

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inflectra 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 100 mg de infliximab*. Después de la reconstitución cada ml contiene 10 mg de infliximab.

* Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante.

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 de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide

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

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

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

Enfermedad de Crohn en adultos

Inflectra está indicado en:

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

Enfermedad de Crohn en pediatría

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

Colitis ulcerosa

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

Colitis ulcerosa en pediatría

Inflectra está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticosteroides y 6-MP o AZA, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas a dichas terapias.

Espondilitis anquilosante

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

Artritis psoriásica

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

Inflectra deberá administrarse:

- en combinación con metotrexato
- o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a 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

Inflectra está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que presentan intolerancia a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno-ultravioleta A (PUVA) (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Inflectra se tiene que iniciar y supervisar por médicos cualificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis. Inflectra debe ser administrado por vía intravenosa. Las perfusiones de Inflectra deben ser administradas por profesionales sanitarios cualificados entrenados en la detección de cualquier efecto relacionado con la perfusión. A los pacientes tratados con Inflectra se les deberá entregar el prospecto y la tarjeta de información para el paciente.

Durante el tratamiento con Inflectra deberán optimizarse otras terapias 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.

Inflectra debe administrarse concomitantemente con metotrexato.

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

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 deberá 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 abajo y sección 4.4).

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles 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 muestran 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 deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

En 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 los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer seguida de perfusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas (ver “Readministración” más abajo y sección 4.4).

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles 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 muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

En la enfermedad de Crohn, la experiencia sobre 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 de 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, y posteriormente cada 8 semanas.

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

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 y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (esto es, después de 2 dosis), no se deberá 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 y posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (esto es, después de 4 dosis), no se deberá 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, infliximab se puede readministrar en las 16 semanas después de la última perfusión. En ensayos clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad tardía y se han producido tras 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, sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, de leves a moderadas, cuando se compara con el régimen de inducción inicial (ver sección 5.1).

La experiencia limitada con la readministración de un nuevo régimen de inducción tras una exacerbación de la enfermedad, indica una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, incluyendo las graves, cuando se compara con el tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas (ver sección 4.8).

Readministración para todas las indicaciones

Cuando se interrumpa la terapia de mantenimiento, y haya necesidad de iniciar de nuevo el tratamiento, no se recomienda la utilización de un nuevo régimen de inducción (ver sección 4.8). En esta situación, infliximab debe ser iniciado de nuevo como una dosis única seguida de las recomendaciones para la dosis de mantenimiento indicada anteriormente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios 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 y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con infliximab en niños y adolescentes que no hayan respondido dentro de 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 cuidadosamente el continuar la terapia con un intervalo de dosificación reducido en aquellos pacientes que no presentan 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 y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con infliximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido dentro de 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

Infliximab debe ser administrado por vía intravenosa durante un período de 2 horas. A todos los pacientes a los que se les administre infliximab se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión para descartar 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, puede tratarse 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 infliximab (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 presenta 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 (grado 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 tardía (ver sección 4.8).

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

Los anticuerpos frente a infliximab se pueden desarrollar y se han asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. Una baja proporción de reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente a 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 a infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. El efecto de la terapia inmunomoduladora concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en terapia 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 a infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si ocurren reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no deben administrarse perfusiones posteriores de infliximab (ver sección 4.8).

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

Infecciones

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

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

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF_{α}) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. Los datos experimentales demuestran que TNF_{α} es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares. La experiencia clínica demuestra que en algunos pacientes tratados con infliximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección.

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

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

Se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasivas, víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace mortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor

frecuencia con un índice de mortalidad > 5 % incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con infliximab, deben estar estrechamente monitorizados y someterse a una completa evaluación diagnóstica. Si el paciente desarrolla una nueva infección grave o septicemia, se debe suspender la administración de infliximab e iniciarse la terapia antimicrobiana o antifúngica adecuada hasta que la infección esté controlada.

Tuberculosis

Se han notificado casos de 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 infliximab, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva ('latente'). Esta evaluación deberá incluir una detallada historia clínica con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deberán realizar en todos los pacientes pruebas de detección adecuadas (por ejemplo prueba cutánea de la tuberculina, radiografía de tórax y/o Determinación de la Liberación de Interferón Gamma) aplicando las 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 falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con infliximab (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 muy cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de la terapia con infliximab.

Si se diagnostica una tuberculosis inactiva ("latente"), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con terapia frente a la tuberculosis antes de iniciar infliximab, de acuerdo con las recomendaciones locales.

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

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

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

Se deben dar instrucciones a todos los pacientes para 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 infliximab.

Infecciones fúngicas invasivas

En los pacientes tratados con infliximab, se debe sospechar una infección fúngica invasiva como la aspergilosis, candidiasis, neumocistosis, 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 invasivas en una fase temprana de la investigación de estos pacientes.

Las infecciones fúngicas invasivas se pueden presentar diseminadas más que en forma localizada, y las pruebas de antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con una infección activa. Se debe considerar la adecuada terapia empírica antifúngica al mismo tiempo que se realiza un estudio diagnóstico teniendo en cuenta tanto el riesgo de una infección fúngica grave como los riesgos de una terapia antifúngica.

En el caso de pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasivas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, deben evaluarse cuidadosamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con infliximab antes de iniciar dicho tratamiento.

Enfermedad de Crohn fistulizante

Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fistulas supurativas agudas no deben iniciar la terapia con infliximab 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 TNF incluyendo infliximab, y que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos tuvieron desenlace mortal.

Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con infliximab. 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 infliximab deben estar estrechamente controlados en cuanto a signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante los meses siguientes a la finalización del tratamiento. No se dispone de suficientes datos sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB con terapia antiviral conjuntamente con antagonistas TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con infliximab e iniciar terapia antiviral eficaz con un tratamiento de soporte adecuado.

Acontecimientos hepatobiliares

Durante la experiencia postcomercialización 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 fallo hepático que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática deberán ser evaluados en cuanto a signos de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad, se deberá interrumpir infliximab, y se deberá realizar una minuciosa investigación de la alteración.

Administración concomitante de inhibidor de TNF-alfa y anakinra

Se observaron infecciones graves y neutropenia en ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF $_{\alpha}$, etanercept, sin beneficio clínico añadido comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con la terapia de combinación etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF $_{\alpha}$. Por tanto, no se recomienda la combinación de infliximab y anakinra.

Administración concomitante de inhibidor de TNF-alfa y abatacept

En los ensayos clínicos, la administración conjunta de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado

con un incremento en el riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves en comparación con la administración de antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la combinación de infliximab y abatacept.

Administración concomitante con otras terapias biológicas

No hay información suficiente relativa al uso concomitante de infliximab con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que infliximab. No se recomienda el uso concomitante de infliximab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un aumento del riesgo de infección y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Cambio entre FAME biológicos

Se debe tener cuidado y los pacientes deben ser 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 en vigor antes de iniciar el tratamiento con Inflectra. Los pacientes tratados con infliximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos (ver las secciones 4.5 y 4.6).

En un grupo de 90 pacientes adultos con artritis reumatoide del ensayo ASPIRE, 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 bibliografía publicada en diversas indicaciones (por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn) indican que las vacunas de microorganismos inactivados recibidas durante el tratamiento con terapias anti-TNF, incluido infliximab, pueden provocar una respuesta inmune menor que en pacientes que no reciben terapia anti-TNF.

Vacunas de microorganismos vivos/ agentes infecciosos terapéuticos

En pacientes que están recibiendo terapia 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 infliximab.

Exposición en el útero

En lactantes que estuvieron expuestos a 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 período de espera de doce meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes que estuvieron expuestos a 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 terapias con agentes infecciosos terapéuticos con infliximab.

Procesos autoinmunes

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

Trastornos neurológicos

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

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 fase postcomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide (con enfermedad inflamatoria de larga duración y de alta actividad), lo que complica la estimación del riesgo.

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

Con los conocimientos actuales, no puede ser excluido un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente bloqueante del TNF (ver sección 4.8). Se debe tener precaución al considerar la terapia con bloqueantes del TNF en pacientes con historia de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasia.

También se deberá tener precaución en pacientes con psoriasis y con una historia clínica de terapia inmunosupresora amplia o tratamiento prolongado con PUVA.

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

Durante la fase postcomercialización se han notificado casos de linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL) en pacientes tratados con bloqueantes del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T hepatoesplénico, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente puede provocar la muerte. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante o inmediatamente antes de un bloqueante del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab debe considerarse cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con infliximab no puede excluirse (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 recomiendan exámenes periódicos de la piel, especialmente en los pacientes con factores de riesgo para cáncer de piel.

Un estudio retrospectivo de cohorte de base poblacional utilizando datos de los 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 tratamiento biológico o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años. Se debe continuar el reconocimiento periódico en las mujeres tratadas con infliximab, incluidas aquellas mayores de 60 años

Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo elevado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado historia previa de displasia o carcinoma de colon deberán someterse a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes de la terapia y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsia 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 aumento del riesgo 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 cardíaca

Infliximab deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (grado I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes deberán ser controlados estrechamente y no se deberá continuar el tratamiento con infliximab en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (ver secciones 4.3 y 4.8).

Reacciones hematológicas

Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se recomendará a todos los pacientes que busquen asistencia médica inmediatamente si desarrollan signos y presentan síntomas de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hemorragia, cardenales, palidez). Se debe considerar interrumpir la administración de infliximab 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 deberá tener en cuenta la larga semivida de infliximab. El paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con infliximab deberá ser controlado estrechamente en cuanto a infecciones, y se deberán tomar las acciones adecuadas.

La ausencia de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibrótica establecida que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay evidencias de que infliximab empeore o provoque estenosis fibrosa.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

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

Población pediátrica

Infecciones

En los ensayos clínicos, las infecciones se han comunicado en una mayor proporción en pacientes pediátricos comparados 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 infliximab. Los pacientes pediátricos tratados con infliximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos (ver las secciones 4.5 y 4.6).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

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

Durante la fase postcomercialización se han notificado casos de linfomas de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con bloqueantes del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T hepatoesplénico, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente puede provocar la muerte. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante o inmediatamente antes de un bloqueante del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y en la mayoría de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab debe considerarse cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con infliximab no puede excluirse (ver sección 4.8).

Contenido de sodio

Inflectra contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”. Sin embargo, Inflectra se diluye en una solución para perfusión de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %). Esto se debe tener en cuenta en pacientes que siguen una dieta baja 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 reducen la formación de anticuerpos frente a 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 a infliximab.

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

No se recomienda la combinación de infliximab con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que infliximab, incluidas anakinra y abatacept (ver sección 4.4).

No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos con infliximab. Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes tras su exposición a 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 e infliximab (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 infliximab.

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 afectar a la respuesta inmunitaria normal en el recién nacido. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo

embrionario llevado a cabo en ratón que utiliza un anticuerpo análogo que selectivamente inhibe 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. Infiximab sólo se debe usar durante el embarazo si es claramente necesario.

Infiximab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de los lactantes hasta 12 meses tras el nacimiento. Tras la exposición a infiximab en el útero, los lactantes pueden tener un mayor riesgo de infección, incluyendo 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 a infiximab en el útero hasta 12 meses después del nacimiento (ver secciones 4.4 y 4.5). Si los niveles séricos de infiximab en el lactante son indetectables o la administración de infiximab 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 infiximab en la leche materna en concentraciones de hasta el 5 % del nivel sérico materno. También se ha detectado infiximab en el suero de lactantes tras su exposición al infiximab a través de la leche materna. Aunque se espera que la exposición sistémica en un lactante sea baja porque infiximab se degrada principalmente en el tracto gastrointestinal, no se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes mientras la madre esté recibiendo infiximab a no ser que los niveles séricos de infiximab en el lactante sean indetectables. Se podría considerar el uso de infiximab durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos preclínicos suficientes para formular conclusiones sobre los efectos de infiximab 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 Inflextra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Pueden producirse mareos tras la administración de infiximab (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos, la reacción adversa al medicamento (RAM) más frecuente fue la infección del tracto respiratorio superior, que se produjo en el 25,3 % de los pacientes tratados con infiximab en comparación con el 16,5 % de los pacientes tratados con placebo. Las RAM más graves asociadas con el uso de bloqueantes del TNF notificadas con infiximab 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, el lupus eritematoso sistémico/síndrome pseudolúpico, enfermedades desmielinizantes, acontecimientos hepatobiliares, linfomas, linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL), leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción similar a sarcoidosis, abscesos intestinales o perianales (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 basadas en los resultados de los ensayos clínicos así como las notificadas durante el periodo de postcomercialización, pudiendo alguna de ellas llegar a ser mortal. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ 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 intervalo de frecuencia.

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

<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Muy frecuentes:	Infección vírica (por ejemplo influenza, infección por herpes virus).
Frecuentes:	Infecciones bacterianas (por ejemplo septicemia, celulitis, abscesos).
Poco frecuentes:	Tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo candidiasis, onicomicosis).
Raras:	Meningitis, infecciones oportunistas (tales como infecciones fúngicas invasivas [neumocistiasis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis] e infecciones víricas [citomegalovirus]),
Frecuencia no conocida:	infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B. Infección postvacunal (tras la exposición a 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 de células T hepatoesplénico (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.
Raros:	Agranulocitosis (incluyendo lactantes que estuvieron expuestos a infliximab en el útero), púrpura trombótica trombocitopénica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Frecuentes:	Síntoma alérgico respiratorio.
Poco frecuentes:	Reacción anafiláctica, síndromes pseudolúpicos, enfermedad del suero o reacción similar a la enfermedad del suero.
Raros:	Shock anafiláctico, vasculitis, reacción similar a sarcoidosis.
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
Poco frecuentes:	Dislipidemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes:	Depresión, insomnio.
Poco frecuentes:	Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo.
Raros:	Apatía.

<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes:	Cefalea.
Frecuentes:	Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia.
Poco frecuentes:	Crisis convulsivas, neuropatías.
Raros:	Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad similar a la esclerosis múltiple y la neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (como el 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.
<i>Trastornos oculares</i>	
Frecuentes:	Conjuntivitis.
Poco frecuentes:	Queratitis, edema periorbitario, orzuelo.
Raros:	Endoftalmitis.
Frecuencia no conocida:	Pérdida visual transitoria producida durante o en las 2 horas de perfusión.
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Frecuentes:	Taquicardia, palpitaciones.
Poco frecuentes:	Fallo cardíaco (nuevo o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia.
Raros:	Cianosis, derrame pericárdico.
Frecuencia no conocida:	Isquemia de miocardio/infarto de miocardio.
<i>Trastornos vasculares</i>	
Frecuentes:	Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, enrojecimiento facial.
Poco frecuentes:	Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma.
Raros:	Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasmos.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Muy frecuentes:	Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis.
Frecuentes:	Infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis.
Poco frecuentes:	Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural.
Raros:	Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis).
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes:	Dolor abdominal, náusea.
Frecuentes:	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento.
Poco frecuentes:	Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Frecuentes:	Función hepática anormal, elevación de transaminasas.
Poco frecuentes:	Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis.
Raros:	Hepatitis autoinmune, ictericia.
Frecuencia no conocida:	Fallo hepático.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	

Frecuentes:	Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, sequedad cutánea, dermatitis fúngica, eczema, alopecia.
Poco frecuentes:	Erupción vesicular, seborrea, rosácea, papiloma cutáneo, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel.
Raros:	Necrosis 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 el punto de inyección, escalofríos, edema.
Poco frecuentes:	Alteraciones en la cicatrización.
Raros:	Lesión granulomatosa.
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Poco frecuentes:	Autoanticuerpos positivos, peso aumentado ¹ .
Raras:	Alteraciones del complemento.

* 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 acontecimiento adverso que se produzca durante una perfusión o en 1 hora después de la 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, una mayor proporción 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 por reacciones relacionadas con la perfusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin necesidad de tratamiento. De los pacientes tratados con infliximab que tuvieron una reacción a la perfusión durante el período de inducción, hasta la semana 6, el 27 % experimentaron una reacción a la perfusión durante el período de mantenimiento, de la semana 7 a la semana 54. De los pacientes que no tuvieron una reacción a la perfusión durante el período de inducción, el 9 % experimentaron una reacción a la perfusión durante el período de mantenimiento.

En un ensayo clínico en pacientes con artritis reumatoide (ASPIRE), las tres 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 un total de 1.040) recibieron al menos una

perfusión de duración reducida de 90 minutos o menos, y el 44 % de los pacientes (454 de un total 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 (SONIC), 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 que recibía infliximab en monoterapia.

En la experiencia postcomercialización, los casos de reacciones anafilácticas, incluido el edema laríngeo/faríngeo y el broncoespasmo grave, y las crisis convulsivas 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 tras la readministración de infliximab

Se diseñó un ensayo clínico en pacientes con psoriasis de moderada a grave para evaluar la eficacia y seguridad de una terapia de mantenimiento a largo plazo frente a la readministración con un régimen de inducción de infliximab (máximo cuatro infusiones en las semanas 0, 2, 6 y 14) tras una exacerbación de la enfermedad. Los pacientes no recibieron ninguna terapia inmunosupresora concomitante. En el brazo de readministración, el 4 % de los pacientes (8/219) experimentaron una reacción grave a la perfusión frente a < 1 % (1/222) en terapia de mantenimiento. La mayoría de las reacciones graves a la perfusión ocurrieron en 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 suspendió la administración de infliximab y/o se inició otro tratamiento con una total resolución de los signos y síntomas.

Hipersensibilidad tardía

En ensayos clínicos, las reacciones de hipersensibilidad tardía han sido poco frecuentes y se han producido tras intervalos libres de infliximab menores de 1 año. En los estudios en psoriasis, las reacciones de hipersensibilidad tardía se produjeron temprano en el curso de tratamiento. Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgias con fiebre y/o rash, y algunos pacientes experimentaron prurito, edema facial, de la mano o labial, disfagia, urticaria, dolor de garganta y cefalea.

No existen suficientes datos sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad tardía tras intervalos libres de infliximab de más de 1 año, pero datos limitados de los ensayos clínicos sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de infliximab (ver sección 4.4).

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

Inmunogenicidad

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

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

En ensayos clínicos que emplean dosis únicas y múltiples de infliximab en intervalos de 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos frente a infliximab se detectaron en el 14 % de los pacientes con alguna terapia inmunosupresora y en el 24 % de los pacientes sin terapia inmunosupresora. En pacientes con artritis reumatoide que recibieron las dosis recomendadas de tratamiento de repetición con metotrexato, el 8 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a infliximab. En los pacientes con artritis psoriásica que recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, se produjeron anticuerpos en el 15 % de todos 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 comienzo del tratamiento). En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, se produjeron anticuerpos frente a infliximab 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 se multiplicó por 2-3 veces en pacientes tratados episódicamente. Debido a limitaciones metodológicas, un análisis negativo no excluyó la presencia de anticuerpos frente a infliximab. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente a infliximab se evidenció una reducción de la eficacia. En pacientes con psoriasis tratados con infliximab en régimen de mantenimiento con ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28 % desarrolló anticuerpos frente a infliximab (ver sección 4.4: “Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad”).

Infecciones

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

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

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

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

Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas

En ensayos clínicos con infliximab en los que se trataron 5.780 pacientes, que representaban 5.494 años-paciente, se detectaron 5 casos de linfomas y 26 neoplasias que no fueron linfoma, en comparación con ningún linfoma y 1 neoplasia que no fue linfoma, detectados entre los 1.600 pacientes tratados con placebo, representando 941 años-paciente.

En el seguimiento de la seguridad a largo plazo en los ensayos clínicos con infliximab, de hasta 5 años, representando 6.234 años-paciente (3.210 pacientes), se notificaron 5 casos de linfoma y 38 casos de neoplasias que no fueron linfoma.

Se han notificado casos de neoplasias, incluidos linfomas, en la fase postcomercialización (ver sección 4.4).

En un ensayo clínico preliminar que incluía pacientes con EPOC, de moderada a severa, que eran 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, incluido 1 linfoma. La duración media de seguimiento fue de 0,8 años (incidencia 5,7 % [IC del 95 % 2,65 % - 10,6 %]). Se notificó una neoplasia entre 77 pacientes control (duración media de seguimiento 0,8 años; incidencia 1,3 % [IC del 95 % 0,03 % - 7,0 %]). La mayoría de las neoplasias se desarrollaron en el pulmón o en cabeza y cuello.

Un estudio retrospectivo de cohorte de base poblacional 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 tratamiento biológico o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años (ver sección 4.4).

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

Insuficiencia cardíaca

En un estudio en Fase II enfocado a evaluar infliximab en la ICC, se observó en pacientes tratados con infliximab una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (esto es, dos veces la dosis máxima aprobada). En este ensayo 150 pacientes con ICC de grado III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda ≤ 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 postcomercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, con y sin factores precipitantes identificables. También ha habido notificaciones postcomercialización de insuficiencia cardíaca de nueva aparición, incluyendo insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes eran menores de 50 años de edad.

Acontecimientos hepatobiliares:

En ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de ALT y AST en pacientes que recibían infliximab, sin progresión a daño hepático grave. Se han observado elevaciones de ALT ≥ 5 x Límite Superior de la Normalidad (LSN) (ver tabla 2). Se observaron elevaciones de aminotransferasas (ALT más frecuente que AST) en mayor proporción en pacientes que recibieron infliximab que en 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 ALT y AST fueron asintomáticos, y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron, tanto con una continuación o interrupción del tratamiento con infliximab, como modificando la terapia concomitante. Durante la vigilancia postcomercialización, 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
Proporción de pacientes con aumento de la actividad de ALT en ensayos clínicos

Indicación	Número de pacientes ³		Mediana de seguimiento (semanas) ⁴		≥ 3 x LSN		≥ 5 x LSN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	infliximab

Indicación	Número de pacientes ³		Mediana de seguimiento (semanas) ⁴		≥3 x LSN		≥5 x LSN	
	placebo	infiximab	placebo	infiximab	Placebo	Infiximab	Placebo	infiximab
Artritis reumatoide ¹	375	1087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Enfermedad de Crohn ²	324	1034	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	1175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

- 1 Los pacientes placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes infiximab recibieron tanto infiximab como metotrexato.
- 2 Los pacientes placebo en los 2 ensayos de Fase III en enfermedad de Crohn, ACCENT I y ACCENT II, recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infiximab al comienzo del ensayo y recibieron placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron aleatorizados en el grupo de mantenimiento de placebo y después fueron cruzados a infiximab, están incluidos en el grupo de infiximab en el análisis de ALT. Los pacientes placebo en el ensayo de Fase IIIb en enfermedad de Crohn, SONIC, recibieron 2,5 mg/kg/día de AZA como control activo, además de las perfusiones de placebo de infiximab.
3. Número de pacientes evaluados para ALT.
4. La mediana de seguimiento está basada en los pacientes tratados.

Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos anti ADN bicatenario (dsDNA):

En ensayos clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infiximab que fueron negativos para ANA en la visita basal desarrollaron positividad para ANA durante el estudio en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsDNA 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-dsDNA. Los casos de lupus y pseudolupus, 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 régimen de inducción de 3 dosis (semanas 0, 2, 6 o semanas 14, 16, 20, respectivamente) seguido de terapia 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 un total de 60 pacientes presentaron reacciones graves 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 un total 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 a 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 a lo largo de 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 a lo largo de 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 que participaron en el ensayo REACH (ver sección 5.1) que en pacientes adultos con enfermedad de Crohn: anemia (10,7 %), sangre en heces (9,7 %), leucopenia (8,7 %), enrojecimiento facial (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 REACH, el 17,5 % de los pacientes aleatorizados experimentaron 1 o más reacciones a la perfusión. No se produjeron reacciones a la perfusión graves, y 2 pacientes del ensayo REACH presentaron reacciones anafiláticas que no fueron graves.

Inmunogenicidad

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

Infecciones

En el ensayo REACH, 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 cada 8 semanas y en 4 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento 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 zoster (ninguno fue grave).

Pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

En general, las reacciones adversas notificadas en los ensayos de colitis ulcerosa en pediatría (C0168T72) y en los estudios de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2) fueron generalmente coincidentes. En C0168T72, 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 de administración cada 12 semanas frente a la pauta de administración 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 cada 8 semanas y 3 de 23 (13,0 %) del grupo de tratamiento de mantenimiento 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 a infliximab en 4 (7,7 %) pacientes hasta la semana 54.

Infecciones

Se notificaron reacciones en 31 (51,7 %) de 60 pacientes tratados en C0168T72 y 22 (36,7 %) requirieron tratamiento antimicrobiano oral o parenteral. El porcentaje de pacientes con infecciones en C0168T72 fue similar al estudio (REACH) de la enfermedad de Crohn en pediatría pero mayor que el porcentaje en los estudios de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2). La incidencia general de infecciones en C0168T72 fue 13/22 (59 %) en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y 14/23 (60,9 %) en el grupo de tratamiento de mantenimiento 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 12 % (7/60) de todos los pacientes tratados.

En este estudio, hubo más pacientes en el grupo de edad entre 12 y 17 años que en el grupo de edad entre 6 y 11 años (45/60 [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 acontecimientos adversos graves e interrupción del tratamiento debido a acontecimientos adversos en el grupo de edad menor que en el grupo de edad mayor. Si bien el porcentaje de pacientes con infecciones fue también mayor en el grupo de edad menor, en el caso de las infecciones graves, el porcentaje fue similar en los dos grupos de edad. En general, los porcentajes de acontecimientos adversos y reacciones a la perfusión fueron similares en los grupos de edad entre 6 y 11 y entre 12 y 17 años.

Experiencia postcomercialización

Las reacciones adversas graves y espontáneas de la fase de postcomercialización con infliximab en la población pediátrica han incluido neoplasias, incluidos linfomas de células T hepatoesplénicas, alteraciones pasajeras en las enzimas hepáticas, síndromes pseudolúpicos y positividad a anticuerpos (ver secciones 4.4 y 4.8).

Otras poblaciones especiales

Pacientes 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 los pacientes menores de 65 años de edad (4,6 %). En los pacientes tratados con metotrexato solo, la incidencia de infecciones graves fue del 5,2 % en pacientes mayores de 65 años frente 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.

Inflixtra 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 humano derivado de ratón que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de transmembrana del TNF α pero no a la linfotoxina α (TNF β).

Efectos farmacodinámicos

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

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

La evaluación histológica de biopsias de colon, obtenidas antes y 4 semanas después de la administración de infliximab, reveló una reducción sustancial del TNF α detectable. El tratamiento con infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn también se asoció con una reducción sustancial de la PCR, marcador inflamatorio sérico normalmente elevado. Los recuentos de leucocitos periféricos totales se vieron mínimamente afectados en pacientes tratados con infliximab, aunque se produjeron desviaciones en los linfocitos, monocitos y neutrófilos hacia intervalos normales. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de los pacientes tratados con infliximab no mostraban disminución de su capacidad de respuesta proliferativa a estímulos en comparación con pacientes no tratados y no se observaron cambios sustanciales en la producción de citocina por PBMC estimuladas después del tratamiento con infliximab. El análisis de células mononucleares de la lámina propia obtenidas por biopsia de la mucosa intestinal mostró que el tratamiento con infliximab causó una reducción en el número de células capaces de expresar TNF α e interferón γ . Estudios histológicos adicionales proporcionaron evidencia de que el tratamiento con infliximab reduce la infiltración de células inflamatorias en las áreas afectadas del intestino, así como la presencia de marcadores de

inflamación en estos lugares. Los estudios endoscópicos de la mucosa intestinal han demostrado evidencia de remisión endoscópica en pacientes tratados con infliximab.

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide en adultos

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

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

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

En la Tabla 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 en la estructura articular (erosiones y estrechamiento del espacio articular) en todos los grupos de infliximab, a las 54 semanas (Tabla 3).

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

Tabla 3
Efectos sobre ACR20, Daño en la Estructura Articular y Función Física a las 54 semanas,
ATTRACT

	Control ^a	infliximab ^b				Todos los tratamientos con infliximab ^b
		3 mg/kg cada 8 semanas	3 mg/kg cada 4 semanas	10 mg/kg cada 8 semanas	10 mg/kg cada 4 semanas	
Pacientes con respuesta ACR20/ pacientes evaluados (%) ^c	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Indice total ^d (índice de Sharp modificado por van der Heijde)						
Cambio desde el comienzo del tratamiento (Media ± DE ^e)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Mediana ^c (Rango intercuartiles)	4,0 (0,5;9,7)	0,5 (-1,5;3,0)	0,1 (-2,5;3,0)	0,5 (-1,5;2,0)	-0,5 (-3,0;1,5)	0,0 (-1,8;2,0)
Pacientes sin deterioro/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 comienzo del tratamiento a lo largo del tiempo ^e (pacientes evaluados)	87	86	85	87	81	339
Media ± DE ^c	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

- a control = Pacientes con artritis reumatoide activa a pesar del tratamiento con dosis estables de metotrexato durante 6 meses antes de la inclusión que permanecieron a dosis estables durante todo el estudio. Se permitió el uso concomitante de dosis estables de corticosteroides orales (≤ 10 mg/día) y/o AINE y se administró un suplemento de folato.
- b todas las dosis de infliximab administradas en combinación con metotrexato y folato con algunos corticosteroides y/o AINE.
- c $p < 0,001$, para cada grupo de tratamiento con infliximab frente al control.
- d valores mayores indican mayor daño articular.
- e HAQ = Cuestionario de Evaluación de la Salud; valores mayores indican menor discapacidad.

El ensayo ASPIRE evaluó resultados a las 54 semanas en 1004 pacientes no tratados con metotrexato con artritis reumatoide activa precoz (≤ 3 años de duración de la enfermedad, mediana 0,6 años) (mediana del número de articulaciones inflamadas y doloridas 19 y 31, respectivamente). Todos los pacientes recibieron metotrexato (optimizado a 20 mg/semana en la semana 8) y placebo o infliximab 3 mg/kg o 6 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 y después cada 8 semanas. Los resultados a las 54 semanas se muestran en la Tabla 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 comparado con metotrexato solo, medido por la proporción de pacientes que alcanzaron respuestas ACR20, 50 y 70.

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

Tabla 4
Efectos sobre ACRn, daño en la estructura articular y función física a las 54 semanas, ASPIRE

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Combinado
Sujetos aleatorizados	282	359	363	722
Porcentaje de mejora ACR				
Media ± DE ^a	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Cambio desde el comienzo del tratamiento 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
Mejora en el HAQ desde el comienzo del tratamiento promediada a lo largo del tiempo desde la semana 30 a la semana 54 ^c				
Media ± 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 Evaluación de la Salud; valores mayores indican menor discapacidad.

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

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

Enfermedad de Crohn en adultos

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 5
Efectos sobre las tasas de respuesta y remisión, datos de ACCENT I (respondedores en la semana 2)

	ACCENT I (respondedores en la semana 2)		
		% de pacientes	
	Mantenimiento con placebo (n = 110)	Mantenimiento con infliximab 5 mg/kg (n = 113) (valor p)	Mantenimiento con infliximab 10 mg/kg (n = 112) (valor p)
Mediana del tiempo hasta la pérdida de respuesta durante el periodo de seguimiento (semana 54)	19 semanas	38 semanas (0,002)	>54 semanas (<0,001)
Semana 30			
Respuesta Clínica ^a	27,3	51,3 (<0,001)	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)
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 ≥ 25 % y ≥ 70 puntos.

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

A partir de la semana 14, a los pacientes que habían respondido al tratamiento, pero que posteriormente habían perdido beneficio clínico, se les permitió pasarse a la dosis de infliximab 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 la terapia de mantenimiento con 5 mg/kg de infliximab después de la semana 14 respondieron al tratamiento con 10 mg/kg de infliximab.

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

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

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

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

Tabla 6
Porcentaje de pacientes que consiguieron remisión clínica sin corticosteroides en la semana 26, SONIC

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

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

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

Tratamiento de inducción en la enfermedad de Crohn activa fistulizante

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

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

El sesenta y ocho por ciento (21/31) de los pacientes tratados con infliximab que recibieron una pauta posológica de 5 mg/kg alcanzó una respuesta clínica, frente al 26 % (8/31) de los pacientes tratados con placebo ($p = 0,002$). La mediana del tiempo de aparición de la respuesta en el grupo tratado con infliximab fue de 2 semanas. La mediana de la duración de la respuesta fue de 12 semanas. Adicionalmente, el 55 % de los pacientes tratados con infliximab consiguió el cierre de todas las 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 (ACCENT II). Un total de 306 pacientes recibieron 3 dosis de 5 mg/kg en la semana 0, 2 y 6. En la evaluación basal, el 87 % de los pacientes presentaba fistulas perianales, el 14 % fistulas abdominales, el 9 % fistulas rectovaginales. La puntuación media de CDAI fue 180. En la semana 14, se evaluó la respuesta clínica de 282 pacientes y se aleatorizaron para recibir placebo o 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas hasta la semana 46.

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

Tabla 7
Efectos sobre la tasa de respuesta, datos de ACCENT II (respondedores en la semana 14)

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

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

b Ausencia de fistulas que drenan.

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

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

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

Colitis ulcerosa en adultos

La seguridad y la eficacia de infliximab se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego,

controlados con placebo (ACT 1 y ACT 2) en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave (puntuación Mayo 6 a 12; subpuntuación endoscópica ≥ 2) con respuesta inadecuada a terapias convencionales [corticosteroides orales, aminosalicilatos e/o inmunomoduladores (6-MP, AZA)]. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos orales, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores. En ambos ensayos, los pacientes se aleatorizaron para recibir placebo, 5 mg/kg de infliximab o 10 mg/kg de infliximab en las semanas 0, 2, 6, 14 y 22, y en ACT 1 en las semanas 30, 38 y 46. Se permitió la disminución de corticosteroides después de la semana 8.

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

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

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

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

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

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

El análisis de los datos combinados de los ensayos ACT 1 y ACT 2 y sus extensiones, analizados desde la visita basal hasta la semana 54, demostró con el tratamiento con infliximab una reducción de las hospitalizaciones y de las intervenciones quirúrgicas relacionadas con colitis ulcerosa. El número de hospitalizaciones relacionadas con colitis ulcerosa fue significativamente inferior en los grupos de

tratamiento de 5 y 10 mg/kg de infliximab que en el grupo de placebo (media del número de hospitalizaciones por 100 años-paciente: 21 y 19 frente a 40 en el grupo de placebo; $p = 0,019$ y $p = 0,007$, respectivamente). El número de intervenciones quirúrgicas relacionadas con colitis ulcerosa fue también inferior en los grupos de tratamiento de 5 y 10 mg/kg de infliximab que en el grupo de placebo (media del número de intervenciones quirúrgicas por 100 años-paciente: 22 y 19 frente a 34; $p = 0,145$ y $p = 0,022$, respectivamente).

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

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

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

Espondilitis anquilosante en adultos

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

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

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

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

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

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

Artritis psoriásica en adultos

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

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

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

En la Tabla 9, a continuación, se presentan los resultados de eficacia principales para IMPACT e IMPACT 2:

Tabla 9
Efectos sobre ACR y PASI en IMPACT e IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (semana 16)	Infliximab (semana 16)	Infliximab (semana 98)	Placebo (semana 24)	Infliximab (semana 24)	Infliximab (semana 54)
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 PASI (% de pacientes) ^b						
N				87	83	82
Respuesta PASI 75**				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

-
- * Análisis ITT en el que los sujetos en los que faltaban datos se incluyeron como pacientes que no presentaron respuesta.
 - a Los datos en la semana 98 para IMPACT incluyen pacientes combinados que recibieron placebo y pasaron a infliximab, y pacientes con infliximab que se incluyeron en la ampliación del estudio de diseño abierto.
 - b Basado en los pacientes con PASI > 2,5 en la evaluación basal para IMPACT, y pacientes con > 3 % del BSA con piel psoriásica en la evaluación basal para IMPACT 2.
 - ** Respuesta PASI 75 para IMPACT no incluida por ser N pequeño; $p < 0,001$ para infliximab frente a placebo en la semana 24 para IMPACT 2.

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

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

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

Psoriasis en adultos

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

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

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

EXPRESS evaluó la eficacia de la terapia de inducción y de mantenimiento de infliximab en 378 pacientes con psoriasis en placas. Los pacientes recibieron perfusiones de 5 mg/kg de infliximab o placebo en las semanas 0, 2 y 6 seguidas de terapia de mantenimiento cada 8 semanas hasta la semana 22 en el grupo de placebo y hasta la semana 46 en el grupo de infliximab. En la semana 24, el grupo de placebo se cruzó a la terapia de inducción con infliximab (5 mg/kg) seguida de la terapia de mantenimiento con infliximab (5 mg/kg). La psoriasis en las uñas fue evaluada utilizando el Índice de Gravedad de Psoriasis en las Uñas (NAPSI). El 71,4 % de los pacientes había recibido terapia previa con PUVA, metotrexato, ciclosporina, o acitretina, aunque no eran necesariamente resistentes a la

terapia. Los resultados principales se presentan en la Tabla 10. En los pacientes tratados con infliximab, se evidenciaron respuestas PASI 50 significativas en la primera visita (semana 2) y respuestas PASI 75 en la segunda visita (semana 6). La eficacia fue similar en el subgrupo de pacientes que habían sido sometidos a terapias sistémicas previas en comparación a la población total del estudio.

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

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

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

b $n = 292$.

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

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 REACH, 112 pacientes (6 a 17 años, mediana de edad de 13,0 años) con enfermedad de Crohn activa, moderada a grave (mediana pediátrica CDAI de 40) y con una respuesta inadecuada a las terapias convencionales, recibieron 5 mg/kg de infliximab en las semanas 0, 2 y 6. Todos los pacientes debían mantenerse con dosis estables de 6-MP, AZA o MTX (el 35 % también estaban recibiendo corticosteroides en la visita basal). Los pacientes que presentaban respuesta clínica en la semana 10, según la evaluación del investigador, se aleatorizaron y recibieron 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas o cada 12 semanas como régimen de tratamiento de mantenimiento. Si desaparecía la

respuesta durante el tratamiento de mantenimiento, se permitía un aumento de dosis (10 mg/kg) y/o una reducción del intervalo de dosificación (cada 8 semanas). Treinta y dos (32) pacientes pediátricos evaluables aumentaron la dosis (9 pacientes del grupo de mantenimiento cada 8 semanas y 23 pacientes del grupo de mantenimiento cada 12 semanas). Veinticuatro de estos pacientes (75,0 %) recuperaron la respuesta clínica después del aumento de dosis.

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

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

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

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

Colitis ulcerosa en pediatría (6 a 17 años)

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

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

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

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

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

Otras indicaciones pediátricas

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene infliximab en los diferentes grupos de la población pediátrica en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, psoriasis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en 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 estacionario (mediana del V_d de 3,0 a 4,1 litros) no fue dependiente de la dosis administrada e indicaba que infliximab se distribuye predominantemente dentro del compartimento vascular. No se observó dependencia del tiempo de la farmacocinética. Las vías de eliminación de infliximab no se han caracterizado. No se detectó infliximab inalterado en la orina. No se observaron diferencias importantes relacionadas con la edad o el peso en el aclaramiento o volumen de distribución en pacientes con artritis reumatoide. No se ha estudiado la farmacocinética de infliximab en pacientes de edad avanzada. No se han realizado estudios en pacientes con enfermedad hepática o renal.

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

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

Población pediátrica

El análisis farmacocinético de la población basado en datos obtenidos de pacientes con colitis ulcerosa (N = 60), enfermedad de Crohn (N = 112), artritis reumatoide juvenil (N = 117) y enfermedad de Kawasaki (N = 16) con un rango de edad total desde 2 meses a 17 años indicó que la exposición a infliximab fue dependiente del peso corporal de forma no lineal. Tras la administración de 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas, la mediana pronosticada de la exposición a infliximab en estado estacionario (área bajo la curva de concentración-tiempo en estado estacionario, AUC_{ss}) en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años de edad 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 de edad sería aproximadamente un 40 % inferior que en adultos, aunque el número de pacientes que apoyan 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 chimpancé. Por tanto, los datos preclínicos sobre seguridad convencionales con infliximab son limitados. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en el ratón que utiliza un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF_α del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad. En un estudio sobre la fertilidad y la función reproductora general, el número de ratones preñados se redujo tras la administración del mismo anticuerpo análogo. Se desconoce si este hallazgo fue debido a los efectos sobre los machos y/o

las hembras. En un estudio de toxicidad a dosis repetidas en ratones de 6 meses de duración, utilizando el mismo anticuerpo análogo frente al TNF α de ratón, se observaron depósitos cristalinos en la cápsula lenticular de algunos de los ratones macho que fueron tratados. No se han realizado revisiones oftalmológicas específicas en pacientes para averiguar la importancia de este hallazgo en el hombre.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Polisorbato 80
Dihidrógenofosfato de sodio monohidrato
Hidrogenofosfato de sodio dihidrato

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

5 años entre 2 °C y 8 °C.

Inflectra se puede conservar a temperaturas de hasta un máximo de 25 °C durante un único periodo de hasta 6 meses, pero sin sobrepasar la fecha de caducidad inicial. La nueva fecha de caducidad debe ser escrita en la caja. Una vez que se ha extraído del almacenamiento refrigerado, Inflectra no debe devolverse al almacenamiento refrigerado.

Tras la reconstitución y dilución

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución diluida hasta 60 días a 2 °C - 8 °C y durante 24 horas adicionales a 25 °C, una vez fuera de la refrigeración. Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión debería administrarse inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben exceder de 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la reconstitución / dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Para las condiciones de conservación de hasta 25 °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

Vial de vidrio Tipo 1 con un tapón de goma (butilo) y un cierre de aluminio con un disco extraíble.

Tamaños de envases de 1, 2, 3, 4, 5 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

1. Es necesario calcular la dosis y el número de viales de Inflectra. Cada vial de Inflectra contiene 100 mg de infliximab. También es preciso calcular el volumen total de solución reconstituida de Inflectra necesario.
2. En condiciones asépticas, se debe reconstituir cada vial de Inflectra con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o menor. Es preciso retirar el tapón extraíble del vial y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70 %. Se debe 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. La solución debe removerse con suavidad mediante un movimiento rotatorio del vial para disolver el polvo. Debe evitarse la agitación prolongada o vigorosa. **EL VIAL NO DEBE AGITARSE.** Es posible que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. La solución reconstituida debe reposar durante 5 minutos. La solución debe ser de incolora a amarillo claro y opalescente. En la solución pueden aparecer unas finas partículas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. La solución no debe utilizarse si presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas.
3. El volumen de solución reconstituida de Inflectra necesario debe diluirse hasta 250 ml con solución para perfusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico. No diluir la solución reconstituida de Inflectra con cualquier 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 perfusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico igual al volumen de Inflectra reconstituido. El volumen de solución reconstituida de Inflectra necesario debe añadirse lentamente al frasco o bolsa de perfusión de 250 ml y mezclarse suavemente. Para volúmenes superiores a 250 ml, usar una bolsa de perfusión más grande (por ejemplo, 500 ml, 1.000 ml) o usar varias bolsas de perfusión de 250 ml para asegurar que la concentración de la solución para perfusión no supere los 4 mg/ml. Si tras la reconstitución y dilución se almacena refrigerada, se debe dejar atemperar la solución para perfusión a temperatura ambiente a 25 °C durante 3 horas antes de la Etapa 4 (perfusión). El almacenamiento más allá de las 24 horas a 2 °C - 8 °C se aplica solo a la preparación de Inflectra en la bolsa de perfusión.
4. La solución para perfusión intravenosa debe administrarse durante un período no inferior al tiempo de perfusión recomendado (ver sección 4.2). Debe usarse 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). Como no incluye conservantes, se recomienda que la administración de la solución para perfusión intravenosa se comience lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento previos al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben exceder las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la reconstitución / dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas (ver sección 6.3). Las porciones no utilizadas de solución para perfusión intravenosa no deben conservarse para su reutilización.
5. Antes de su administración, Inflectra se debe inspeccionar visualmente en cuanto a partículas o alteración del color. No debe utilizarse si se observan partículas opacas visibles, alteración del color o partículas extrañas.
6. 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/854/001
EU/1/13/854/002
EU/1/13/854/003
EU/1/13/854/004
EU/1/13/854/005

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

Fecha de la primera autorización: 10/septiembre/2013
Fecha de la última renovación: 21/junio/2018

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. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE 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. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

CELLTRION Inc.
23 Academy –ro,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
República de Corea

CELLTRION Inc. (Plant II, CLT2)
20 Academy –ro 51 beon-gil,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
República de Corea

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd
35 Tuas South Avenue 6,
Singapore 637377,
Singapur

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Croacia

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 gestión de 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 Inflectra.
- 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 Inflectra 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

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inflextra 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
infiximab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 100 mg de infiximab.
Tras la reconstitución un ml contiene 10 mg de infiximab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, polisorbato 80, dihidrógenofosfato de sodio monohidrato y hidrogenofosfato de sodio dihidrato.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

1 vial
2 viales
3 viales
4 viales
5 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

Reconstituir y diluir antes de utilizar.

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

CAD, no refrigerado _____

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

Se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 25 °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**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/854/001 1 vial
EU/1/13/854/002 2 viales
EU/1/13/854/003 3 viales
EU/1/13/854/004 4 viales
EU/1/13/854/005 5 viales

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

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

Inflextra 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
infliximab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Por vía intravenosa después de su reconstitución y dilución.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg

6. OTROS

<p style="text-align: center;">Inflectra 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión</p> <p style="text-align: center;">infliximab</p> <p style="text-align: center;">Tarjeta de información para el paciente</p> <p>Muestre esta tarjeta a cualquier médico que le esté tratando.</p> <p>Esta tarjeta de información para el paciente contiene información de seguridad importante que necesita conocer antes y durante el tratamiento con Inflectra.</p> <p>Nombre del paciente: Nombre del médico: Número de teléfono del médico:</p> <p>Cuando empiece una nueva tarjeta, guarde esta tarjeta a modo de referencia durante 4 meses tras su última dosis de Inflectra.</p> <p>Lea detenidamente el prospecto de Inflectra antes de empezar a usar este medicamento.</p> <p>Fecha de inicio del tratamiento con Inflectra:</p> <p>Administraciones actuales:</p> <p>Es importante que usted y su médico anoten el nombre comercial y el número de lote de su medicamento.</p> <p>Nombre comercial: Número de lote:</p> <p>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):</p> <table border="0"> <tr> <td>Prueba</td> <td>Prueba</td> </tr> <tr> <td>Fecha</td> <td>Fecha</td> </tr> <tr> <td>Resultado:</td> <td>Resultado:</td> </tr> </table> <p>Cuando vaya al médico, asegúrese también de llevar anotados todos los demás medicamentos que esté usando.</p> <p>Lista de alergias:</p> <p>Lista de otros medicamentos:</p>	Prueba	Prueba	Fecha	Fecha	Resultado:	Resultado:	<p>Infecciones</p> <p>Antes del tratamiento con Inflectra</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>Durante el tratamiento con Inflectra</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>Embarazo, lactancia y vacunas</p> <ul style="list-style-type: none"> En el caso de que haya recibido Inflectra durante el embarazo o si está en periodo de lactancia, es importante que informe a su pediatra 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 su pediatra recomiende otra cosa. <p>Conserve esta tarjeta durante 4 meses después de su última dosis de Inflectra, 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.</p>
Prueba	Prueba						
Fecha	Fecha						
Resultado:	Resultado:						

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Inflectra 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 le entregará una tarjeta de información para el paciente, que contiene información de seguridad importante que necesita saber antes y durante su tratamiento con Inflectra.
- Cuando empiece una nueva tarjeta, guarde esta tarjeta como referencia durante 4 meses tras su última dosis de Inflectra.
- 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, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Inflectra y para qué se utiliza

Inflectra contiene el principio activo infliximab, que es de origen humano y de ratón. Infliximab es un anticuerpo monoclonal, un tipo de proteína que se une a una diana específica del organismo llamada TNF (factor de necrosis tumoral) alfa.

Inflectra 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.

Inflectra se utiliza también en adultos y niños a partir de 6 años de edad para:

- Enfermedad de Crohn
- Colitis ulcerosa.

Inflectra actúa uniéndose selectivamente al TNF alfa (factor de necrosis tumoral alfa) y bloqueando su acción. El TNF alfa^o está involucrado en el proceso inflamatorio del organismo y su bloqueo puede reducir la inflamación en su organismo.

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 Inflectra 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, generalmente 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 Inflectra 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 Inflectra para:

- reducir los signos y síntomas de su enfermedad,
- mejorar su estado físico.

Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel. Si presenta psoriasis en placas moderada a severa, primero se le administrarán otros medicamentos u otros tratamientos como fototerapia. Si estos medicamentos o tratamientos no funcionan lo suficientemente bien, se le administrará Inflectra 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 Inflectra para tratar su enfermedad.

Enfermedad de Crohn

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

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Inflectra

No se le debe administrar Inflectra 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 del ratón,
- tiene tuberculosis (TB) u otra infección grave como neumonía o septicemia (infección bacteriana grave de la sangre),
- presenta fallo del funcionamiento del corazón (insuficiencia cardíaca) moderado o grave.

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes o durante el tratamiento con Inflectra si:

Ha recibido antes tratamiento con cualquier medicamento que contenga infliximab

- Informe a su médico si ha recibido tratamiento con medicamentos que contienen infliximab en el pasado y ahora comienza de nuevo un tratamiento con Inflectra.
- Si interrumpe el tratamiento con infliximab más de 16 semanas, hay un mayor riesgo de reacciones alérgicas cuando inicie de nuevo el tratamiento.

Infecciones

- Informe a su médico si tiene una infección, aunque sea muy leve, antes de que le administren Inflectra.
- Informe a su médico si ha vivido o viajado alguna vez a algún lugar dónde son frecuentes infecciones como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis antes de que le administren Inflectra. Estas infecciones están causadas por unos tipos específicos de hongos y pueden afectar a los pulmones o a otras partes de su organismo.
- Puede contraer una infección más fácilmente cuando está siendo tratado con Inflectra. Si tiene 65 o más años de edad, tiene un mayor riesgo.
- Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos, bacterias u otros organismos en el medio ambiente y septicemia, que pueden poner en peligro la vida.
- Informe a su médico inmediatamente si tiene signos de infección durante el tratamiento con Inflectra, como fiebre, tos, síntomas de tipo gripal, malestar general, enrojecimiento o sensación de calor en la piel, heridas o problemas dentales. Su médico puede suspender temporalmente el tratamiento con Inflectra.

Tuberculosis (TB)

- Es muy importante que informe a su médico si ha tenido alguna vez TB o si ha estado en contacto cercano con alguien que ha tenido o tiene TB.
- Su médico le hará una prueba para ver si tiene TB. Se han notificado casos de TB en pacientes tratados con infliximab, e incluso en pacientes que ya han sido tratados con medicamentos para la TB. Su médico registrará los resultados de estas pruebas en su tarjeta de información para el paciente.
- Si su médico considera que está en riesgo de TB, deberá ser tratado con medicamentos para la TB antes de que le administren Inflectra.
- Informe a su médico inmediatamente si nota síntomas de TB durante el tratamiento con Inflectra. Los síntomas son tos persistente, pérdida de peso, cansancio, fiebre, sudores nocturnos.

Virus de la hepatitis B

- Informe a su médico si es portador o si ha tenido alguna vez hepatitis B antes de que le administren Inflectra.
- Informe a su médico si piensa que puede tener riesgo de contraer hepatitis B.
- Su médico debe hacerle pruebas para el virus de la hepatitis B.
- El tratamiento con bloqueantes del TNF tales como Inflectra puede producir reactivación del virus de la hepatitis B en personas portadoras de este virus, que en algunos casos puede suponer una amenaza para la vida.
- Si experimenta reactivación de la hepatitis B es posible que su médico deba interrumpir su tratamiento, y puede darle medicamentos como terapia antiviral eficaz con tratamiento de apoyo.

Problemas cardíacos

- Informe a su médico si tiene algún problema del corazón, como un mal funcionamiento de carácter leve.
- Su médico querrá controlar estrechamente su corazón.
- Informe a su médico inmediatamente si nota nuevos síntomas o empeoramiento del mal funcionamiento del corazón durante el tratamiento con Inflectra. Los síntomas incluyen dificultad para respirar o hinchazón de los pies.

Cáncer y linfoma

- Informe a su médico si tiene o ha tenido linfoma (un tipo de cáncer de la sangre) o algún otro tipo de cáncer antes de que le administren Inflectra.
- Los pacientes con artritis reumatoide del tipo más grave, que han tenido la enfermedad durante mucho tiempo, pueden tener mayor riesgo de desarrollar linfoma.
- Los niños y adultos tratados con Inflectra pueden tener un riesgo mayor de desarrollar linfoma u otro tipo de cáncer.
- Algunos pacientes que han recibido bloqueantes del TNF, incluyendo infliximab han desarrollado un tipo raro de cáncer llamado linfoma de células T hepatoesplénico. De estos pacientes, la mayor parte fueron varones adolescentes o adultos jóvenes y la mayoría con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Este tipo de cáncer normalmente es mortal. Casi todos esos pacientes habían recibido también medicamentos como azatioprina o mercaptopurina, además de bloqueantes del TNF.
- Algunos pacientes tratados con infliximab han desarrollado algunos tipos de cáncer de piel. Informe a su médico si hay cambios en la apariencia de su piel o un crecimiento anormal de la piel durante o después del tratamiento.
- Algunas mujeres en tratamiento con infliximab para artritis reumatoide han desarrollado cáncer de cuello uterino. A las mujeres tratadas con Inflectra, incluso aquellas mayores de 60 años, su médico puede recomendarles controles regulares de cáncer de cuello de útero.

Enfermedad del pulmón o grandes fumadores

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

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 Inflectra. Esto incluye esclerosis múltiple, síndrome de 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 Inflectra. Los síntomas pueden ser cambios de la vista, debilidad en los brazos o piernas, entumecimiento u hormigueo en alguna parte del cuerpo.

Aperturas anormales de la piel

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

Vacunas

- Informe a su médico si recientemente ha tenido o tiene que ponerse una vacuna.

- Antes de iniciar el tratamiento con Inflectra debe recibir las vacunas recomendadas. Puede recibir algunas vacunas durante el tratamiento con Inflectra, pero no debería recibir vacunas de microorganismos vivos (vacunas que contienen un agente infeccioso vivo debilitado) mientras está utilizando Inflectra porque podrían provocar la aparición de infecciones.
- Si ha recibido tratamiento con Inflectra durante su embarazo, su bebé también puede tener un mayor riesgo de contraer dicha infección como resultado de recibir una vacuna de microorganismos vivos durante el primer año de vida. Es importante que informe a los pediatras y a otros profesionales sanitarios sobre su tratamiento con Inflectra 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 pediatras y a otros profesionales sanitarios sobre su tratamiento con Inflectra 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 agentes infecciosos (como una instilación BCG usada para el tratamiento del cáncer)

Operaciones o intervenciones dentales

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

Problemas hepáticos

- Algunos pacientes que recibieron infliximab han desarrollado problemas hepáticos graves.
- Informe a su médico inmediatamente si nota síntomas de problemas hepáticos durante el tratamiento con Inflectra. 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 bajos de células de la sangre

- En algunos pacientes que reciben 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 bajos de células de la sangre durante el tratamiento con Inflectra. Los síntomas pueden ser fiebre persistente, hemorragia o aparición de cardenales con facilidad, pequeñas manchas rojas o moradas causadas por una hemorragia bajo la piel o palidez.

Trastorno del sistema inmunitario

- Algunos pacientes que recibieron infliximab han desarrollado síntomas de un trastorno del sistema inmunitario denominado lupus.
- Informe a su médico inmediatamente si presenta síntomas de lupus durante el tratamiento con Inflectra. 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, algunos de tipo 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 Inflectra. Los niños pueden recibir algunas vacunas durante el tratamiento con Inflectra, pero no deben recibir vacunas de microorganismos vivos mientras están utilizando Inflectra.

Inflectra solo debe ser utilizado en niños si están siendo tratados para la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Estos niños deben tener 6 años o más de edad.

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

Otros medicamentos e Inflectra

Los pacientes que tienen enfermedades inflamatorias están tomando medicamentos para tratar su problema. Estos medicamentos pueden causar efectos adversos. Su médico le aconsejará qué otros medicamentos debe seguir utilizando mientras esté en tratamiento con Inflectra.

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar 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 u otros medicamentos adquiridos sin receta médica, como vitaminas o plantas medicinales.

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

- Medicamentos que afectan su sistema inmunitario.
- Kineret (que contiene anakinra). Inflectra y Kineret no deben utilizarse a la vez.
- Orencia (que contiene abatacept). Inflectra y Orencia no deben utilizarse a la vez.

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

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

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. Inflectra solo 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 Inflectra y hasta 6 meses después de terminar el tratamiento. Comente el uso de medidas anticonceptivas durante ese tiempo con su médico.
- Si ha recibido tratamiento con Inflectra durante su embarazo, su bebé puede tener un mayor riesgo de contraer una infección.
- Es importante que informe a los pediatras y a otros profesionales sanitarios sobre su tratamiento con Inflectra antes de que vacunen a su bebé. Si recibió Inflectra mientras estaba embarazada, la administración de la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis) a su bebé dentro de

los 12 meses siguientes tras el nacimiento, puede producir infecciones con graves complicaciones, incluyendo 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 su pediatra recomiende otra cosa. Para más información vea la sección sobre vacunas.

- Si está en periodo de lactancia, es importante que informe a los pediatras y a otros profesionales sanitarios sobre su tratamiento con Inflectra 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 su pediatra recomiende otra cosa.
- En niños nacidos de mujeres tratadas con infliximab durante el embarazo, se ha comunicado un grave descenso en el número de glóbulos blancos en sangre. Si su bebé tiene fiebres o infecciones continuas, póngase en contacto con su pediatra inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Inflectra afecte la capacidad de conducir y manejar herramientas o máquinas. Si se siente cansado, mareado o se encuentra mal después de que le administren Inflectra, no conduzca o maneje herramientas o máquinas.

Inflectra contiene sodio

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

3. Cómo se le administrará Inflectra

Cuánto Inflectra se le administrará

- El médico decidirá su dosis y cada cuánto tiempo se le administrará Inflectra. Esto dependerá de su enfermedad, peso y cómo responda a Inflectra.
- La siguiente tabla muestra cada cuánto tiempo se le administrará normalmente este medicamento tras su primera dosis.

2. ^a dosis	2 semanas después de su 1. ^a dosis
3. ^a dosis	6 semanas después de su 1. ^a dosis
Siguientes dosis	Cada 6 a 8 semanas, según su enfermedad

Artritis reumatoide

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

Cómo se le administrará Inflectra

- Inflectra se lo administrará su médico o enfermera, en un hospital o clínica.
- Su médico o enfermera preparará el medicamento para la perfusión.
- El medicamento se administrará a modo de perfusión intravenosa (goteo) (durante 2 horas) en una de las venas, normalmente será en el brazo. Tras el tercer tratamiento, su médico decidirá si le administra la dosis de Inflectra durante 1 hora.
- Usted estará controlado mientras le administran Inflectra y también durante 1 o 2 horas después.

Uso en niños y adolescentes

En los niños (de 6 años o más de edad) tratados para la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, la dosis recomendada es la misma que para los adultos.

Si le administran demasiado Inflectra

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

Si olvidó o no acudió a su perfusión de Inflectra

Si olvidó o no acudió a una cita para recibir Inflectra, concierte una cita lo más pronto posible.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte 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 de leves a moderados. Sin embargo, algunos pacientes pueden experimentar efectos adversos graves y pueden requerir tratamiento. Los efectos adversos pueden producirse después de que su tratamiento con Inflectra haya finalizado.

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

- **Signos de reacción alérgica** como hinchazón de la cara, labios, boca o garganta, que puede causar dificultad al tragar o respirar, erupción en la piel, urticaria, hinchazón en las manos, pies o tobillos. Algunas de estas reacciones pueden ser graves o potencialmente mortales. La reacción alérgica puede suceder en las 2 horas después de la perfusión o más tarde. Pueden producirse más signos de efectos adversos alérgicos hasta 12 días después de su perfusión 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** tales como malestar o dolor en el pecho, dolor en el brazo, dolor de estómago, dificultad para respirar, ansiedad, aturdimiento, mareo, desmayos, sudoración, náuseas (sensación de malestar), vómitos, palpitaciones o golpeteo en el pecho, latido rápido o lento del corazón y hinchazón de los pies.
- **Signos de infección (incluyendo 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 problemas pulmonares** como tos, dificultad para respirar u opresión en el pecho.
- **Signos de un problema del sistema nervioso (incluyendo problemas oculares)** como signos de un ictus (entumecimiento repentino o debilidad de su cara, brazos o piernas, 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), ataques, entumecimiento/hormigueo en cualquier parte del cuerpo, o debilidad en brazos o piernas, alteraciones de la vista como visión doble u otros problemas oculares.
- **Signos de problemas hepáticos** (que incluyen infección por hepatitis B, cuando ha tenido hepatitis B con anterioridad) como piel u 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 enfermedad del sistema inmunitario** como dolor en las articulaciones, erupción sensible al sol en las mejillas o brazos (lupus) o tos, dificultad para respirar, fiebre o erupción en la piel (sarcoidosis).
- **Signos de recuentos bajos de células de la sangre** como fiebre persistente, hemorragia o aparición de moratones con facilidad, pequeñas manchas rojas o moradas causadas por una 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.

Consulte a su médico inmediatamente si observa algo de lo anterior.

Los siguientes efectos adversos se han observado con Inflectra:

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 a 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.
- Dificultad o dolor respiratorio, dolor en el pecho.
- Hemorragias en el estómago o intestinos, diarrea, indigestión, ardor de estómago, estreñimiento.
- Erupción (urticaria), erupción cutánea con picor o piel seca.
- Problemas de equilibrio o sensación de vértigo.
- Fiebre, aumento de la sudoración.
- Problemas de circulación como baja o alta presión sanguínea.
- Cardenales, sofoco o hemorragia nasal, calor, enrojecimiento de la piel (rubor).
- 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 bajo de glóbulos blancos.
- Inflamación de los ganglios linfáticos.
- Depresión, alteraciones del sueño.
- Problemas oculares que incluyen ojos rojos e infecciones.
- Latidos cardíacos más rápidos (taquicardia) o palpitaciones.
- Dolor en las articulaciones, músculos o espalda.
- Infección del tracto urinario.
- Psoriasis, problemas de la piel como el eccema y la caída del cabello.
- Reacciones en el lugar de inyección como dolor, hinchazón, eritema o picazón.
- Escalofríos, acumulación de líquidos bajo de la piel que causa hinchazón.
- Sensación de entumecimiento o de hormigueo.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta a 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 vesículas, verrugas, coloración o pigmentación anormal de la piel, labios hinchados, engrosamiento de la piel, o piel enrojecida, escamosa y descamada.
- Reacciones alérgicas graves (por ej., anafilaxis), enfermedad 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, confuso, nervioso.
- Problemas oculares que incluyen visión borrosa o reducida, ojos hinchados o con orzuelos.
- Mal funcionamiento del corazón o empeoramiento del mismo, disminución del latido.
- 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.
- Trastornos 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 bajo de plaquetas, demasiados glóbulos blancos en sangre.
- Infecciones en la vagina.
- Resultado del 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 a 1 de cada 1.000 personas

- Un tipo de cáncer sanguíneo (linfoma).
- La sangre no proporciona suficiente oxígeno al organismo, problemas de circulación como estrechamiento de una vena.
- Inflamación de las membranas que protegen el cerebro (meningitis).
- Infecciones debidas a un sistema inmunitario debilitado.
- Infección por hepatitis B, cuando la ha tenido con anterioridad.
- Inflamación del hígado causada 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 del conocimiento y que puede ser potencialmente mortal (shock anafiláctico).
- Inflamación de pequeños vasos sanguíneos (vasculitis).
- Trastornos del sistema inmunitario que podrían afectar a los pulmones, la piel y los ganglios linfáticos (por ejemplo, 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, ampollas y descamación de la piel o forúnculos (furunculosis).
- Trastornos graves del sistema nervioso como mielitis transversa, enfermedad como 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 lámina que protege el corazón (derrame pericárdico).
- Problemas graves en el pulmón (como trastorno pulmonar intersticial).
- Melanoma (un tipo de cáncer de piel).
- Cáncer de cuello de útero.
- Recuento bajo en sangre, incluyendo un grave descenso en el número de glóbulos blancos en sangre.
- Pequeñas manchas rojas o moradas causadas por una hemorragia bajo la piel.
- Reacciones liquenoides (erupción cutánea pruriginosa rojiza-morada y/o líneas gruesas blanco-grisáceas en las mucosas).
- Valores anormales de una proteína de la sangre llamada “factor del complemento” que es parte del sistema inmunitario.

Frecuencia no conocida: 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 hepatosplénico de células T).
- Fallo hepático.
- 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 cutánea acompañada de debilidad muscular).
- Ataque al corazón.
- Ictus.
- Pérdida temporal de la vista durante o después de dos horas de perfusión.
- Infección debida a una vacuna de microorganismos vivos a causa de un sistema inmunitario debilitado.

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

Los niños que tomaron infliximab para la enfermedad de Crohn mostraron algunas diferencias en los efectos adversos en comparación con adultos que tomaron infliximab para la enfermedad de Crohn. Los efectos adversos que ocurrieron más en niños fueron: bajo nivel de glóbulos rojos (anemia), sangre en heces, niveles generales bajos de glóbulos blancos (leucopenia), enrojecimiento facial (rubor), infecciones víricas, niveles bajos de glóbulos blancos que luchan contra la infección (neutropenia), fractura ósea, infección bacteriana y reacciones alérgicas en el 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 Inflectra

Inflectra se conservará normalmente por profesionales sanitarios en un hospital o clínica. 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. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2°C - 8°C).

- Este medicamento también puede conservarse en el envase original fuera de la nevera hasta un máximo de 25 °C durante un único periodo de hasta seis meses, pero sin sobrepasar 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 Inflectra para perfusión, se utilice tan pronto como sea 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 – 8 °C hasta 60 días y durante 24 horas adicionales a 25 °C una vez fuera de la nevera.
- No utilice este medicamento si hay alteración del color o presencia de partículas extrañas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Inflectra

- 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 sacarosa, polisorbato 80, dihidrógenofosfato de sodio monohidrato y hidrogenofosfato de sodio dihidrato.

Aspecto del producto y contenido del envase

Inflectra se presenta en un vial de vidrio que contiene un polvo para concentrado para solución para perfusión. El polvo es de color blanco.

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

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Responsable de la fabricación

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Croacia

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvija
Tel: + 371 670 35 775

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0)1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

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 Inflectra se les debe entregar la tarjeta de información para el paciente.

Instrucciones de uso y manipulación – condiciones de conservación

Conservar entre 2 °C y 8 °C.

Inflectra se puede conservar a temperaturas de hasta un máximo de 25 °C durante un único periodo de hasta 6 meses, pero sin sobrepasar la fecha de caducidad inicial. La nueva fecha de caducidad debe ser escrita en la caja. Una vez que se ha extraído del almacenamiento refrigerado, Inflectra no debe devolverse 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. Es necesario calcular la dosis y el número de viales de Inflectra. Cada vial de Inflectra contiene 100 mg de infliximab. También es preciso calcular el volumen total de solución reconstituida de Inflectra necesario.
2. En condiciones asépticas, se debe reconstituir cada vial de Inflectra con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o menor. Es preciso retirar el tapón extraíble del vial y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70 %. Se debe 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. La solución debe removerse con suavidad mediante un movimiento rotatorio del vial para disolver el polvo. Debe evitarse la agitación prolongada o vigorosa. **EL VIAL NO DEBE AGITARSE.** Es posible que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. La solución reconstituida debe reposar durante 5 minutos. La solución debe ser de incolora a amarillo claro y opalescente. En la solución pueden aparecer unas finas partículas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. La solución no debe utilizarse si presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas.
3. El volumen de solución reconstituida de Inflectra necesario debe diluirse hasta 250 ml con solución para perfusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico. No diluir la solución reconstituida de Inflectra con cualquier otro diluyente. Esta dilución puede realizarse extrayendo del frasco de vidrio o de la bolsa de perfusión de 250 ml un volumen de la solución para perfusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico igual al volumen de Inflectra reconstituido. El volumen de solución reconstituida de Inflectra necesario debe añadirse lentamente al frasco o bolsa de perfusión de 250 ml y mezclarse suavemente. Para volúmenes superiores a 250 ml, usar una bolsa de perfusión más grande (por ejemplo, 500 ml, 1.000 ml) o usar varias bolsas de perfusión de 250 ml para asegurar que la concentración de la solución para perfusión no supere los 4 mg/ml. Si tras la reconstitución y dilución se almacena refrigerada, se debe dejar atemperar la solución para perfusión a temperatura ambiente a 25 °C durante 3 horas antes de la Etapa 4 (perfusión). El almacenamiento más allá de las 24 horas a 2 °C-8 °C se aplica solo a la preparación de Inflectra en la bolsa de perfusión.
4. La solución para perfusión intravenosa debe administrarse durante un período no inferior al tiempo de perfusión recomendado (ver sección 3). Debe usarse 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). Como no incluye conservantes, se recomienda que la administración de la solución para perfusión intravenosa se comience lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y

condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben exceder de 24 horas entre 2 ° C y 8 ° C, a menos que la reconstitución / dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Las porciones no utilizadas de solución para perfusión intravenosa no deben conservarse para su reutilización.

5. Antes de su administración, Inflectra se debe inspeccionar visualmente en cuanto a partículas o alteración del color. No debe utilizarse si se observan partículas opacas visibles, alteración del color o partículas extrañas.
6. 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.