que presentan varios o factores de riesgo importantes de tuberculosis y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente.

Se debe considerar también la utilización del tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio de Zessly en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado del tratamiento.

Se han notificado algunos casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con infliximab durante y después del tratamiento para la tuberculosis latente.

Se debe informar a todos los pacientes que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Zessly.

Infecciones fúngicas invasoras

En los pacientes tratados con Zessly, se debe sospechar una infección fúngica invasora como aspergilosis, candidiasis, neumocistiasis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis ante la aparición de una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasoras en una fase temprana de la exploración de estos pacientes. Las infecciones fúngicas invasoras se pueden presentar diseminadas más que en forma localizada, y las pruebas antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con una infección activa. Se debe considerar el tratamiento empírico antifúngico adecuado al mismo tiempo que se realiza el diagnóstico, teniendo en cuenta tanto el riesgo de una infección fúngica grave como los riesgos de un tratamiento antifúngico.

En el caso de pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasoras, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, son endémicas, se deben evaluar detenidamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con Zessly antes de iniciar dicho tratamiento.

Enfermedad de Crohn fistulizante

Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante, con fístulas supurativas agudas, no deben iniciar el tratamiento con Zessly hasta que se haya eliminado la fuente de la posible infección, concretamente el absceso (ver sección 4.3).

Reactivación de la hepatitis B (VHB)

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista del TNF, entre ellos infliximab, y que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos tuvieron desenlace mortal.

Los pacientes se deben hacer la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con Zessly. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que precisen tratamiento con Zessly se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante varios meses después de finalizado el tratamiento. No se dispone de datos suficientes sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB con tratamiento antiviral conjuntamente con antagonistas del TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir Zessly e iniciar tratamiento antiviral eficaz con un tratamiento de soporte adecuado.

Trastornos hepatobiliares

Durante la experiencia poscomercialización de infliximab, se han observado casos de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Se han producido casos aislados de insuficiencia hepática que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática se deben evaluar en cuanto a evidencia de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de la ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad, se debe interrumpir Zessly, y se debe realizar una investigación exhaustiva de la alteración.

Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y anakinra

Se observaron infecciones graves y neutropenia en los ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF $_{\alpha}$, etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con

etanercept solo. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con la combinación del tratamiento de etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF α . Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Zessly y anakinra.

Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones, entre ellas infecciones graves, en comparación con los antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la combinación de Zessly y abatacept.

Administración concomitante con otros tratamientos biológicos

No hay información suficiente en relación al uso concomitante de infliximab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que infliximab. No se recomienda el uso concomitante de infliximab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un riesgo incrementado de infección y otras posibles interacciones farmacológicas.

Cambio entre FAMES biológicos

Se debe tener cuidado y los pacientes deben seguir siendo monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de reacciones adversas, incluida la infección.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con infliximab. Los pacientes tratados con infliximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos (ver secciones 4.5 y 4.6).

En un grupo de 90 pacientes adultos con artritis reumatoide del ensayo 2, un porcentaje similar de pacientes en cada grupo de tratamiento (metotrexato más: placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] o infliximab 6 mg/kg [n = 46]) tuvieron un aumento efectivo de dos veces en los títulos de una vacuna antineumocócica polivalente, lo que indica que infliximab no interfirió con las respuestas inmunitarias humorales independientes de células T. Sin embargo, los estudios de la literatura publicada en diversas indicaciones (por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn) indican que las vacunas de microorganismos inactivados recibidas durante el tratamiento con tratamientos anti-TNF, incluido infliximab, pueden provocar una respuesta inmune menor que en pacientes que no reciben tratamiento anti-TNF.

Vacunas de microorganismos vivos/agentes infecciosos terapéuticos

En pacientes que están recibiendo tratamiento anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos, son limitados. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de vacunas de microorganismos vivos con Zessly.

Exposición en el útero

En lactantes que estuvieron expuestos al infliximab en el útero se ha notificado desenlace mortal, debido a la infección diseminada por Bacillus Calmette y Guérin (BCG), tras la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. Se recomienda un periodo de espera de doce meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes que estuvieron expuestos al infliximab en el útero. Si los niveles séricos de infliximab en el lactante son

indetectables o la administración de infliximab se limitó al primer trimestre del embarazo, se podría considerar la administración de una vacuna de microorganismos vivos en una etapa más temprana, si hay un beneficio clínico evidente para el lactante (ver sección 4.6).

Exposición de lactantes a través de la leche materna

No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes mientras la madre esté recibiendo infliximab a no ser que los niveles séricos de infliximab en el lactante sean indetectables (ver sección 4.6).

Agentes infecciosos terapéuticos

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación en vejiga de BCG para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de agentes infecciosos terapéuticos con Zessly.

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa del TNF α que causa el tratamiento anti-TNF puede dar como resultado el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con Zessly y es positivo para anticuerpos frente ADN de doble hélice, no se debe administrar un tratamiento posterior con Zessly (ver sección 4.8).

Trastornos neurológicos

El uso de antagonistas del TNF, entre ellos infliximab, ha sido asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, entre ellos esclerosis múltiple, y trastornos desmielinizantes periféricos, entre ellos síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deben considerar detenidamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio del tratamiento con Zessly. Si estos trastornos se desarrollan se debe considerar la interrupción del tratamiento con Zessly.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos clínicos controlados de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias, incluyendo linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de infliximab en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con infliximab fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Durante la poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un riesgo basal incrementado de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de larga evolución y de alta actividad, lo que complica la estimación del riesgo.

En un ensayo clínico exploratorio en el cual se evaluaba el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave, se notificaron más neoplasias en los pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo importante. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con riesgo incrementado de neoplasia por tabaquismo importante.

Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF (ver sección 4.8). Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con antagonistas del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia.

También se debe tener precaución en pacientes con psoriasis y con anamnesis de tratamiento inmunosupresor amplio o tratamiento prolongado con PUVA.

Durante la poscomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento \leq 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias, entre ellas neoplasias raras, normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la poscomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente antes de un antagonista del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte se notificaron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP y Zessly se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab no se puede excluir (ver sección 4.8).

Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab (ver sección 4.8). Se recomienda exámenes periódicos de piel, especialmente en pacientes con factores de riesgo de cáncer de piel.

Un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional, utilizando datos de registros de salud nacional suecos, encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamientos biológicos o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años. Se debe continuar el reconocimiento periódico en las mujeres tratadas con Zessly, incluso en las mayores de 60 años.

Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo incrementado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado antecedentes previos de displasia o carcinoma de colon, se deben someter a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes del tratamiento y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales. Los datos actuales no indican que el tratamiento con infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon.

Como no se ha establecido la posibilidad de riesgo incrementado de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico tratados con infliximab, el médico debe considerar detenidamente el riesgo y los beneficios de continuar el tratamiento de los pacientes de forma individualizada.

Insuficiencia cardiaca

Zessly se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (clase I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes se deben controlar estrechamente y no se debe continuar el tratamiento con Zessly en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca (ver secciones 4.3 y 4.8).

Reacciones hematológicas

Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que recibieron antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas que indiquen discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, cardenales, hemorragia, palidez). Se debe considerar

interrumpir el tratamiento con Zessly en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Otros

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con infliximab en pacientes que se han sometido a intervenciones quirúrgicas, incluyendo artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se debe tener en cuenta la larga semivida de infliximab. El paciente que requiera tratamiento quirúrgico durante el tratamiento con Zessly se debe controlar estrechamente en cuanto a infecciones, y se deben tomar las medidas adecuadas.

La falta de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica establecida, que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay evidencia que indique que infliximab empeore o provoque estenosis fibróticas.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

La incidencia de infecciones graves en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab fue mayor que en aquellos pacientes menores de 65 años, algunos con un desenlace mortal. Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar personas de edad avanzada (ver sección 4.8).

Población pediátrica

Infecciones

En los ensayos clínicos, las infecciones se han notificado en un mayor porcentaje en pacientes pediátricos en comparación con pacientes adultos (ver sección 4.8).

Vacunas

Se recomienda que los pacientes pediátricos lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con Zessly. Los pacientes pediátricos tratados con infliximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos (ver secciones 4.5 y 4.6).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Durante la poscomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento \leq 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias, como neoplasias raras, normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la poscomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con antagonistas del TNF, entre ellos infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente antes de un antagonista del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte se notificaron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con Zessly se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab no se puede excluir (ver sección 4.8).

Contenido de sodio

Zessly contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”. Sin embargo, Zessly se diluye en solución para inyección 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico, lo que se debe tener en cuenta en pacientes con dietas controladas en sodio (ver sección 6.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reduce la formación de anticuerpos frente al infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos por limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de infliximab y anticuerpos frente al infliximab.

Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab de forma clínicamente relevante.

No se recomienda la combinación de Zessly con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que Zessly, entre ellos anakinra y abatacept (ver sección 4.4).

No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos y Zessly. Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes tras su exposición al infliximab en el útero durante 12 meses después del nacimiento. Si los niveles séricos de infliximab en el lactante son indetectables o la administración de infliximab se limitó al primer trimestre del embarazo, se podría considerar la administración de una vacuna de microorganismos vivos en una etapa más temprana, si hay un beneficio clínico evidente para el lactante (ver sección 4.4).

No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes mientras la madre esté recibiendo infliximab a no ser que los niveles séricos de infliximab en el lactante sean indetectables (ver secciones 4.4 y 4.6).

No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y Zessly (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con Zessly.

Embarazo

La cifra moderada de embarazos que estuvieron expuestos al infliximab obtenida de forma prospectiva que resultaron en nacimiento vivo con desenlace conocido, suponen aproximadamente 1 100 expuestos durante el primer trimestre, y no indica un aumento en la tasa de malformación en el recién nacido.

De acuerdo a un estudio observacional del Norte de Europa, se observó un riesgo incrementado (OR, IC del 95%; valor *p*) de parto por cesárea (1,50, 1,14-1,96; *p* = 0,0032), nacimiento prematuro (1,48, 1,05-2,09; *p* = 0,024), pequeño para la edad gestacional (2,79, 1,54-5,04; *p* = 0,0007) y bajo peso al nacer (2,03, 1,41-2,94; *p* = 0,0002) en mujeres que estuvieron expuestas durante el embarazo al infliximab (con o sin inmunomoduladores/corticosteroides, 270 embarazos) en comparación con mujeres que estuvieron expuestas a inmunomoduladores y/o corticosteroides solos (6 460 embarazos).

La posible contribución de la exposición al infliximab y/o la gravedad de la enfermedad subyacente en estos resultados sigue sin estar clara.

Debido a su inhibición del TNF α , la administración de infliximab durante el embarazo puede afectar a la respuesta inmunológica normal en el recién nacido. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en ratones, que utiliza un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF α del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad (ver sección 5.3).

La experiencia clínica disponible es limitada. Infliximab sólo se debe usar durante el embarazo si es claramente necesario.

Infliximab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de los lactantes hasta 12 meses tras el nacimiento. Tras la exposición al infliximab en el útero, los lactantes pueden tener un riesgo incrementado de infección, incluso infecciones diseminadas graves que pueden llegar a ser mortales. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) a los lactantes que estuvieron expuestos al infliximab en el útero durante 12 meses después del nacimiento (ver secciones 4.4 y 4.5). Si los niveles séricos de infliximab en el lactante son indetectables o la administración de infliximab se limitó al primer trimestre del embarazo, se podría considerar la administración de una vacuna de microorganismos vivos en una etapa más temprana, si hay un beneficio clínico evidente para el lactante. También se han notificado casos de agranulocitosis (ver sección 4.8).

Lactancia

En la literatura publicada hay datos limitados que indican que se han detectado niveles bajos de infliximab en la leche materna en concentraciones de hasta el 5% del nivel sérico materno. También se ha detectado infliximab en el suero de lactantes tras su exposición al infliximab a través de la leche materna. Aunque se espera que la exposición sistémica en un lactante sea baja porque infliximab se degrada principalmente en el tracto gastrointestinal, no se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes mientras la madre esté recibiendo infliximab a no ser que los niveles séricos de infliximab en el lactante sean indetectables. Se podría considerar el uso de infliximab durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos preclínicos suficientes para sacar conclusiones sobre los efectos de infliximab en la fertilidad y en la función reproductiva general (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zessly sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir mareo después de la administración de infliximab (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos, la reacción adversa al medicamento (RAM) notificada más frecuente fue la infección del tracto respiratorio superior, que se produjo en el 25,3% de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 16,5% de los pacientes control. Las RAM más graves asociadas con el uso de antagonistas del TNF notificadas con infliximab son reactivación del VHB, ICC (insuficiencia cardíaca congestiva), infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardada), reacciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico/síndrome tipo lupus, trastornos desmielinizantes, trastornos hepato biliares, linfomas, linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción tipo

sarcoidosis, absceso intestinal o perianal (en la enfermedad de Crohn) y reacciones graves a la perfusión (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las RAM de acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos, así como las notificadas durante la experiencia poscomercialización, algunas de ellas con desenlace mortal. En el sistema de clasificación por órganos, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 1
Reacciones adversas en los ensayos clínicos y a partir de la experiencia poscomercialización

<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Muy frecuentes:	Infección vírica (por ejemplo influenza, infección por virus herpes).
Frecuentes:	Infecciones bacterianas (por ejemplo septicemia, celulitis, abscesos).
Poco frecuentes:	Tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo candidiasis, onicomicosis).
Raras:	Meningitis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasoras [neumocistiasis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis], e infecciones víricas [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B.
Frecuencia no conocida:	Infección posvacunal (tras la exposición al infliximab en el útero)*.
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</i>	
Raras:	Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino.
Frecuencia no conocida:	Linfoma hepatoesplénico de células T (principalmente en varones adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel, sarcoma de Kaposi.
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Frecuentes:	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía.
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis.
Raras:	Agranulocitosis (incluyendo lactantes que estuvieron expuestos al infliximab en el útero), púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Frecuentes:	Síntomas respiratorios alérgicos.
Poco frecuentes:	Reacción anafiláctica, síndrome tipo lupus, enfermedad del suero o reacción tipo enfermedad del suero.
Raras:	Shock anafiláctico, vasculitis, reacción tipo sarcoidosis.
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
Poco frecuentes:	Dislipidemia.
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes:	Depresión, insomnio.

	<p>Poco frecuentes: Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo. Raras: Apatía.</p>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	<p>Muy frecuentes: Cefalea. Frecuentes: Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia. Poco frecuentes: Crisis convulsivas, neuropatía. Raras: Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad tipo esclerosis múltiple y neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal). Frecuencia no conocida: Accidentes cerebrovasculares asociados temporalmente a la cercanía de la perfusión.</p>
<i>Trastornos oculares</i>	<p>Frecuentes: Conjuntivitis. Poco frecuentes: Queratitis, edema periorbital, orzuelo. Raras: Endoftalmitis. Frecuencia no conocida: Pérdida visual transitoria producida durante o en las 2 horas de perfusión.</p>
<i>Trastornos cardiacos</i>	<p>Frecuentes: Taquicardia, palpitación. Poco frecuentes: Insuficiencia cardiaca (nueva aparición o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia. Raras: Cianosis, derrame pericárdico. Frecuencia no conocida: Isquemia de miocardio/infarto de miocardio.</p>
<i>Trastornos vasculares</i>	<p>Frecuentes: Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, rubefacción. Poco frecuentes: Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma. Raras: Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasmo.</p>
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	<p>Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis. Frecuentes: Infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis. Poco frecuentes: Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural. Raras: Enfermedad pulmonar intersticial (tal como enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis).</p>
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<p>Muy frecuentes: Dolor abdominal, náuseas. Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento. Poco frecuentes: Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis.</p>
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	<p>Frecuentes: Función hepática anormal, transaminasas elevadas. Poco frecuentes: Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis. Raras: Hepatitis autoinmune, ictericia. Frecuencia no conocida: Insuficiencia hepática.</p>
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	<p>Frecuentes: Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, piel seca, dermatitis fúngica, eczema, alopecia.</p>

Poco frecuentes:	Erupción ampollosa, seborrea, rosácea, papiloma de piel, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel.
Raras:	Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, furunculosis, dermatosis bullosa linear mediada por IgA (LABD), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacciones liquenoides.
Frecuencia no conocida:	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Frecuentes:	Artralgias, mialgia, dolor de espalda.
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Frecuentes:	Infección del tracto urinario.
Poco frecuentes:	Pielonefritis.
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	
Poco frecuentes:	Vaginitis.
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Muy frecuentes:	Reacción relacionada con la perfusión, dolor.
Frecuentes:	Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en la zona de inyección, escalofrío, edema.
Poco frecuentes:	Alteración de la cicatrización.
Raras:	Lesión granulomatosa.
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Poco frecuentes:	Autoanticuerpos positivos, peso aumentado ¹ .
Raras:	Factor del complemento anormal.

* Incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG), ver sección 4.4

¹ A los 12 meses del periodo controlado para los ensayos clínicos de adultos para todas las indicaciones, la mediana en el aumento de peso fue de 3,50 kg para los pacientes tratados con infliximab frente a 3,00 kg para los pacientes tratados con placebo. La mediana en el aumento de peso para las indicaciones de enfermedad inflamatoria intestinal fue de 4,14 kg para los pacientes tratados con infliximab frente a 3,00 kg para los pacientes tratados con placebo, y la mediana en el aumento de peso para las indicaciones de reumatología fue de 3,40 kg para los pacientes tratados con infliximab frente a 3,00 kg para los pacientes tratados con placebo.

Descripción de algunas reacciones adversas al medicamento

Reacciones relacionadas con la perfusión

En los ensayos clínicos se definió una reacción relacionada con la perfusión como cualquier reacción adversa que se produzca durante una perfusión o en 1 hora después de una perfusión. En los ensayos clínicos en Fase III, el 18% de los pacientes tratados con infliximab, en comparación con el 5% de los pacientes tratados con placebo, experimentaron una reacción relacionada con la perfusión. En general, un porcentaje mayor de pacientes que recibieron infliximab en monoterapia experimentaron una reacción relacionada con la perfusión en comparación con los pacientes que recibieron infliximab con inmunomoduladores concomitantes. Aproximadamente el 3% de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a reacciones relacionadas con la perfusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin tratamiento médico. De los pacientes tratados con infliximab que tuvieron una reacción a la perfusión durante el periodo de inducción, hasta la semana 6, el 27% experimentaron una reacción a la perfusión durante el periodo de mantenimiento, de la semana 7 a la semana 54. De los pacientes que no tuvieron una reacción a la perfusión durante el periodo de inducción, el 9% experimentaron una reacción a la perfusión durante el periodo de mantenimiento.

En un ensayo clínico en pacientes con artritis reumatoide, las 3 primeras perfusiones fueron administradas durante 2 horas. Se permitió reducir la duración de las perfusiones posteriores a no menos de 40 minutos en pacientes que no experimentaron reacciones graves a la perfusión. En este ensayo, el sesenta y seis por ciento de los pacientes (686 de 1 040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 90 minutos o menos, y el 44% de los pacientes (454 de 1 040) recibieron al

menos una perfusión de duración reducida de 60 minutos o menos. De los pacientes tratados con infliximab que recibieron al menos una perfusión de duración reducida, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 15% de los pacientes y reacciones graves a la perfusión en el 0,4% de los pacientes.

En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Crohn, las reacciones relacionadas con la perfusión se produjeron en el 16,6% (27/163) de los pacientes que recibieron infliximab en monoterapia, en el 5% (9/179) de los pacientes que recibieron infliximab en combinación con AZA, y en el 5,6% (9/161) de los pacientes que recibieron AZA en monoterapia. Se produjo una reacción grave a la perfusión (< 1%) en un paciente con infliximab en monoterapia.

En la experiencia poscomercialización, los casos de reacciones anafilácticas, entre ellas edema laríngeo/faríngeo y broncoespasmo grave, y crisis, se han asociado con la administración de infliximab (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de pérdida visual transitoria que se produjeron durante o en las 2 horas de perfusión de infliximab. Se han notificado casos (algunos mortales) de isquemia/infarto de miocardio y arritmia, algunos asociados temporalmente a la cercanía de la perfusión de infliximab; también se han notificado accidentes cerebrovasculares asociados temporalmente a la cercanía de la perfusión de infliximab.

Reacciones a la perfusión después de la readministración de infliximab

Se diseñó un ensayo clínico en pacientes con psoriasis moderada a grave, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento a largo plazo frente a un nuevo tratamiento con una pauta posológica de inducción de infliximab (máximo cuatro perfusiones a las semanas 0, 2, 6 y 14), tras una exacerbación de la enfermedad. Los pacientes no recibieron ningún tratamiento inmunosupresor concomitante. En el brazo del nuevo tratamiento, el 4% de los pacientes (8/219) experimentaron una reacción grave a la perfusión frente a < 1% (1/222) en tratamiento de mantenimiento. La mayoría de las reacciones graves a la perfusión se produjeron a la semana 2, durante la segunda perfusión. El intervalo entre la última dosis de mantenimiento y la primera dosis de una nueva inducción osciló entre 35-231 días. Los síntomas incluyeron, aunque no se limitaron a, disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, se interrumpió el tratamiento con infliximab y/o se inició otro tratamiento con una resolución completa de los signos y síntomas.

Hipersensibilidad retardada

En los ensayos clínicos, las reacciones de hipersensibilidad retardada han sido poco frecuentes y se han producido después de intervalos libres de infliximab de menos de 1 año. En los ensayos de psoriasis, las reacciones de hipersensibilidad retardada se produjeron al principio del curso de tratamiento. Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgia con fiebre y/o erupción, y algunos pacientes experimentaron prurito, edema facial, de mano o de labio, disfagia, urticaria, dolor de garganta y cefalea.

No hay datos suficientes sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad retardada después de intervalos libres de infliximab de más de 1 año, pero datos limitados de los ensayos clínicos indican un riesgo incrementado de hipersensibilidad retardada a medida que aumenta el intervalo libre de infliximab (ver sección 4.4).

En un ensayo clínico de 1 año con perfusiones repetidas en pacientes con enfermedad de Crohn, la incidencia de reacciones de tipo enfermedad del suero fue del 2,4%.

Inmunogenicidad

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente al infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. El uso

concomitante de agentes inmunosupresores pareció reducir la frecuencia de reacciones relacionadas con la perfusión.

En los ensayos clínicos que utilizan dosis únicas y múltiples de infliximab en intervalos de 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos frente al infliximab se detectaron en el 14% de los pacientes con algún tratamiento inmunosupresor y en el 24% de los pacientes sin tratamiento inmunosupresor. En pacientes con artritis reumatoide que recibieron pautas posológicas de dosis recomendadas de tratamiento de repetición con metotrexato, el 8% de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente al infliximab. En los pacientes con artritis psoriásica que recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, se produjeron anticuerpos, en general, en el 15% de los pacientes (se produjeron anticuerpos en el 4% de los pacientes que recibieron metotrexato y en el 26% de los pacientes que no recibieron metotrexato al inicio). En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, se produjeron anticuerpos frente al infliximab, en general, en el 3,3% de los pacientes que recibieron inmunosupresores y en el 13,3% de los pacientes que no recibieron inmunosupresores. La incidencia de anticuerpos fue 2-3 veces mayor para los pacientes tratados episódicamente. Debido a limitaciones metodológicas, un análisis negativo no excluyó la presencia de anticuerpos frente al infliximab. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente al infliximab se evidenció una reducción de la eficacia. En pacientes con psoriasis tratados con infliximab en pauta posológica de mantenimiento en ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28% desarrolló anticuerpos frente al infliximab (ver sección 4.4: “Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad”).

Infecciones

En pacientes tratados con infliximab se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasoras, víricas, y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace mortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad > 5% son neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos, el 36% de los pacientes tratados con infliximab fueron tratados por infecciones en comparación con el 25% de los pacientes tratados con placebo.

En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves, incluida neumonía, fue mayor en pacientes tratados con infliximab más metotrexato en comparación con metotrexato sólo, especialmente a dosis de 6 mg/kg o superiores (ver sección 4.4).

En las notificaciones espontáneas poscomercialización, las infecciones son las reacciones adversas graves más frecuentes. Algunos de los casos han tenido un desenlace mortal. Casi el 50% de las muertes notificadas se han asociado con infección. Se han notificado casos de tuberculosis, algunas veces mortales, como tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar (ver sección 4.4).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos clínicos con infliximab en los que se trataron 5 780 pacientes, que representan 5 494 pacientes año, se detectaron 5 casos de linfomas y 26 neoplasias no linfoma, en comparación con ningún linfoma y 1 neoplasia no linfoma, detectados entre los 1 600 pacientes tratados con placebo, que representan 941 pacientes año.

En el seguimiento de la seguridad a largo plazo en los ensayos clínicos con infliximab, de hasta 5 años, que representan 6 234 pacientes año (3 210 pacientes), se notificaron 5 casos de linfoma y 38 casos de neoplasias no linfoma.

Poscomercialización también se han notificado casos de neoplasias, incluidos linfomas (ver sección 4.4).

En un ensayo clínico exploratorio que incluía pacientes con EPOC, moderada a grave, ya fueran fumadores habituales o antiguos fumadores, se trataron 157 pacientes adultos con infliximab a dosis similares a las utilizadas en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron neoplasias, incluso 1 linfoma. La mediana de duración del seguimiento fue de 0,8 años (incidencia del 5,7% [IC del 95% 2,65% - 10,6%]). Se notificó una neoplasia entre 77 pacientes control (mediana de duración del seguimiento 0,8 años; incidencia del 1,3% [IC del 95% 0,03% - 7,0%]). La mayoría de las neoplasias se desarrollaron en el pulmón o en la cabeza y en el cuello.

Un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional encontró una mayor incidencia de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamientos biológicos o con la población en general, incluyendo las mayores de 60 años (ver sección 4.4).

Además, poscomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab que en su gran mayoría se produjeron en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y la mayor parte fueron varones adolescentes o adultos jóvenes (ver sección 4.4).

Insuficiencia cardiaca

En un ensayo en fase II para evaluar infliximab en la ICC, se observó en pacientes tratados con infliximab una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (es decir, dos veces la dosis máxima aprobada). En este ensayo 150 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 35\%$) fueron tratados con 3 perfusiones de infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con infliximab (2 a 5 mg/kg y 7 a 10 mg/kg) murieron en comparación con una muerte de entre 49 pacientes tratados con placebo.

En pacientes tratados con infliximab ha habido notificaciones poscomercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, con y sin factores precipitantes identificables. También ha habido notificaciones poscomercialización de insuficiencia cardiaca de nueva aparición, incluso insuficiencia cardiaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Alguno de estos pacientes era menor de 50 años.

Trastornos hepatobiliares

En los ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de la ALT y AST en pacientes que recibieron infliximab, sin progresión a daño hepático grave. Se han observado elevaciones de la ALT ≥ 5 x Límite Superior de la Normalidad (LSN) (ver tabla 2). Se observaron elevaciones de las aminotransferasas (ALT más frecuentes que AST) en mayor porcentaje en pacientes que recibieron infliximab que en los controles, tanto cuando se administró infliximab en monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las alteraciones de las aminotransferasas fueron pasajeras; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentó elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de la ALT y AST fueron asintomáticos, y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron, tanto ya fuera con una continuación o interrupción de infliximab, como modificando el tratamiento concomitante. Durante la farmacovigilancia, se han notificado casos de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron infliximab (ver sección 4.4).

Tabla 2
Porcentaje de pacientes con aumento de la actividad de la ALT en los ensayos clínicos

Indicación	Número de pacientes ³		Mediana del seguimiento (semanas) ⁴		≥ 3 x LSN		≥ 5 x LSN	
	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab
Artritis reumatoide ¹	375	1.087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Enfermedad de Crohn ²	324	1.034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Enfermedad de Crohn en pediatría	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Colitis ulcerosa	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Colitis ulcerosa en pediatría	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Espondilitis anquilosante	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Artritis psoriásica	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Psoriasis en placas	281	1.175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

¹ Los pacientes placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes con infiximab recibieron tanto infiximab como metotrexato.

² Los pacientes placebo en los dos ensayos en fase III en enfermedad de Crohn recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infiximab al inicio del ensayo y recibieron placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron aleatorizados en el grupo de mantenimiento de placebo y después pasaron a infiximab, se incluyeron en el grupo de infiximab en el análisis de la ALT. Los pacientes placebo en el ensayo en fase IIIb en enfermedad de Crohn recibieron 2,5 mg/kg/día de AZA como control activo, además de las perfusiones de infiximab con placebo.

³ Número de pacientes evaluados para la ALT.

⁴ La mediana del seguimiento está basada en los pacientes tratados.

Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos anti-ADN de doble hélice (dsADN)

En los ensayos clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infiximab que eran negativos para ANA en la visita basal, desarrollaron positividad para ANA durante el ensayo en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsADN por primera vez en aproximadamente el 17% de los pacientes tratados con infiximab en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, el 57% de los pacientes tratados con infiximab permaneció positivo para anti-dsADN. Las notificaciones de lupus y tipo lupus, sin embargo, siguen siendo poco frecuentes (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Pacientes con artritis reumatoide juvenil

Se estudió infiximab en un ensayo clínico con 120 pacientes (intervalo de edad: 4-17 años) con artritis reumatoide juvenil activa a pesar de estar en tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron 3 o 6 mg/kg de infiximab como pauta posológica de inducción de 3 dosis (semanas 0, 2, 6 o semanas 14, 16, 20 respectivamente) seguido de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas, en combinación con metotrexato.

Reacciones a la perfusión

Las reacciones a la perfusión se produjeron en el 35% de los pacientes con artritis reumatoide juvenil que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 17,5% de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. En el grupo de 3 mg/kg de infliximab, 4 de 60 pacientes presentaron reacción grave a la perfusión y 3 pacientes notificaron una posible reacción anafiláctica (2 de ellas figuraron entre las reacciones graves a la perfusión). En el grupo de 6 mg/kg, 2 de 57 pacientes presentaron reacción grave a la perfusión, uno de los cuales presentó una posible reacción anafiláctica (ver sección 4.4).

Inmunogenicidad

Se desarrollaron anticuerpos frente al infliximab en el 38% de los pacientes que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 12% de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. Los títulos de anticuerpos fueron notablemente superiores para el grupo de 3 mg/kg en comparación con el grupo de 6 mg/kg.

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 68% (41/60) de los niños que recibieron 3 mg/kg durante 52 semanas, en el 65% (37/57) de los niños que recibieron 6 mg/kg de infliximab durante 38 semanas y en el 47% (28/60) de los niños que recibieron placebo durante 14 semanas (ver sección 4.4).

Pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Las siguientes reacciones adversas se notificaron más frecuentemente en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn (ver sección 5.1) que en pacientes adultos con enfermedad de Crohn: anemia (10,7%), sangre en heces (9,7%), leucopenia (8,7%), rubefacción (8,7%), infección vírica (7,8%), neutropenia (6,8%), infección bacteriana (5,8%) y reacción alérgica en el tracto respiratorio (5,8%). Además, se notificó fractura ósea (6,8%), sin embargo no se ha establecido una asociación causal. A continuación se comentan otras consideraciones especiales.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En el ensayo de la enfermedad de Crohn en pediatría, el 17,5% de los pacientes aleatorizados experimentaron 1 o más reacciones a la perfusión. No se produjeron reacciones graves a la perfusión, y 2 pacientes en el ensayo de la enfermedad de Crohn en pediatría presentaron reacciones anafilácticas no graves.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos frente al infliximab en 3 (2,9%) pacientes pediátricos.

Infecciones

En el ensayo de la enfermedad de Crohn en pediatría, se notificaron infecciones en el 56,3% de los pacientes aleatorizados tratados con infliximab. Las infecciones se notificaron más frecuentemente en los pacientes que recibieron perfusiones cada 8 semanas que en los que recibieron perfusiones cada 12 semanas (73,6% y 38,0%, respectivamente), mientras que las infecciones graves se notificaron en 3 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas y en 4 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. Las infecciones notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección grave notificada más frecuentemente fue el absceso. Se notificaron tres casos de neumonía (1 grave) y 2 casos de herpes zóster (ninguno grave).

Pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

En general, las reacciones adversas notificadas en los ensayos de colitis ulcerosa en pediatría y en los ensayos de colitis ulcerosa en adultos fueron normalmente coherentes. En el ensayo de colitis ulcerosa

en pediatría, las reacciones adversas más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior, faringitis, dolor abdominal, fiebre y cefalea. La reacción adversa más frecuente fue empeoramiento de la colitis ulcerosa, cuya incidencia fue mayor en pacientes con una pauta posológica de administración de cada 12 semanas frente a la pauta posológica de administración de cada 8 semanas.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En total, 8 (13,3%) de 60 pacientes tratados experimentaron una o más reacciones a la perfusión, con 4 de 22 (18,2%) del grupo de tratamiento de cada 8 semanas y 3 de 23 (13,0%) del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. No se notificaron reacciones graves a la perfusión. Todas las reacciones a la perfusión fueron de intensidad leve o moderada.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos frente al infliximab en 4 (7,7%) pacientes hasta la semana 54.

Infecciones

Se notificaron infecciones en 31 (51,7%) de 60 pacientes tratados en el ensayo de colitis ulcerosa en pediatría y 22 (36,7%) requirieron tratamiento antimicrobiano oral o parenteral. El porcentaje de pacientes con infecciones en el ensayo de colitis ulcerosa en pediatría fue similar a la del ensayo de la enfermedad de Crohn en pediatría, pero mayor que el porcentaje en los ensayos de colitis ulcerosa en adultos. La incidencia general de infecciones en el ensayo de colitis ulcerosa en pediatría fue de 13/22 (59%) en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas y de 14/23 (60,9%) en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. Las infecciones del sistema respiratorio notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior (7/60 [12%]) y faringitis (5/60 [8%]). Se notificaron infecciones graves en el 12% (7/60) de todos los pacientes tratados.

En este ensayo, hubo más pacientes en el grupo de edad de 12 a 17 años que en el grupo de edad de 6 a 11 años (45/60 [75,0%] frente a 15/60 [25,0%]). Siendo el número de pacientes en cada subgrupo demasiado pequeño para sacar cualquier conclusión definitiva sobre el efecto de la edad en los acontecimientos de seguridad, hubo un porcentaje mayor de pacientes con reacciones adversas graves e interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo de edad menor que en el grupo de edad mayor. Mientras que el porcentaje de pacientes con infecciones fue también mayor en el grupo de edad menor, en el caso de infecciones graves, los porcentajes fueron similares en los dos grupos de edad. En general, los porcentajes de reacciones adversas y reacciones a la perfusión fueron similares entre los grupos de edad de 6 a 11 y de 12 a 17 años.

Experiencia poscomercialización

Las reacciones adversas graves poscomercialización y espontáneas con infliximab en la población pediátrica han incluido neoplasias, entre ellas linfomas hepatoesplénicos de células T, alteraciones pasajeras en las enzimas hepáticas, síndromes tipo lupus y autoanticuerpos positivos (ver secciones 4.4 y 4.8).

Otra información sobre poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

En los ensayos clínicos de artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves fue mayor en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab y metotrexato (11,3%) que en aquellos menores de 65 años (4,6%). En los pacientes tratados con metotrexato sólo, la incidencia de infecciones graves fue del 5,2% en pacientes mayores de 65 años en comparación al 2,7% en pacientes menores de 65 años (ver sección 4.4).

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 del sistema nacional de notificación, incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. Se han administrado dosis únicas de hasta 20 mg/kg sin efectos tóxicos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Zessly es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Mecanismo de acción

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de membrana del TNF α pero no a la linfoxina α (TNF β).

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide en adultos

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

Las variables principales fueron la reducción de signos y síntomas, evaluados según los criterios del American College of Rheumatology (ACR20 para el ensayo 1 [descrito más adelante], referencia ACR-N para el ensayo 2 [descrito más adelante]), la prevención del daño articular estructural y la mejoría de la función física. La reducción de los signos y síntomas se definió como una mejoría de al menos un 20% (ACR20) tanto en el recuento de articulaciones adoloridas e hinchadas, y 3 de los 5 criterios siguientes: (1) evaluación global por el investigador, (2) evaluación global por el paciente, (3) medida funcional/discapacidad, (4) escala visual analógica del dolor y (5) velocidad de sedimentación eritrocitaria o proteína C-reactiva. ACR-N utiliza el mismo criterio que el ACR20, calculado tomando el porcentaje más bajo de mejoría en el recuento de articulaciones hinchadas, recuento de articulaciones adoloridas, y la mediana de los 5 componentes restantes de la respuesta ACR. El daño articular estructural (erosiones y estrechamiento del espacio articular) se midió tanto en las manos como en los pies por la evolución desde el inicio del tratamiento mediante el índice total de Sharp modificado por van der Heijde (0-440). El Cuestionario de Capacidad Funcional (HAQ; escala 0-3) se utilizó para medir el promedio de los cambios en la función física de los pacientes desde el inicio del tratamiento a lo largo del tiempo.

El ensayo 1 evaluó las respuestas a las 30, 54 y 102 semanas en un ensayo controlado con placebo en 428 pacientes con artritis reumatoide activa a pesar del tratamiento con metotrexato. Aproximadamente el 50% de los pacientes se encontraba en la clase funcional III. Los pacientes recibieron placebo, 3 mg/kg o 10 mg/kg de infliximab a las semanas 0, 2 y 6, y después cada 4 u 8 semanas. Todos los pacientes recibieron dosis estables de metotrexato (mediana de 15 mg/semana) durante 6 meses antes de la inclusión y se mantuvieron en dosis estables durante todo el ensayo.

En la Tabla 3 se muestran los resultados a las 54 semanas (ACR20, índice total de Sharp modificado por van der Heijde y HAQ). Se observaron tasas de respuesta clínica superiores (ACR50 y ACR70) en todos los grupos de infliximab a las 30 y 54 semanas en comparación con metotrexato solo.

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

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

Tabla 3
Efectos sobre ACR20, daño articular estructural y función física a las 54 semanas, ensayo 1

	infliximab ^b					
	Control ^a	3 mg/kg cada 8 semanas	3 mg/kg cada 4 semanas	10 mg/kg cada 8 semanas	10 mg/kg cada 4 semanas	Todos los tratamientos con infliximab ^b
Pacientes con respuesta ACR20/ pacientes evaluados (%)	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Índice total ^d (índice de Sharp modificado por van der Heijde)						
Cambio desde el inicio (Media ± DE ^c)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Mediana (Intervalo intercuartiles)	4,0 (0,5;9,7)	0,5 (-1,5;3,0)	0,1 (-2,5;3,0)	0,5 (-1,5;2,0)	-0,5 (-3,0;1,5)	0,0 (-1,8;2,0)
Pacientes sin deterioro/pacientes Evaluados (%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
Cambio en el HAQ desde el inicio a lo largo del tiempo ^e (pacientes evaluados)	87	86	85	87	81	339
Media ± DE ^c	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

^a Control = Pacientes con artritis reumatoide activa a pesar del tratamiento con dosis estables de metotrexato durante 6 meses antes de la inclusión, que permanecieron a dosis estables durante todo el ensayo. Se permitió el uso concomitante de dosis estables de corticosteroides orales (≤ 10 mg/día) y/o AINE, y se administró un suplemento de folato.

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

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

^d Valores mayores indican mayor daño articular.

^e HAQ = Cuestionario de Capacidad Funcional; valores mayores indican menor discapacidad.

El ensayo 2 evaluó respuestas a las 54 semanas en 1 004 pacientes no tratados con metotrexato con artritis reumatoide activa precoz (≤ 3 años de duración de la enfermedad, mediana de 0,6 años) (mediana del recuento de articulaciones hinchadas y adoloridas 19 y 31, respectivamente). Todos los pacientes recibieron metotrexato (optimizado a 20 mg/semana en la semana 8) y placebo o infliximab 3 mg/kg o 6 mg/kg a las semanas 0, 2 y 6 y después cada 8 semanas. Los resultados a la semana 54 se muestran en la Tabla 4.

Después de 54 semanas de tratamiento, ambas dosis de infliximab + metotrexato tuvieron como resultado estadísticamente significativo una mayor mejoría de los signos y síntomas en comparación

con metotrexato solo, medido por el porcentaje de pacientes que alcanzaron respuestas ACR20, 50 y 70.

En el ensayo 2, más del 90% de los pacientes tuvo al menos dos radiografías evaluables. La reducción en la tasa de progresión del daño estructural se observó a las semanas 30 y 54 en los grupos de infliximab + metotrexato, en comparación con metotrexato solo.

Tabla 4
Efectos sobre ACRn, daño articular estructural y función física a las 54 semanas, ensayo 2

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

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

^b Valores mayores indican mayor daño articular.

^c HAQ = Cuestionario de Capacidad Funcional; valores mayores indican menor discapacidad.

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

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

Enfermedad de Crohn en adultos

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

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

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

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

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

La eficacia de perfusiones repetidas con infliximab se estudió en un ensayo clínico de 1 año (ensayo 4). Un total de 573 pacientes con enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave ($CDAI \geq 220 \leq 400$), recibieron una única perfusión de 5 mg/kg a la semana 0. Se consideró que 178 de los 580 pacientes incluidos (30,7%) presentaban enfermedad grave ($CDAI > 300$ y corticosteroides y/o inmunosupresores concomitantes) los cuales corresponden a la población definida en la indicación (ver sección 4.1). A la semana 2, se evaluó la respuesta clínica de todos los pacientes y se aleatorizaron en uno de los 3 grupos de tratamiento; un grupo de mantenimiento con placebo, grupo de mantenimiento con 5 mg/kg y grupo de mantenimiento con 10 mg/kg. Los 3 grupos recibieron perfusiones repetidas en la semana 2, 6 y cada 8 semanas a partir de entonces.

De los 573 pacientes aleatorizados, 335 (58%) alcanzaron respuesta clínica en la semana 2. A estos pacientes se les clasificó como respondedores a la semana 2 y se incluyeron en el análisis principal (ver Tabla 5). Entre los pacientes clasificados como no respondedores a la semana 2, el 32% (26/81) en el grupo de mantenimiento con placebo y el 42% (68/163) en el grupo de infliximab alcanzó respuesta clínica en la semana 6. A partir de entonces no hubo diferencia entre los grupos, en el número de respondedores tardíos.

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

Tabla 5
Efectos sobre la tasa de respuesta y remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, datos del ensayo 4 (respondedores a la semana 2)

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

Tabla 5
Efectos sobre la tasa de respuesta y remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, datos del ensayo 4 (respondedores a la semana 2)

	Ensayo 4 (respondedores a la semana 2)		
	% de pacientes		
	Mantenimiento con placebo (n = 110)	Mantenimiento con infliximab 5 mg/kg (n = 113) (valor p)	Mantenimiento con infliximab 10 mg/kg (n = 112) (valor p)
Semana 54			
Respuesta Clínica ^a	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Remisión Clínica	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Remisión sostenida sin esteroides ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

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

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

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

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

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

La variable principal del ensayo fue la remisión clínica sin corticosteroides a la semana 26, definida como pacientes en remisión clínica (CDAI < 150) quienes durante al menos en 3 semanas no habían tomado corticosteroides sistémicos orales (prednisona o equivalente) o budesonida a dosis > 6 mg/día. Ver resultados en tabla 6.

El porcentaje de pacientes con curación de la mucosa a la semana 26 fue significativamente superior en los grupos de combinación de infliximab más AZA (43,9%, $p < 0,001$) e infliximab en monoterapia (30,1%, $p = 0,023$) en comparación con el grupo de AZA en monoterapia (16,5%).

Tabla 6
Porcentaje de pacientes con enfermedad de Crohn que consiguieron remisión clínica sin corticosteroides en la semana 26

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

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

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

Tratamiento de inducción en la enfermedad de Crohn activa fistulizante

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

Se permitió el uso concomitante de dosis estables de tratamientos convencionales, y el 83% de los pacientes continuó recibiendo al menos uno de estos tratamientos. Los pacientes recibieron tres dosis, ya fuera de placebo o de infliximab, a las semanas 0, 2 y 6. Se hizo seguimiento a los pacientes durante 26 semanas. La variable principal fue el porcentaje de pacientes que experimentaban una respuesta clínica, definida como una reducción $\geq 50\%$ desde la evaluación basal en el número de fistulas que drenan después de una compresión suave en al menos dos visitas consecutivas (separadas por 4 semanas), sin un aumento en el uso de medicamentos o tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn.

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

Tratamiento de mantenimiento en la enfermedad de Crohn activa fistulizante

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

Se analizaron a los respondedores a la semana 14 (195/282) para evaluar la variable principal, que era el tiempo desde la aleatorización hasta la pérdida de respuesta (ver Tabla 7). Después de la semana 6 se permitió la disminución de corticosteroides.

Tabla 7
Efectos sobre la tasa de respuesta en pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante, datos del ensayo 5 (respondedores a la semana 14)

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

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

^b Ausencia de fístulas que drenan.

A partir de la semana 22, los pacientes que inicialmente habían respondido al tratamiento y que posteriormente habían perdido la respuesta pudieron pasar a un nuevo tratamiento activo cada 8 semanas con una dosis de infliximab 5 mg/kg superior a la dosis para la que se les había aleatorizado al principio. Entre los pacientes del grupo de 5 mg/kg de infliximab que pasaron a repetir el tratamiento por pérdida de respuesta en cuanto a fístulas después de la semana 22, el 57% (12/21) respondieron a un nuevo tratamiento con 10 mg/kg de infliximab cada 8 semanas.

No hubo diferencia significativa entre el placebo e infliximab en el porcentaje de pacientes con cierre sostenido de todas las fístulas hasta la semana 54, en cuanto a síntomas como proctalgia, abscesos e infección del tracto urinario o al número de fístulas de nueva aparición durante el tratamiento.

El tratamiento de mantenimiento con infliximab cada 8 semanas redujo significativamente las hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad y los tratamientos quirúrgicos en comparación con el placebo. Además, se observó una reducción en el uso de corticosteroides y mejorías en la calidad de vida.

Colitis ulcerosa en adultos

La seguridad y la eficacia de infliximab se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (ensayos 6 y 7) en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave (puntuación Mayo 6 a 12; subpuntuación endoscópica ≥ 2) con respuesta inadecuada a tratamientos convencionales [corticosteroides orales, aminosalicilatos e/o inmunomoduladores (6-MP, AZA)]. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos orales, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores. En ambos ensayos, los pacientes se aleatorizaron para recibir ya fuera placebo, 5 mg/kg de infliximab o 10 mg/kg de infliximab a las semanas 0, 2, 6, 14 y 22, y en el ensayo 6 a las semanas 30, 38 y 46. Se permitió la disminución de corticosteroides después de la semana 8.

Tabla 8
Efectos sobre la respuesta clínica, remisión clínica y curación de la mucosa en pacientes
adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave, a las semanas 8 y 30.

Datos combinados de los ensayos 6 y 7

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

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

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

Un porcentaje mayor de pacientes en el grupo de tratamiento combinado con infliximab pudo interrumpir los corticosteroides mientras permanecía en remisión clínica en comparación con el grupo de tratamiento con placebo, tanto a la semana 30 (22,3% frente a 7,2%, $p < 0,001$, datos combinados de los ensayos 6 y 7) como a la semana 54 (21,0% frente a 8,9%, $p = 0,022$, datos del ensayo 6).

El análisis de los datos combinados de los ensayos 6 y 7 y sus extensiones, analizados desde el inicio hasta las 54 semanas, demostraron con el tratamiento con infliximab una reducción de las hospitalizaciones y de las intervenciones quirúrgicas relacionadas con colitis ulcerosa. El número de hospitalizaciones relacionadas con colitis ulcerosa fue significativamente inferior en los grupos de tratamiento de 5 y 10 mg/kg de infliximab que en el grupo placebo (media del número de hospitalizaciones por 100 pacientes-años: 21 y 19 frente a 40 en el grupo placebo; $p = 0,019$ y $p = 0,007$, respectivamente). El número de intervenciones quirúrgicas relacionadas con colitis ulcerosa fue también inferior en los grupos de tratamiento de 5 y 10 mg/kg de infliximab que en el grupo placebo (media del número de intervenciones quirúrgicas por 100 pacientes-años: 22 y 19 frente a 34; $p = 0,145$ y $p = 0,022$, respectivamente).

El porcentaje de pacientes a los que se les practicó colectomía en cualquier momento dentro de las 54 semanas, después de la primera perfusión de la medicación, se recopiló y se combinó para los ensayos 6 y 7 y sus extensiones. El número de pacientes a los que se les practicó colectomía fue

inferior en el grupo de 5 mg/kg de infliximab (28/242 u 11,6% [N.S.]) y en el grupo de 10 mg/kg de infliximab (18/242 o 7,4% [p = 0,011]) que en el grupo placebo (36/244; 14,8%).

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

En los ensayos 6 y 7, infliximab mejoró la calidad de vida, confirmada por una mejoría estadísticamente significativa tanto en el cuestionario específico de la enfermedad, IBDQ, como en el cuestionario genérico abreviado de 36 preguntas, SF-36.

Espondilitis anquilosante en adultos

La eficacia y seguridad de infliximab se evaluaron en dos ensayos multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo (ensayos 8 y 9) en pacientes con espondilitis anquilosante activa (puntuación para el Índice de Actividad de la Enfermedad Espondilitis Anquilosante de Bath [BASDAI] ≥ 4 y dolor espinal ≥ 4 en una escala de 1-10).

En el primer ensayo (ensayo 8), con una fase doble ciego de 3 meses, 70 pacientes recibieron, ya fuera 5 mg/kg de infliximab o placebo, a las semanas 0, 2, 6 (35 pacientes en cada grupo). A la semana 12, los pacientes con placebo cambiaron al infliximab 5 mg/kg cada 6 semanas hasta la semana 54. Después del primer año del ensayo, 53 pacientes continuaron en una extensión de tipo abierto hasta la semana 102.

En el segundo ensayo clínico (ensayo 9), 279 pacientes se aleatorizaron para recibir, ya fuera placebo (Grupo 1, n = 78) o 5 mg/kg de infliximab (Grupo 2, n = 201), a las 0, 2 y 6 semanas y cada 6 semanas hasta la semana 24. Posteriormente, todos los pacientes continuaron con infliximab cada 6 semanas hasta la semana 96. El Grupo 1 recibió 5 mg/kg de infliximab. En el grupo 2, a partir de la perfusión de la semana 36, los pacientes que tenían un BASDAI ≥ 3 en 2 visitas consecutivas, recibieron 7,5 mg/kg de infliximab cada 6 semanas hasta la semana 96.

En el segundo ensayo clínico (ensayo 9), se observó mejoría en los signos y síntomas ya en la semana 2. A la semana 24, el número de respondedores con evaluación de espondilitis anquilosante (ASAS) 20 fue 15/78 (19%) en el grupo placebo, y 123/201 (61%) en el grupo de 5 mg/kg de infliximab (p < 0,001). 95 pacientes del grupo 2 continuaron con 5 mg/kg cada 6 semanas. A las 102 semanas todavía estaban en tratamiento con infliximab 80 pacientes, y entre ellos, 71 (89%) eran respondedores con ASAS 20.

En el primer ensayo clínico (ensayo 8), también se observó mejoría en los signos y síntomas en la semana 2. A la semana 12, el número de respondedores con BASDAI 50 fue 3/35 (9%) en el grupo placebo, y 20/35 (57%) en el grupo de 5 mg/kg (p < 0,01). 53 pacientes continuaron con 5 mg/kg cada 6 semanas. A las 102 semanas, 49 pacientes todavía estaban en tratamiento con infliximab, y entre ellos, 30 (61%) eran respondedores con BASDAI 50.

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

Artritis psoriásica en adultos

La eficacia y seguridad se evaluó en dos ensayos multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con artritis psoriásica activa (ensayos 10 y 11).

En el primer ensayo clínico (ensayo 10), se estudió la eficacia y seguridad de infliximab en 104 pacientes con artritis psoriásica poliarticular activa. Durante la fase doble ciego de 16 semanas, los pacientes recibieron, ya fuera 5 mg/kg de infliximab o placebo, a las semanas 0, 2, 6 y 14 (52 pacientes en cada grupo). Al iniciar la semana 16, los pacientes con placebo cambiaron al infliximab y todos los pacientes posteriormente recibieron 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas hasta la semana 46. Después el primer año del ensayo, 78 pacientes continuaron hasta la semana 98 en una ampliación del estudio de diseño abierto.

En el segundo ensayo clínico (ensayo 11), se estudió la eficacia y seguridad de infliximab en 200 pacientes con artritis psoriásica activa (≥ 5 articulaciones hinchadas y ≥ 5 articulaciones adoloridas). El cuarenta y seis por ciento de los pacientes continuaron con dosis estables de metotrexato (≤ 25 mg/semana). Durante la fase doble ciego de 24 semanas, los pacientes recibieron, ya fuera 5 mg/kg de infliximab o placebo, a las semanas 0, 2, 6, 14 y 22 (100 pacientes en cada grupo). A la semana 16, cambiaron a una dosis de inducción con infliximab (rescate precoz) 47 pacientes en tratamiento con placebo con $< 10\%$ de mejoría en el recuento de articulaciones hinchadas y adoloridas desde el inicio. A la semana 24, todos los pacientes tratados con placebo pasaron a dosis de inducción con infliximab. La administración continuó en todos los pacientes hasta la semana 46.

A continuación, en la Tabla 9, se presentan los resultados de eficacia principales para los ensayos 10 y 11 en pacientes con artritis psoriásica activa:

Tabla 9
Efectos sobre ACR y en el PASI en pacientes con artritis psoriásica activa en los ensayos 10 y 11

	Ensayo 10			Ensayo 11*		
	Placebo (semana 16)	infliximab (semana 16)	infliximab (semana 98)	Placebo (semana 24)	infliximab (semana 24)	infliximab (semana 54)
Pacientes aleatorizados	52	52	N/A ^a	100	100	100
Respuesta ACR (% de pacientes)						
N	52	52	78	100	100	100
Respuesta ACR 20*	5 (10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
Respuesta ACR 50*	0 (0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41 (41%)	33 (33%)
Respuesta ACR 70*	0 (0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
Respuesta en el PASI (% de pacientes) ^b						
N				87	83	82
Respuesta en el PASI 75**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

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

^a Los datos a la semana 98 para el ensayo 10 incluyen pacientes combinados que recibieron placebo y pasaron al infliximab, y pacientes con infliximab que se incluyeron en la ampliación del estudio de diseño abierto.

^b De acuerdo con los pacientes con un PASI $\geq 2,5$ en la evaluación basal para el ensayo 10, y pacientes con $\geq 3\%$ del BSA con piel psoriásica en la evaluación basal en el ensayo 11.

** Respuesta en el PASI 75 para el ensayo 10 no se incluye por ser N pequeño; $p < 0,001$ para infliximab frente a placebo a la semana 24 para el ensayo 11.

En los ensayos 10 y 11 en pacientes con artritis psoriásica activa, se observaron respuestas clínicas ya en la semana 2 y se mantuvieron hasta la semana 98 y semana 54, respectivamente. Se ha demostrado

eficacia con o sin el uso concomitante de metotrexato. Se observaron disminuciones en los parámetros de actividad periférica característicos de la artritis psoriásica (como número de articulaciones hinchadas, número de articulaciones dolorosas/adoloridas, dactilitis y presencia de entesopatía) en los pacientes tratados con infliximab.

En el ensayo 11 se evaluaron los cambios radiográficos. Se hicieron radiografías de manos y pies en la evaluación basal, semanas 24 y 54. El tratamiento con infliximab redujo la tasa de progresión del daño articular periférico en comparación con el tratamiento con placebo según la variable principal a la semana 24, medida por el cambio en el índice modificado total Van der Heijde-Sharp (vdH-S) desde la evaluación basal (la media del índice \pm desviación estándar fue $0,82 \pm 2,62$ en el grupo con placebo en comparación con $-0,70 \pm 2,53$ en el grupo con infliximab; $p < 0,001$). En el grupo con infliximab, la media del cambio en el índice modificado total vdH-S permaneció por debajo de 0 a la semana 54.

Los pacientes tratados con infliximab demostraron mejoría significativa en la función física evaluada por el HAQ. En el ensayo 11 también se demostraron mejorías significativas en la calidad de vida relacionada con la salud, medida por las puntuaciones del componente físico y mental, SF-36.

Psoriasis en adultos

La eficacia de infliximab se evaluó en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados y doble ciego: ensayos 12 y 13. Los pacientes en ambos ensayos tenían psoriasis en placas (Área de Superficie Corporal [BSA] $\geq 10\%$ y la puntuación en el Índice de Gravedad y Área de la Psoriasis [PASI] ≥ 12). La variable principal en ambos ensayos fue el porcentaje de pacientes que alcanzó una mejoría en el PASI $\geq 75\%$ desde el inicio hasta la semana 10.

El ensayo 12 evaluó la eficacia del tratamiento de inducción con infliximab en 249 pacientes con psoriasis en placas que habían recibido previamente PUVA o tratamiento sistémico. Los pacientes recibieron perfusiones, ya fuera de 3 o 5 mg/kg de infliximab o de placebo, a las semanas 0, 2 y 6. Los pacientes con una puntuación PGA (Physician's Global Assessment = Evaluación Global del Médico) ≥ 3 se pudieron elegir para recibir otra perfusión del mismo tratamiento a la semana 26.

En el ensayo 12 en pacientes con psoriasis en placas, el porcentaje de pacientes que alcanzó un PASI 75 a la semana 10 fue del 71,7% en el grupo de 3 mg/kg de infliximab, del 87,9% en el grupo de 5 mg/kg de infliximab, y del 5,9% en el grupo placebo ($p < 0,001$). A la semana 26, veinte semanas después de la última dosis de inducción, el 30% de los pacientes en el grupo de 5 mg/kg y el 13,8% de los pacientes en el grupo de 3 mg/kg presentaron respuesta con un PASI 75. Entre las semanas 6 y 26, los síntomas de psoriasis regresaron gradualmente, con una mediana del tiempo hasta la recaída de la enfermedad de > 20 semanas. No se observó rebote.

El ensayo 13 evaluó la eficacia del tratamiento de inducción y de mantenimiento de infliximab en 378 pacientes con psoriasis en placas. Los pacientes recibieron perfusiones de 5 mg/kg de infliximab o placebo a las semanas 0, 2 y 6 seguidas de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas hasta la semana 22 en el grupo placebo, y hasta la semana 46 en el grupo de infliximab. A la semana 24, el grupo placebo se pasó al tratamiento de inducción con infliximab (5 mg/kg) seguido del tratamiento de mantenimiento con infliximab (5 mg/kg). La psoriasis de las uñas se evaluó utilizando el Índice de Gravedad de Psoriasis Ungueal (NAPSI). El 71,4% de los pacientes había recibido tratamiento previo con PUVA, metotrexato, ciclosporina, o acitretina, aunque no fueron necesariamente resistentes al tratamiento. Los resultados principales se presentan en la Tabla 10. En los pacientes tratados con infliximab, se evidenciaron respuestas PASI 50 significativas en la primera visita (semana 2) y respuestas en el PASI 75 en la segunda visita (semana 6). La eficacia fue similar en el subgrupo de pacientes que habían sido expuestos a tratamientos sistémicos previos en comparación con la población total del ensayo.

Tabla 10
Resumen de respuesta en el PASI, respuesta en la PGA y porcentaje de pacientes con todas las uñas sin lesiones a las semanas 10, 24 y 50. Ensayo 13

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

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

^b $n = 292$.

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

Se demostraron mejorías significativas respecto a la visita basal en DLQI ($p < 0,001$) y en las puntuaciones del componente físico y mental del cuestionario SF-36 ($p < 0,001$ para la comparación de cada componente).

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn en pediatría (6 a 17 años)

En el ensayo 14 de enfermedad de Crohn en pediatría, 112 pacientes (6 a 17 años, mediana de edad 13,0 años) con enfermedad de Crohn activa, moderada a grave (mediana pediátrica CDAI de 40) y con una respuesta inadecuada a los tratamientos convencionales, recibieron 5 mg/kg de infliximab a las semanas 0, 2 y 6. Todos los pacientes se debían mantener en una dosis estable de 6-MP, AZA o MTX (el 35% también estaban recibiendo corticosteroides en la visita basal). Los pacientes con respuesta clínica a la semana 10, según la evaluación del investigador, se aleatorizaron y recibieron 5 mg/kg de infliximab, ya fuera cada 8 semanas o cada 12 semanas, como pauta posológica de tratamiento de mantenimiento. Si desaparecía la respuesta durante el tratamiento de mantenimiento, se permitía un aumento de dosis (10 mg/kg) y/o una reducción del intervalo de dosificación (cada 8 semanas). Treinta y dos (32) pacientes pediátricos evaluables aumentaron la dosis (9 pacientes del grupo de mantenimiento de cada 8 semanas y 23 pacientes del grupo de mantenimiento de

cada 12 semanas). Veinticuatro de estos pacientes (75,0%) recuperaron la respuesta clínica después del aumento de dosis.

El porcentaje de pacientes con respuesta clínica a la semana 10 fue del 88,4% (99/112). El porcentaje de pacientes que alcanzó remisión clínica a la semana 10 fue del 58,9% (66/112).

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

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

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

Colitis ulcerosa en pediatría (6 a 17 años)

La seguridad y eficacia de infliximab se evaluaron en el ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto 15, con grupos paralelos en 60 pacientes pediátricos entre 6 y 17 años (mediana de edad 14,5 años) con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (puntuación de Mayo de 6 a 12; subpuntuación endoscópica ≥ 2) con una respuesta inadecuada a tratamientos convencionales. Al inicio del ensayo el 53% de los pacientes recibieron tratamiento inmunomodulador (6-MP, AZA y/o MTX) y el 62% de los pacientes recibieron corticosteroides. Se permitió la interrupción de los inmunomoduladores y la disminución de los corticosteroides después de la semana 0.

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

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

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

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

Otras indicaciones pediátricas

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene infliximab en

todos los grupos de la población pediátrica en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, psoriasis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

Población pediátrica

El análisis farmacocinético de la población de acuerdo a los datos obtenidos de pacientes con colitis ulcerosa (N = 60), enfermedad de Crohn (N = 112), artritis reumatoide juvenil (N = 117) y enfermedad de Kawasaki (N = 16) con un rango de edad total desde 2 meses a 17 años, indicó que la exposición al infliximab fue dependiente del peso corporal de forma no lineal. Tras la administración de 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas, la mediana pronosticada de la exposición al infliximab en estado estacionario (área bajo la curva de concentración-tiempo en estado estacionario, AUC_{ss}) en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años fue aproximadamente un 20% inferior que la mediana pronosticada de la exposición al medicamento en estado estacionario en adultos. Se pronosticó que la mediana de la AUC_{ss} en pacientes pediátricos de 2 años a menos de 6 años sería aproximadamente un 40% inferior que en adultos, aunque el número de pacientes que respaldan esta estimación es limitado.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Succinato de sodio hexahidrato
Ácido succínico
Sacarosa
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Antes de la reconstitución

4 años a 2 °C-8 °C.

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

Tras la reconstitución

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida durante 24 horas a 2 °C-30 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe usar tan pronto como sea posible, pero dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y no deben sobrepasar 24 horas a 2 °C-8 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Para las condiciones de conservación de hasta 30 °C antes de la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio Tipo 1 con tapón de goma y cierre de aluminio protegido por una tapa de plástico.

Zessly está disponible en envases de 1, 2, 3, 4 o 5 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

1. Calcular la dosis y el número de viales de Zessly necesarios. Cada vial de Zessly contiene 100 mg de infliximab. Calcular el volumen total de solución reconstituida de Zessly necesaria.
2. En condiciones asépticas, reconstituir cada vial de Zessly con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o menor. Retirar la tapa del vial y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70%. Insertar la aguja de la jeringa en el vial en el centro del tapón de goma y dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia la pared de vidrio del vial. Remover con suavidad la solución girando el vial para disolver el polvo liofilizado. Evitar la agitación prolongada o vigorosa. NO AGITAR. No es raro que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. Dejar reposar la solución reconstituida durante 5 minutos. Comprobar que la solución es de incolora a marrón claro y opalescente. En la solución pueden aparecer unas pocas partículas finas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. No utilizar si la solución presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas.
3. Diluir el volumen total de dosis de solución reconstituida de Zessly hasta 250 ml con solución para inyección 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico. No diluir la solución reconstituida de Zessly con ningún otro diluyente. La dilución se puede realizar extrayendo del frasco de vidrio o de la bolsa de perfusión de 250 ml un volumen de la solución para inyección 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico igual al volumen de Zessly reconstituido. Añadir lentamente el volumen total de solución reconstituida de Zessly al frasco o bolsa de perfusión de 250 ml. Mezclar suavemente.
4. Administrar la solución para perfusión durante un periodo no inferior al tiempo de perfusión recomendado (ver sección 4.2). Usar sólo un equipo para perfusión con un filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, no pirogénico y estéril (tamaño del poro 1,2 micrómetros o menor). Dado que no incluye conservantes, se recomienda que la administración de la solución para perfusión se inicie lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Cuando la reconstitución y dilución se realizan bajo condiciones asépticas, la solución para perfusión de Zessly se puede utilizar dentro de las 24 horas si se conserva entre 2 °C y 8 °C. No conservar ninguna porción no utilizada de solución para perfusión para su reutilización.
5. No se han realizado estudios de compatibilidad física bioquímica para evaluar la administración conjunta de Zessly con otros agentes. No perfundir Zessly concomitantemente con otros agentes en la misma línea intravenosa.
6. Antes de su administración, inspeccionar visualmente Zessly en cuanto a partículas o alteración del color. No utilizar si se observan partículas opacas visibles, alteración del color o partículas extrañas.
7. 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1280/001
EU/1/18/1280/002
EU/1/18/1280/003
EU/1/18/1280/004
EU/1/18/1280/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18 de mayo de 2018.
Fecha de la última renovación: 28 de noviembre de 2022.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S)
Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
88397 Biberach an der Riss
ALEMANIA

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
AUSTRIA

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1526 Ljubljana
ESLOVENIA

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN
SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

• **Plan de gde riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El programa informativo consta de una tarjeta de información para el paciente que debe llevar el paciente. La tarjeta tiene como objetivo ejercer de recordatorio, tanto para anotar las fechas y los resultados de las pruebas específicas como para facilitar que el paciente comparta con los profesionales sanitarios que le traten información personal sobre el tratamiento en curso con el medicamento.

La tarjeta de información para el paciente debe incluir los siguientes puntos clave:

- Un aviso a los pacientes para que muestren la tarjeta de información para el paciente a todos los profesionales sanitarios que los estén tratando, incluso en situaciones de urgencia, y un aviso para los profesionales sanitarios de que el paciente está usando Zessly.
- Una referencia en relación a que se debe anotar el nombre comercial y el número de lote.
- Espacio para anotar el tipo, la fecha y el resultado de las pruebas de TB.
- Que el tratamiento con Zessly puede aumentar los riesgos de infecciones graves/sepsis, infecciones oportunistas, tuberculosis, reactivación de la hepatitis B, y progreso de BCG en lactantes con exposición al infliximab en el útero o con la lactancia, y cuándo acudir en busca de asistencia de un profesional sanitario.
- Datos de contacto del médico.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zessly 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
infiximab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 100 mg de infiximab.
Tras la reconstitución, cada mililitro contiene 10 mg de infiximab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: succinato de disodio hexahidrato, ácido succínico, sacarosa, polisorbato 80.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión

1 vial 100 mg

2 viales 100 mg

3 viales 100 mg

4 viales 100 mg

5 viales 100 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.
Diluir antes de usar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

EXP

CAD, no refrigerado

EXP, no refrigerado

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

Se puede conservar a temperaturas de hasta 30 °C durante un único periodo de hasta 6 meses, pero sin sobrepasar la fecha de caducidad inicial.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1280/001 1 vial 100 mg
EU/1/18/1280/002 2 viales 100 mg
EU/1/18/1280/003 3 viales 100 mg
EU/1/18/1280/004 4 viales 100 mg
EU/1/18/1280/005 5 viales 100 mg

13. NÚMERO DE LOTE

Lote
Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zessly 100 mg polvo para concentrado
infliximab
Por vía IV solo

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa después de la reconstitución y dilución.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote
Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg

6. OTROS

Zessly
infiximab

**TARJETA DE INFORMACIÓN PARA EL
PACIENTE**

Nombre del paciente:
Nombre del médico:
Número de teléfono del médico:

Esta tarjeta de información para el paciente contiene información de seguridad importante que necesita conocer antes y durante el tratamiento con Zessly.

Muestre esta tarjeta a cualquier médico que le esté tratando.

Lea detenidamente el Prospecto de Zessly antes de empezar a usar este medicamento.

Fecha de inicio del tratamiento con Zessly:

Administraciones actuales:

Es importante que usted y su médico anoten el nombre comercial y el número de lote de su medicamento.

Solicite a su médico que anote a continuación el tipo y la fecha de la(s) última(s) prueba(s) de detección de tuberculosis (TB):

Prueba:	Prueba:
Fecha:	Fecha:
Resultado:	Resultado:

Cuando vaya al médico, asegúrese también de llevar anotados todos los demás medicamentos que esté usando.

Lista de alergias:

Lista de otros medicamentos:

INFECCIONES

Antes del tratamiento con Zessly

- Informe a su médico si tiene una infección, aunque sea de poca importancia.
- Es muy importante que informe a su médico si alguna vez ha tenido TB, o si ha estado en contacto cercano con alguien que haya tenido TB. Su médico le hará una prueba para ver si tiene TB. Solicite a su médico que anote el tipo y fecha de su(s) última(s) prueba(s) de detección de TB en la tarjeta.
- Informe a su médico si tiene hepatitis B o si conoce o sospecha que es portador del virus de hepatitis B.

Durante el tratamiento con Zessly

- Informe a su médico inmediatamente si tiene signos de una infección, como fiebre, sensación de cansancio, tos (persistente), dificultad para respirar, pérdida de peso, sudores nocturnos, diarrea, heridas, problemas dentales, escozor al orinar o síntomas parecidos a la gripe.

EMBARAZO, LACTANCIA Y VACUNAS

- En el caso de que haya recibido Zessly durante el embarazo o si está en periodo de lactancia, es importante que informe al médico de su bebé antes de que su bebé reciba alguna vacuna. Su bebé no debe recibir una “vacuna de microorganismos vivos”, como la BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis) dentro de los 12 meses después del nacimiento o mientras usted esté en periodo de lactancia, a menos que el médico de su bebé recomiende otra cosa.

Conserve esta tarjeta durante 4 meses después de su última dosis de Zessly, o en caso de embarazo durante 12 meses después del nacimiento de su bebé. Los efectos adversos se pueden producir mucho tiempo después de la última dosis.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Zessly 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión infliximab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico también le entregará una tarjeta de información para el paciente, que contiene información de seguridad importante que necesita conocer antes y durante su tratamiento con Zessly.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zessly y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Zessly
3. Cómo se le administrará Zessly
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zessly
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zessly y para qué se utiliza

Zessly contiene el principio activo infliximab. Infliximab es un anticuerpo monoclonal, un tipo de proteína que se une a un objetivo específico en el cuerpo llamado TNF (factor de necrosis tumoral) alfa.

Zessly pertenece a un grupo de medicamentos denominados “bloqueantes del TNF”. Se usa en adultos para las siguientes enfermedades inflamatorias:

- Artritis reumatoide
- Artritis psoriásica
- Espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew)
- Psoriasis.

Zessly se usa también en adultos y niños a partir de 6 años de edad para:

- Enfermedad de Crohn
- Colitis ulcerosa.

Zessly actúa uniéndose selectivamente al TNF alfa y bloqueando su acción. El TNF alfa está involucrado en procesos inflamatorios del cuerpo, por lo que bloqueándolo puede reducir la inflamación en su cuerpo.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones. Si tiene artritis reumatoide activa, se le administrarán primero otros medicamentos. Si estos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, se le administrará Zessly en combinación con otro medicamento llamado metotrexato para:

- Reducir los signos y síntomas de su enfermedad
- Retrasar el daño en sus articulaciones
- Mejorar su estado físico.

Artritis psoriásica

La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, normalmente acompañada de psoriasis. Si tiene artritis psoriásica activa, se le administrarán primero otros medicamentos. Si estos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, se le administrará Zessly para:

- Reducir los signos y síntomas de su enfermedad
- Disminuir el daño en sus articulaciones
- Mejorar su estado físico.

Espondilitis anquilosante (Enfermedad de Bechterew)

La espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria de la columna. Si tiene espondilitis anquilosante, se le administrarán primero otros medicamentos. Si estos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, se le administrará Zessly para:

- Reducir los signos y síntomas de su enfermedad
- Mejorar su estado físico.

Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel. Si tiene psoriasis en placas, moderada a grave, se le administrarán primero otros medicamentos o tratamientos, como fototerapia. Si estos medicamentos o tratamientos no funcionan lo suficientemente bien, se le administrará Zessly para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino. Si tiene colitis ulcerosa, se le administrarán primero otros medicamentos. Si estos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, se le administrará Zessly para tratar su enfermedad.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del intestino. Si tiene enfermedad de Crohn, se le administrarán primero otros medicamentos. Si estos medicamentos no funcionan lo suficientemente bien, se le administrará Zessly para:

- Tratar la enfermedad de Crohn activa
- Reducir el número de conductos anormales (fístulas) entre su intestino y su piel, que no hayan sido controlados por otros medicamentos o cirugía.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Zessly

No se le debe administrar Zessly si:

- Es alérgico al infliximab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Es alérgico (hipersensible) a proteínas que provienen de ratones.
- Tiene tuberculosis (TB) u otra infección grave como neumonía o septicemia.
- Padece un fallo del funcionamiento del corazón (insuficiencia cardíaca) moderado o grave.

Si algo de lo anteriormente mencionado le ocurre a usted, no use Zessly. Si no está seguro, consulte a su médico antes de que le administren Zessly.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico anteso durante el tratamiento con Zessly si:

Ha recibido antes tratamiento con algún medicamento que contenga infliximab

- Informe a su médico si ha recibido tratamiento con algún medicamento que contiene infliximab en el pasado y ahora comienza de nuevo un tratamiento con Zessly.
- Si ha interrumpido el tratamiento con infliximab más de 16 semanas, hay un mayor riesgo de reacciones alérgicas cuando inicie de nuevo el tratamiento.

Infecciones

- Antes de que le administren Zessly informe a su médico si tiene una infección aunque sea muy leve.
- Antes de que le administren Zessly informe a su médico si alguna vez ha vivido o viajado a un lugar dónde son frecuentes infecciones como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis. Estas infecciones están causadas por unos tipos específicos de hongos que pueden afectar a los pulmones u otras partes de su cuerpo.
- Puede contraer infecciones más fácilmente cuando está siendo tratado con Zessly. Si es mayor de 65 años, tiene un mayor riesgo.
- Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, bacterias, u otros organismos en el ambiente y septicemia, que pueden ser potencialmente mortales.

Informe a su médico inmediatamente si nota signos de infección durante el tratamiento con Zessly, como fiebre, tos, síntomas de tipo gripal, malestar general, enrojecimiento o sensación de calor en la piel, heridas o problemas dentales. Su médico puede recomendar detener temporalmente el tratamiento con Zessly.

Tuberculosis (TB)

- Es muy importante que informe a su médico si alguna vez ha tenido TB o si ha estado en contacto cercano con alguien que haya tenido o tenga TB.
- U médico le hará una prueba para ver si tiene TB. Se han notificado casos de TB en pacientes tratados con infliximab, incluso en pacientes que ya han sido tratados con medicamentos para la TB. Su médico anotará estas pruebas en su tarjeta de información para el paciente.
- Si su médico nota que está en riesgo de TB, puede ser tratado con medicamentos para la TB antes de que le administren Zessly.

Informe a su médico inmediatamente si nota signos de TB durante el tratamiento con Zessly. Los signos incluyen tos persistente, pérdida de peso, sensación de cansancio, fiebre, sudores nocturnos.

Virus de la hepatitis B

- Antes de que le administren Zessly informe a su médico si es portador de hepatitis B o si la ha tenido alguna vez.
- Informe a su médico si piensa que puede tener riesgo de contraer hepatitis B.
- Su médico le debe hacer pruebas para el virus de la hepatitis B.
- El tratamiento con bloqueantes del TNF, como Zessly, puede producir reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes portadores de este virus, que en algunos casos puede ser potencialmente mortal.

Problemas del corazón

- Informe a su médico si tiene algún problema del corazón, como un mal funcionamiento de carácter leve (insuficiencia cardiaca leve).
- Su médico querrá controlar estrechamente su corazón.

Informe a su médico inmediatamente si nota signos nuevos o empeoramiento del mal funcionamiento del corazón durante el tratamiento con Zessly. Los signos incluyen dificultad para respirar o hinchazón de los pies.

Cáncer y linfoma

- Antes de que le administren Zessly informe a su médico si tiene o ha tenido alguna vez linfoma (un tipo de cáncer de sangre) o cualquier otro cáncer.
- Los pacientes con artritis reumatoide grave, que han tenido la enfermedad durante mucho tiempo, pueden tener mayor riesgo de desarrollar linfoma.
- Los niños y adultos tratados con Zessly pueden tener un riesgo mayor de desarrollar linfoma u otro tipo de cáncer.
- Algunos pacientes que han recibido bloqueantes del TNF, entre ellos infliximab, han desarrollado un tipo raro de cáncer llamado linfoma hepatoesplénico de células T. De estos pacientes, la mayor parte fueron adolescentes chicos u hombres jóvenes y la mayoría tenían

enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Este tipo de cáncer normalmente es mortal. Casi todos los pacientes habían recibido también medicamentos con azatioprina o 6-mercaptopurina, además de bloqueantes del TNF.

- Algunos pacientes tratados con infliximab han desarrollado ciertos tipos de cáncer de piel. Informe a su médico si hay cambios en su piel o crecimientos en la piel durante o después del tratamiento.
- Algunas mujeres en tratamiento con infliximab para artritis reumatoide han desarrollado cáncer de cuello de útero. A las mujeres tratadas con Zessly, incluso aquellas mayores de 60 años, su médico puede recomendarles controles regulares de cáncer de cuello de útero.

Enfermedad del pulmón o grandes fumadores

- Antes de que le administren Zessly informe a su médico si tiene una enfermedad del pulmón llamada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o si es un gran fumador.
- Los pacientes con EPOC y pacientes que son grandes fumadores pueden tener mayor riesgo de desarrollar cáncer con el tratamiento con Zessly.

Enfermedad del sistema nervioso

- Informe a su médico si tiene o ha tenido alguna vez un problema que afecte a su sistema nervioso antes de que le administren Zessly. Esto incluye esclerosis múltiple, síndrome Guillain-Barré, si tiene ataques o ha tenido un diagnóstico de “neuritis óptica”.

Informe a su médico inmediatamente si nota síntomas de enfermedad nerviosa durante el tratamiento con Zessly. Los síntomas pueden ser cambios de la vista, debilidad en sus brazos o piernas, entumecimiento u hormigueo en cualquier parte de su cuerpo.

Aperturas anormales de la piel

- Informe a su médico si tiene alguna úlcera anormal de la piel (fístula) antes de que le administren Zessly.

Vacunas

- Consulte a su médico si recientemente ha tenido o se tiene que poner una vacuna.
- Antes de iniciar el tratamiento con Zessly debe recibir las vacunas recomendadas. Puede recibir algunas vacunas durante el tratamiento con Zessly pero no debe recibir vacunas de microorganismos vivos (vacunas que contienen un agente infeccioso vivo pero debilitado) mientras está utilizando Zessly porque pueden causar infecciones.
- Si recibió Zessly mientras estaba embarazada, su bebé también puede tener un mayor riesgo de contraer una infección como resultado de recibir una vacuna de microorganismos vivos durante el primer año de vida. Es importante que informe a los médicos de su bebé y a otros profesionales sanitarios sobre su tratamiento con Zessly con el fin de decidir cuando su bebé puede ser vacunado, incluyendo vacunas de microorganismos vivos, como la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis).
- Si está en periodo de lactancia, es importante que informe a los médicos de su bebé y a otros profesionales sanitarios sobre su tratamiento con Zessly antes de que su bebé vaya a ser vacunado. Para más información, vea la sección sobre Embarazo y lactancia.

Agentes infecciosos terapéuticos

- Informe a su médico si ha recibido recientemente o va a recibir tratamiento con un agente infeccioso (como una instilación BCG usada para el tratamiento del cáncer).

Operaciones o intervenciones dentales

- Informe a su médico si va a tener alguna operación o intervención dental.
- Informe a su cirujano o al dentista que está en tratamiento con Zessly mostrándoles su tarjeta de información para el paciente.

Problemas hepáticos

- Algunos pacientes que recibieron tratamiento con medicamentos que contienen infliximab han desarrollado problemas hepáticos graves.

Informe a su médico inmediatamente si nota síntomas de problemas hepáticos durante el tratamiento con Zessly. Los síntomas pueden ser piel y ojos amarillentos, orina de color marrón oscuro, dolor o hinchazón en la parte superior derecha del estómago, dolor en las articulaciones, erupciones en la piel, o fiebre.

Recuentos de células de la sangre bajos

- En algunos pacientes que reciben tratamiento con medicamentos que contienen infliximab, el cuerpo no puede producir suficientes células de la sangre que ayudan a luchar contra las infecciones o ayudan a detener la hemorragia.

Informe a su médico inmediatamente si nota síntomas de recuentos de células de la sangre bajos durante el tratamiento con Zessly. Los síntomas pueden ser fiebre persistente, hemorragia o aparición de cardenales con facilidad, pequeñas manchas rojas o moradas causadas por hemorragia bajo la piel, o palidez.

Trastorno del sistema inmunitario

- Algunos pacientes que recibieron tratamiento con medicamentos que contienen infliximab han desarrollado síntomas de un trastorno del sistema inmunitario denominada lupus.

Informe a su médico inmediatamente si desarrolla síntomas de lupus durante el tratamiento con Zessly. Los síntomas pueden ser dolor en las articulaciones o una erupción en las mejillas o brazos por sensibilidad al sol.

Niños y adolescentes

La información anterior también se aplica a niños y adolescentes. Además:

- Algunos niños y adolescentes tratados con bloqueantes del TNF, como infliximab, han desarrollado cánceres, incluso de tipos poco frecuentes, que en algunas ocasiones llevaron a la muerte.
- Más niños tratados con infliximab desarrollaron infecciones en comparación con adultos.
- Los niños deben recibir las vacunas recomendadas antes de empezar el tratamiento con Zessly. Los niños pueden recibir algunas vacunas durante el tratamiento con Zessly pero no deben recibir vacunas de microorganismos vivos mientras están utilizando Zessly.

Si no está seguro de si algo de lo anterior le ocurre a usted, consulte a su médico antes de que le administren Zessly.

Otros medicamentos y Zessly

Los pacientes que tienen enfermedades inflamatorias ya toman medicamentos para tratar su problema. Estos medicamentos pueden causar efectos adversos. Su médico le aconsejará que otros medicamentos debe seguir usando mientras esté en tratamiento con Zessly.

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso cualquier otro medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis o medicamentos adquiridos sin receta médica, como vitaminas o plantas medicinales.

En particular, informe a su médico si está usando alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos que afectan a su sistema inmunitario.
- Kineret (anakinra). Zessly y Kineret no se deben utilizar a la vez.
- Orencia (abatacept). Zessly y Orencia no se deben utilizar a la vez.

No debe recibir vacunas de microorganismos vivos mientras usa Zessly. Si estaba usando Zessly durante el embarazo o si está recibiendo Zessly durante el periodo de lactancia, informe al médico de su bebé y a otros profesionales sanitarios al cuidado de su bebé sobre su tratamiento con Zessly antes de que el bebé reciba alguna vacuna.

Si no está seguro de si algo de lo anterior le ocurre a usted, consulte a su médico o farmacéutico antes de usar Zessly.

Embarazo, lactancia y fertilidad

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Zessly sólo se debe usar durante el embarazo o durante el periodo de lactancia si su médico considera que es necesario para usted.
- Debe evitar quedarse embarazada mientras esté siendo tratada con Zessly y hasta 6 meses después de terminar el tratamiento. Comente el uso de medidas anticonceptivas durante ese tiempo con su médico.
- Si recibió Zessly durante su embarazo, su bebé puede tener un mayor riesgo de contraer una infección.
- Es importante que informe a los médicos de su bebé y a otros profesionales sanitarios sobre su tratamiento con Zessly antes de que su bebé vaya a ser vacunado. Si recibió Zessly mientras estaba embarazada, poner la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis) a su bebé dentro de los 12 meses después del nacimiento, puede producir infección con complicaciones graves, incluso la muerte. No se deben administrar a su bebé vacunas de microorganismos vivos, como la vacuna BCG, dentro de los 12 meses después del nacimiento, a menos que el médico de su bebé recomiende otra cosa. Para más información vea la sección sobre vacunas.
- Si está en periodo de lactancia, es importante que informe a los médicos de su bebé y a otros profesionales sanitarios sobre su tratamiento con Zessly antes de que su bebé vaya a ser vacunado. No se deben administrar a su bebé vacunas de microorganismos vivos mientras está en periodo de lactancia a menos que el médico de su bebé recomiende otra cosa.
- En niños nacidos de mujeres tratadas con infliximab durante el embarazo, se ha comunicado un descenso grave en el número de glóbulos blancos en sangre. Si su bebé tiene fiebres o infecciones continuas, póngase en contacto con el médico de su bebé inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Zessly afecte a la capacidad para conducir o usar herramientas o máquinas. Si se siente cansado, mareado, o se encuentra mal después de que le administren Zessly, no conduzca o use herramientas o máquinas.

Zessly contiene sodio

Zessly contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”. Sin embargo, antes de que le administren Zessly, se mezcla con una solución que contiene sodio. Consulte a su médico si usted sigue una dieta baja en sal.

3. Cómo usar Zessly

Artritis reumatoide

La dosis habitual es 3 mg por cada kg de peso corporal.

Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), psoriasis, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

La dosis habitual es 5 mg por cada kg de peso corporal.

Cómo se le administrará Zessly

- Zessly se lo administrará su médico o enfermero.
- Su médico o enfermero preparará el medicamento para la perfusión.
- El medicamento será administrado como una perfusión (goteo) (durante 2 horas) en una de sus venas, normalmente en su brazo. Después del tercer tratamiento, su médico puede decidir administrarle su dosis de Zessly durante 1 hora.
- Estará controlado mientras le administren Zessly y también durante 1 a 2 horas después.

Cuánto Zessly se le administrará

- El médico decidirá su dosis y cada cuánto tiempo se le administrará Zessly. Esto dependerá de su enfermedad, peso y como responda a Zessly.
- La tabla inferior muestra cada cuánto normalmente se le administrará este medicamento después de su primera dosis.

2. ^a dosis	2 semanas después de su 1. ^{er} tratamiento
3. ^a dosis	6 semanas después de su 1. ^{er} tratamiento
Otras dosis	Cada 6 a 8 semanas, según su enfermedad

Uso en niños y adolescentes

Zessly sólo se debe usar en niños si están siendo tratados para la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Estos niños deben tener 6 años de edad o más.

Si le administran demasiado Zessly

Como este medicamento está siendo administrado por su médico o enfermero, es poco probable que le administren Zessly en exceso. Se desconocen los efectos adversos de la administración de un exceso de Zessly.

Si olvida o no acude a su perfusión de Zessly

Si olvida o no acude a una cita para recibir Zessly, concierte una cita lo más pronto posible.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados. Sin embargo, algunos pacientes pueden experimentar efectos adversos graves y pueden requerir tratamiento. Los efectos adversos también se pueden producir después de que su tratamiento con Zessly haya finalizado.

Informe a su médico inmediatamente si nota algo de lo siguiente:

- **Signos de una reacción alérgica** como hinchazón de su cara, labios, boca o garganta, que puede causar dificultad para tragar o respirar, erupción en la piel, urticaria, hinchazón de las manos, pies o tobillos. Algunas de estas reacciones pueden ser graves o potencialmente mortales. Una reacción alérgica se puede producir dentro de las 2 horas de su inyección o más tarde. Se pueden producir más signos de efectos adversos alérgicos hasta 12 días después de su inyección como dolor en los músculos, fiebre, dolor en las articulaciones o la mandíbula, dolor de garganta, o dolor de cabeza.
- **Signos de un problema del corazón** como dolor o molestia en el pecho, dolor en el brazo, dolor de estómago, dificultad para respirar, ansiedad, aturdimiento, mareo, desmayos, sudoración, náuseas (sentirse enfermo), vómitos, palpitaciones o golpeteo en el pecho, latido rápido o lento del corazón, e hinchazón de los pies.
- **Signos de infección (entre ellos TB)** como fiebre, cansancio, tos que puede ser persistente, dificultad para respirar, síntomas parecidos a la gripe, pérdida de peso, sudores nocturnos, diarrea, heridas, acumulación de pus en la tripa o alrededor del ano (absceso), problemas dentales o sensación de escozor al orinar.
- **Posibles signos de cáncer** que incluyen, aunque no se limitan a inflamación de los ganglios linfáticos, pérdida de peso, fiebre, nódulos en la piel poco frecuentes, cambios en lunares o en la coloración de la piel, o hemorragia vaginal poco frecuente.
- **Signos de un problema pulmonar** como tos, dificultad para respirar u opresión en el pecho.
- **Signos de un problema del sistema nervioso (que incluye problemas oculares)** como signos de un ictus (entumecimiento repentino o debilidad de su cara, brazo o pierna, especialmente en un lado de su cuerpo; confusión repentina, dificultad para hablar o entender; dificultad para ver

por uno o ambos ojos, dificultad para caminar, mareo, pérdida de equilibrio o de coordinación o un dolor de cabeza fuerte), convulsiones, entumecimiento/hormigueo en cualquier parte de su cuerpo, o debilidad en brazos o piernas, alteraciones de la vista como visión doble u otros problemas oculares.

- **Signos de un problema hepático** (que incluye infección por hepatitis B, cuando ha tenido hepatitis B con anterioridad) como piel y ojos amarillentos, orina de color marrón oscuro, dolor o hinchazón en la parte superior derecha del estómago, dolor en las articulaciones, erupciones en la piel, o fiebre.
- **Signos de un trastorno del sistema inmunitario** como dolor en las articulaciones o una erupción sensible al sol en las mejillas o brazos (lupus) o tos, dificultad para respirar, fiebre o erupción en la piel (sarcoïdosis).
- **Signos de recuentos de células de la sangre bajos** como fiebre persistente, hemorragia o aparición de cardenales con facilidad, pequeñas manchas rojas o moradas causadas por hemorragia bajo la piel, o palidez.
- **Signos de problemas de la piel graves** como máculas o manchas circulares de color rojo en escarapela, a menudo con ampollas centrales en el tronco, grandes zonas de piel descamada y levantada (exfoliada), úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos o pequeños bultos llenos de pus que pueden extenderse por el cuerpo. Estas reacciones de la piel pueden estar acompañadas de fiebre.

Informe a su médico inmediatamente si nota algo de lo anterior.

Los siguientes efectos adversos se han observado con medicamentos que contienen infliximab:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Dolor de estómago, náuseas
- Infecciones víricas como herpes o gripe
- Infecciones del aparato respiratorio alto como sinusitis
- Dolor de cabeza
- Efecto adverso debido a una perfusión
- Dolor

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Cambios en el funcionamiento del hígado, aumento de las enzimas hepáticas (se muestran en los análisis de sangre)
- Infecciones de pulmón o pecho, como bronquitis o neumonía
- Respiración difícil o dolorosa, dolor en el pecho
- Hemorragia en el estómago o intestinos, diarrea, indigestión, ardor de estómago, estreñimiento
- Erupción tipo urticaria (habones), erupción cutánea con picor o piel seca
- Problemas de equilibrio o sensación de mareo
- Fiebre, aumento de la sudoración
- Problemas de circulación como presión sanguínea baja o alta
- Cardenales, sofoco o hemorragia nasal, calor, enrojecimiento de la piel (rubefacción)
- Sensación de cansancio o debilidad
- Infecciones bacterianas como septicemia, absceso o infección de la piel (celulitis)
- Infección de la piel debido a un hongo
- Problemas de la sangre como anemia o recuento de glóbulos blancos bajo
- Inflamación de los ganglios linfáticos
- Depresión, problemas para dormir
- Problemas oculares, entre ellos ojos rojos e infecciones
- Latidos rápidos del corazón (taquicardia) o palpitaciones
- Dolor en las articulaciones, músculos o espalda
- Infección del tracto urinario
- Psoriasis, problemas de la piel como eccema y pérdida del pelo
- Reacciones en el lugar de la inyección como dolor, hinchazón, enrojecimiento o picazón

- Escalofríos, acumulación de líquido bajo la piel que causa hinchazón
- Sensación de entumecimiento o de hormigueo

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Falta de riego sanguíneo, hinchazón de una vena
- Acumulación de sangre fuera de los vasos sanguíneos (hematoma) o cardenales
- Problemas de la piel como ampollas, verrugas, coloración o pigmentación anormal de la piel, o labios hinchados, o engrosamiento de la piel, o enrojecimiento, piel con escamas y descamada
- Reacciones alérgicas graves (por ejemplo, anafilaxis), trastorno del sistema inmunitario llamada lupus, reacciones alérgicas a proteínas extrañas
- Heridas que tardan en cicatrizar
- Inflamación del hígado (hepatitis) o de la vesícula biliar, daño hepático
- Sentirse olvidadizo, irritable, confundido, nervioso
- Problemas oculares, incluyendo visión borrosa o reducida, ojos hinchados o con orzuelos
- Mal funcionamiento del corazón o empeoramiento del mismo, disminución del latido del corazón
- Desmayo
- Convulsiones, problemas de nervios
- Úlcera de intestino u obstrucción intestinal, dolor o retortijones en el estómago
- Inflamación del páncreas (pancreatitis)
- Infecciones por hongos como infección por Cándida o infección por hongos de las uñas
- Problemas pulmonares (como edema)
- Líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural)
- Estrechamiento de las vías respiratorias en los pulmones, que causa dificultad para respirar
- Inflamación de la membrana que protege el pulmón, que causa dolores intensos en el pecho que empeoran al respirar (pleuresía)
- Tuberculosis
- Infecciones renales
- Recuento de plaquetas bajo, demasiados glóbulos blancos en sangre
- Infecciones en la vagina
- Resultado de análisis de sangre que muestra “anticuerpos” contra su propio cuerpo
- Cambios en los niveles de colesterol y grasa en la sangre
- Aumento de peso (para la mayoría de los pacientes, el aumento de peso fue pequeño).

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

- Un tipo de cáncer sanguíneo (linfoma)
- Su sangre no proporciona suficiente oxígeno a su cuerpo, problemas de circulación como estrechamiento de un vaso sanguíneo
- Inflamación de las membranas que protegen el cerebro (meningitis)
- Infecciones debidas a un sistema inmunitario debilitado
- Infección por hepatitis B, cuando ha tenido hepatitis B con anterioridad
- Inflamación del hígado causado por un problema con el sistema inmunitario (hepatitis autoinmune)
- Problema hepático que causa piel y ojos amarillentos (ictericia)
- Hinchazón o crecimiento anormal de tejidos
- Reacción alérgica grave que puede causar pérdida de conocimiento y puede ser potencialmente mortal (shock anafiláctico)
- Inflamación de pequeños vasos sanguíneos (vasculitis)
- Trastornos del sistema inmunitario que pueden afectar a los pulmones, a la piel y a los ganglios linfáticos (como sarcoidosis)
- Acumulaciones de células inmunitarias como resultado de una respuesta inflamatoria (lesiones granulomatosas)
- Falta de interés o emoción
- Problemas de la piel graves como necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y pustulosis exantemática generalizada aguda

- Otros problemas de la piel como eritema multiforme, reacciones liquenoides (erupción cutánea pruriginosa rojiza-morada y/o líneas gruesas blanco-grisáceas en las mucosas), ampollas y descamación de la piel, o forúnculos (furunculosis)
- Enfermedades del sistema nervioso graves como mielitis transversa, enfermedad parecida a la esclerosis múltiple, neuritis óptica y síndrome de Guillain-Barré
- Inflamación en el ojo que puede causar cambios en la visión, incluida ceguera
- Líquido en la membrana que protege el corazón (derrame pericárdico)
- Problemas de pulmón graves (como enfermedad pulmonar intersticial)
- Melanoma (un tipo de cáncer de piel)
- Cáncer de cuello de útero
- Recuentos de células de la sangre bajos, incluyendo un descenso grave en el número de glóbulos blancos en sangre
- Pequeñas manchas rojas o moradas causadas por hemorragia bajo la piel
- Valores anormales de una proteína de la sangre llamada “factor del complemento” que es parte del sistema inmunitario.

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Cáncer en niños y adultos
- Un cáncer sanguíneo raro que afecta principalmente a adolescentes chicos u hombres jóvenes (linfoma hepatoesplénico de células T)
- Fallo del hígado
- Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel)
- Sarcoma de Kaposi, un cáncer poco común relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8. El sarcoma de Kaposi suele manifestarse con mayor frecuencia como lesiones cutáneas de color púrpura
- Empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (se manifiesta como una erupción de la piel acompañada de debilidad muscular)
- Ataque al corazón
- Ictus
- Pérdida temporal de la vista durante o en las 2 horas de perfusión
- Infección debido a una vacuna de microorganismos vivos a causa de un sistema inmunitario debilitado.

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

Los niños que se trataron con infliximab para la enfermedad de Crohn mostraron algunas diferencias en los efectos adversos en comparación con adultos tratados con infliximab para la enfermedad de Crohn. Los efectos adversos que se produjeron más en niños fueron: glóbulos rojos bajos (anemia), sangre en heces, niveles totales bajos de glóbulos blancos (leucopenia), enrojecimiento o rubor facial (rubefacción), infecciones víricas, niveles bajos de glóbulos blancos que luchan contra la infección (neutropenia), fractura ósea, infección bacteriana y reacciones alérgicas del tracto respiratorio.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zessly

Por lo general, Zessly se conservará por profesionales sanitarios. Los detalles de conservación si los necesita, son los siguientes:

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de CAD o EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

- Conservar en nevera (2 °C - 8 °C).
- Este medicamento también se puede conservar en la caja original fuera de la nevera hasta un máximo de 30 °C durante un único periodo de hasta seis meses, pero no más de la fecha de caducidad inicial. En esta situación, no se debe volver a almacenar refrigerado. Escriba la nueva fecha de caducidad en la caja incluyendo día/mes/año. Deseche este medicamento si no ha sido utilizado en la nueva fecha de caducidad o en la fecha de caducidad impresa en la caja, lo que antes ocurra.
- Se recomienda que cuando se prepare Zessly para perfusión, se utilice lo antes posible (antes de 3 horas). Sin embargo, si la solución se prepara en condiciones libres de gérmenes, se puede conservar en nevera entre 2 °C y 8 °C durante 24 horas.
- No use este medicamento si hay alteración del color o presencia de partículas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zessly

- El principio activo es infliximab. Cada vial contiene 100 mg de infliximab. Después de la preparación cada ml contiene 10 mg de infliximab.
- Los demás componentes son succinato de sodio hexahidrato, ácido succínico, sacarosa y polisorbato 80 (ver sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

Zessly se presenta en un vial de vidrio que contiene un polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado). El polvo es blanco.

Zessly está disponible en envases de 1, 2, 3, 4 o 5 viales. Puede que no todos los tamaños de envase estén comercializados.

Titular de la autorización de comercialización

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

Responsable de la fabricación

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1526 Ljubljana
Eslovenia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacéutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

A los pacientes tratados con infliximab se les debe entregar la tarjeta de información para el paciente.

Instrucciones de uso y manipulación – condiciones de conservación

Conservar a 2 °C-8 °C.

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

Instrucciones de uso y manipulación – reconstitución, dilución y administración

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado deben de estar claramente registrados.

1. Calcular la dosis y el número de viales de Zessly necesarios. Cada vial de Zessly contiene 100 mg de infliximab. Calcular el volumen total de solución reconstituida de Zessly necesaria.
2. En condiciones asépticas, reconstituir cada vial de Zessly con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o menor. Retirar la tapa del vial y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70%. Insertar la aguja de la jeringa en el vial en el centro del tapón de goma y dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia la pared de vidrio del vial. Remover con suavidad la solución girando el vial para disolver el polvo liofilizado. Evitar la agitación prolongada o vigorosa. NO AGITAR. No es raro que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. Dejar reposar la solución reconstituida durante 5 minutos. Comprobar que la solución es de incolora a marrón claro y opalescente. En la solución pueden aparecer unas pocas partículas finas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. No utilizar si la solución presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas.
3. Diluir el volumen total de dosis de solución reconstituida de Zessly hasta 250 ml con solución para inyección 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico. No diluir la solución reconstituida de Zessly con ningún otro diluyente. La dilución se puede realizar extrayendo del frasco de vidrio o de la bolsa de perfusión de 250 ml un volumen de la solución para inyección 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico igual al volumen de Zessly reconstituido. Añadir lentamente el volumen total de solución reconstituida de Zessly al frasco o bolsa de perfusión de 250 ml. Mezclar suavemente.
4. Administrar la solución para perfusión durante un periodo no inferior al tiempo de perfusión recomendado. Usar sólo un equipo para perfusión con un filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, no pirogénico y estéril (tamaño del poro 1,2 micrómetros o menor). Dado que no incluye conservantes, se recomienda que la administración de la solución para perfusión se inicie lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Cuando la reconstitución y dilución se realizan bajo condiciones asépticas, la solución para perfusión de Zessly se puede utilizar dentro de las 24 horas si se conserva entre 2 °C y 8 °C. No conservar ninguna porción no utilizada de solución para perfusión para su reutilización.
5. No se han realizado estudios de compatibilidad física bioquímica para evaluar la administración conjunta de Zessly con otros agentes. No perfundir Zessly concomitantemente con otros agentes en la misma línea intravenosa.
6. Antes de su administración, inspeccionar visualmente Zessly en cuanto a partículas o alteración del color. No utilizar si se observan partículas opacas visibles, alteración del color o partículas extrañas.

7. 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.