FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IXIFI LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

IXIFI LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg

(Infliximab)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ixifi (infliximab)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de dosis única contiene 100 mg de infliximab en un vial de 15 mL. Cuando se reconstituye con 10 mL de agua para **inyectables** ~~inyección estéril~~, cada mL contiene 10 mg de infliximab.
Ixifi es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1κ (compuesto de regiones humanas constantes y murinas variables), específico para el factor de necrosis tumoral alfa en seres humanos (TNFα), con una secuencia aminoácida idéntica para las regiones variables y constantes y una estructura primaria idéntica a Remicade (infliximab), el producto de referencia. Tiene un peso molecular de aproximadamente 149 kilodaltons. El proceso de fabricación del principio activo de Ixifi usa una línea celular recombinante del ovario del hamster chino (CHO) que contiene ADN que codifica la secuencia de infliximab y que crece en cultivos de suspensión que usan medios libres de componentes derivados de animales (ACF), definidos químicamente (CD).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado blanco para perfusión intravenosa (I.V.).

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Artritis reumatoide

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

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

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

Enfermedad de Crohn en adultos

Ixifi está indicado para:

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

Enfermedad de Crohn en pediatría

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

Colitis ulcerosa

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

Colitis ulcerosa en pediatría

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

Espondilitis anquilosante

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

Artritis psoriásica

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

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

Ixifi 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

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

4.2 Posología y Método de Administración

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

Posología

Adultos (≥ 18 años)
Artritis reumatoide
3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas.
Ixifi se debe administrar concomitantemente con metotrexato.
Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o después del ajuste de dosis.

Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave
5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial.
En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son:
- Mantenimiento: Perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de perfusiones cada 8 semanas o
- Readministración: Perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad (ver "Readministración" más adelante y sección 4.4).

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

Enfermedad de Crohn activa, fistulizante
5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de perfusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión. Si un paciente no presenta respuesta después de 3 dosis, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.
En los pacientes que presenten respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento son:
- Mantenimiento: Perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o
- Readministración: Perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad, seguida de perfusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas (ver "Readministración" más adelante y sección 4.4).

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis (ver sección 5.1). Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.
En la enfermedad de Crohn, la experiencia con la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada, y se carece de datos comparativos sobre el beneficio/riesgo

de estrategias alternativas para el tratamiento continuado.

Colitis ulcerosa
5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas.
Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, es decir, con tres dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

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

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

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

Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide
Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, Ixifi se puede readministrar dentro de las 16 semanas después de la última perfusión. En los ensayos clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad retardada y se han producido después de intervalos libres de Ixifi 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 Ixifi 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 Ixifi en psoriasis después de un

intervalo de 20 semanas, indica una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, de leves a moderadas, cuando se compara con la pauta posológica de inducción inicial (ver sección 5.1). La experiencia limitada en la readministración con una nueva pauta posológica de inducción tras una exacerbación de la enfermedad, indica una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, algunas de ellas graves, cuando se compara con el tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas (ver sección 4.8).

Readministración para todas las indicaciones

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

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se han realizado ensayos específicos con Ixifi 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 Ixifi en pacientes de edad avanzada (ver secciones 4.4 y 4.8).

Insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn (6 a 17 años)

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

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

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

Colitis ulcerosa (6 a 17 años)

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

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Ixifi 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 Ixifi 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 Ixifi 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 Ixifi 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
Ixifi se debe administrar por vía intravenosa durante un periodo de 2 horas. A todos los pacientes a los que se les administre Ixifi se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión debido a las reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, se puede tratar previamente a los pacientes, por ejemplo, con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4).

Perfusiones de duración reducida para las indicaciones en adultos
En pacientes adultos, seleccionados cuidadosamente, que han tolerado al menos 3 perfusiones iniciales de 2 horas de Ixifi (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora. Si se produce una reacción a la perfusión asociada a una perfusión de duración reducida, se debe considerar para futuras perfusiones una velocidad de perfusión más lenta, si se continúa el tratamiento. No se han estudiado perfusiones de duración reducida con dosis > 6 mg/kg (ver sección 4.8).
Para instrucciones de preparación y administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones
Hipersensibilidad al principio activo, a otras proteínas murinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas (ver sección 4.4).
Pacientes con insuficiencia cardiaca moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA) (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

Trazabilidad

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.

Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad

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

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

Se pueden desarrollar anticuerpos frente al infliximab y se ha asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. Un bajo porcentaje de reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente al infliximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente al infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. El efecto del tratamiento inmunomodulador concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en tratamiento de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con Ixifi tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente al infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si se producen reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no se deben administrar perfusiones posteriores de Ixifi (ver sección 4.8).

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

Infecciones

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

Se debe tener precaución al considerar la utilización de Ixifi en pacientes con infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes, entre ellas el tratamiento inmunosupresor concomitante.

Según sea necesario, se debe aconsejar a los pacientes que eviten la exposición a posibles factores de riesgo de infección.

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

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

Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves. Se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, entre ellas septicemia y neumonía, fúngicas invasoras, víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han sido mortales; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad > 5% incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.
Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con Ixifi , se deben controlar estrechamente y someterse a una evaluación diagnóstica completa. Si un paciente desarrolla una nueva infección grave o septicemia, se debe suspender la administración de Ixifi e iniciarse el tratamiento antimicrobiano o antifúngico adecuado hasta que la infección esté controlada.

Tuberculosis
Se ha notificado tuberculosis activa en pacientes que recibieron Ixifi . 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 Ixifi , se debe evaluar en todos los pacientes la existencia tanto de tuberculosis activa como inactiva (“latente”). Esta evaluación debe incluir una anamnesis detallada con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deben realizar en todos los pacientes pruebas de diagnóstico adecuadas (por ejemplo, prueba cutánea de la tuberculina, radiografía de tórax, y/o Determinación de la Liberación de Interferón Gamma), (se pueden aplicar recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de resultados falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.
Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con Ixifi (ver sección 4.3).
Si se sospecha tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar con especial cuidado la relación beneficio/riesgo del tratamiento con Ixifi .
Si se diagnostica tuberculosis inactiva (“latente”), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con tratamiento frente a la tuberculosis antes de iniciar Ixifi , y de acuerdo con las recomendaciones locales.
Se debe considerar el tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio de Ixifi en pacientes que presentan varios o factores de riesgo importantes de tuberculosis y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente.
Se debe considerar también la utilización del tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio de Ixifi en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado del tratamiento.
Se han notificado algunos casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con Ixifi durante y después del tratamiento para la tuberculosis latente.
Se debe informar a todos los pacientes que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Ixifi .

Infecciones fúngicas invasoras
En los pacientes tratados con Ixifi , se debe sospechar una infección fúngica invasora como aspergilosis, candidiasis, neumocistiasis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis ante la aparición de una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasoras en una fase temprana de la exploración de estos pacientes.

Las infecciones fúngicas invasoras se pueden presentar diseminadas más que en forma localizada, y las pruebas antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con una infección activa. Se debe considerar el tratamiento empírico antifúngico adecuado al mismo tiempo que se realiza el diagnóstico, teniendo en cuenta tanto el riesgo de una infección fúngica grave como los riesgos de un tratamiento antifúngico.
En el caso de pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasoras, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, son endémicas, se deben evaluar detenidamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con Ixifi antes de iniciar dicho tratamiento.

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

Reactivación de la hepatitis B (VHB)
Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista del TNF, entre ellos infliximab, y que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos tuvieron desenlace mortal.
Los pacientes se deben hacer la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con Ixifi . 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 Ixifi se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante varios meses después de finalizado el tratamiento. No se dispone de datos suficientes sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB con tratamiento antiviral conjuntamente con antagonistas del TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir Ixifi e iniciar tratamiento antiviral eficaz con un tratamiento de soporte adecuado.

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

Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y anakinra
Se observaron infecciones graves y neutropenia en los ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF_{α}, etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con la combinación del tratamiento de etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF_{α}. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Ixifi y anakinra.

Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y abatacept
En los ensayos clínicos, la administración concomitante de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones, entre ellas infecciones graves, en comparación con

los antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la combinación de Ixifi y abatacept.

Administración concomitante con otros tratamientos biológicos

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

Cambio entre FAMEs biológicos

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

Vacunas

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

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

Vacunas de microorganismos vivos/agentes infecciosos terapéuticos

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

En lactantes expuestos al infliximab en el útero se ha notificado desenlace mortal, debido a la infección diseminada por Bacillus Calmette y Guérin (BCG), tras la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. Se recomienda un periodo de espera de al menos seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos al infliximab en el útero (ver sección 4.6).

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

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa del TNF_{α} que causa el tratamiento anti-TNF puede dar como resultado el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después

del tratamiento con Ixifi y es positivo para anticuerpos frente ADN de doble hélice, no se debe administrar un tratamiento posterior con Ixifi (ver sección 4.8).

Trastornos neurológicos

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

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 Ixifi en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con Ixifi fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Durante la poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un riesgo basal incrementado de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de larga evolución y de alta actividad, lo que complica la estimación del riesgo.

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

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

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

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

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

Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido Ixifi (ver sección 4.8). Se recomienda exámenes periódicos de piel, especialmente en pacientes con factores de riesgo de cáncer de piel.
Un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional, utilizando datos de registros de salud nacional suecos, encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamientos biológicos o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años. Se debe continuar el reconocimiento periódico en las mujeres tratadas con Ixifi , incluso en las mayores de 60 años.
Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo incrementado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado antecedentes previos de displasia o carcinoma de colon, se deben someter a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes del tratamiento y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales. Los datos actuales no indican que el tratamiento con infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon.
Como no se ha establecido la posibilidad de riesgo incrementado de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico tratados con Ixifi , el médico debe considerar detenidamente el riesgo y los beneficios de continuar el tratamiento de los pacientes de forma individualizada.

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

Reacciones hematológicas
Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que recibieron antagonistas del TNF, incluido Ixifi . Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas que indiquen discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, cardenales, hemorragia, palidez). Se debe considerar interrumpir el tratamiento con Ixifi en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Otros
La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con Ixifi en pacientes que se han sometido a intervenciones quirúrgicas, incluyendo artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se debe tener en cuenta la larga semivida de infliximab. El paciente que requiera tratamiento quirúrgico durante el tratamiento con Ixifi se debe controlar estrechamente en cuanto a infecciones, y se deben tomar las medidas adecuadas.
La falta de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica establecida, que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay evidencia que indique que infliximab empeore o provoque estenosis fibróticas.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada
La incidencia de infecciones graves en pacientes de más de 65 años tratados con Ixifi fue mayor que en aquellos pacientes menores de 65 años, algunos con un desenlace mortal. Se debe prestar especial atención

al riesgo de infección al tratar personas de edad avanzada (ver sección 4.8).

Población pediátrica

Infecciones

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

Vacunas

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

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

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

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

Contenido de sodio

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

4.5 Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

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

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

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

No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos y Ixifi . Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos al infliximab

en el útero durante al menos 6 meses después del nacimiento (ver sección 4.4).
No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y Ixifi (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 Ixifi .

Embarazo
La cifra moderada de embarazos 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 expuestas durante el embarazo al infliximab (con o sin inmunomoduladores/corticosteroides, 270 embarazos) en comparación con mujeres 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□, la administración de infliximab durante el embarazo puede afectar a la respuesta inmunológica normal en el recién nacido. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en ratones, que utiliza un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF_{α} del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad (ver sección 5.3).
La experiencia clínica disponible es limitada. Infliximab sólo se debe usar durante el embarazo si es claramente necesario.
Infliximab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de los lactantes hasta 6 meses tras el nacimiento. Tras la exposición al infliximab en el útero, los lactantes pueden tener un riesgo incrementado de infección, incluso infecciones diseminadas graves que pueden llegar a ser mortales. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) a los lactantes expuestos al infliximab en el útero durante al menos 6 meses tras el nacimiento (ver secciones 4.4 y 4.5). También se han notificado casos de agranulocitosis (ver sección 4.8).

Lactancia
Se desconoce si infliximab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Como las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar el pecho durante al menos 6 meses después del tratamiento con Ixifi .

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

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

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

4.8 Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos, la reacción adversa al medicamento (RAM) notificada más frecuente, fue la infección del tracto respiratorio superior, que se produjo en el 25,3% de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 16,5% de los pacientes control. Las RAM más graves asociadas con el uso de antagonistas del TNF notificadas con Ixifi son reactivación del VHB, ICC (insuficiencia cardiaca congestiva), infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardada), reacciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico/síndrome tipo lupus, trastornos desmielinizantes, trastornos hepatobiliares, linfomas, linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción tipo sarcoidosis, absceso intestinal o perianal (en la enfermedad de Crohn), y reacciones graves a la perfusión (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las RAM de acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos, así como las notificadas durante la experiencia poscomercialización, algunas de ellas con desenlace mortal. En el sistema de clasificación por órganos, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

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

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección vírica (por ejemplo influenza, infección por virus herpes).
Frecuentes:	Infecciones bacterianas (por ejemplo septicemia, celulitis, abscesos).
Poco frecuentes:	Tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo candidiasis, onicomicosis).
Raras:	Meningitis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasoras [neumocistiasis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis], e infecciones víricas [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B.
Frecuencia no conocida:	Infección posvacunal (después de la exposición al infliximab en el útero)*.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	
Raras:	Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino.

Frecuencia no conocida:	Linfoma hepatoesplénico de células T (principalmente en varones adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía.
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis.
Raras:	Agranulocitosis (incluyendo lactantes expuestos al infliximab en el útero), púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Síntomas respiratorios alérgicos.
Poco frecuentes:	Reacción anafiláctica, síndrome tipo lupus, enfermedad del suero o reacción tipo enfermedad del suero.
Raras:	Shock anafiláctico, vasculitis, reacción tipo sarcoidosis.
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Depresión, insomnio.
Poco frecuentes:	Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo.
Raras:	Apatía.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea.
Frecuentes:	Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia.
Poco frecuentes:	Crisis convulsivas, neuropatía.
Raras:	Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad tipo esclerosis múltiple y neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal).
Frecuencia no conocida:	Accidentes cerebrovasculares asociados temporalmente a la cercanía de la perfusión.
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Conjuntivitis.
Poco frecuentes:	Queratitis, edema periorbital, orzuelo.
Raras:	Endoftalmitis.
Frecuencia no conocida:	Pérdida visual transitoria producida durante o en las 2 horas de perfusión.
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Taquicardia, palpitación.
Poco frecuentes:	Insuficiencia cardiaca (nueva aparición o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia.
Raras:	Cianosis, derrame pericárdico.
Frecuencia no conocida:	Isquemia de miocardio/infarto de miocardio.
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, rubefacción.
Poco frecuentes:	Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma.
Raras:	Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasmo.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes:	Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis.

Frecuentes:	Infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis.
Poco frecuentes:	Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural.
Raras:	Enfermedad pulmonar intersticial (tal como enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis).
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Dolor abdominal, náuseas.
Frecuentes:	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento.
Poco frecuentes:	Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Función hepática anormal, transaminasas elevadas.
Poco frecuentes:	Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis.
Raras:	Hepatitis autoinmune, ictericia.
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, piel seca, dermatitis fúngica, eczema, alopecia.
Poco frecuentes:	Erupción ampollosa, seborrea, rosácea, papiloma de piel, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel.
Raras:	Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, furunculosis, dermatosis bullosa linear mediada por IgA (LABD), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacciones liquenoides.
Frecuencia no conocida:	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Artralgias, mialgia, dolor de espalda.
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Infección del tracto urinario.
Poco frecuentes:	Pielonefritis.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Vaginitis.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Reacción relacionada con la perfusión, dolor.
Frecuentes:	Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en la zona de inyección, escalofrío, edema.
Poco frecuentes:	Alteración de la cicatrización.
Raras:	Lesión granulomatosa.
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes:	Autoanticuerpos positivos.
Raras:	Factor del complemento anormal.

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

Descripción de algunas reacciones adversas al medicamento

Reacciones relacionadas con la perfusión

En los ensayos clínicos se definió una reacción relacionada con la perfusión como cualquier reacción

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

En un ensayo clínico en pacientes con artritis reumatoide (ASPIRE), las 3 primeras perfusiones fueron administradas durante 2 horas. Se permitió reducir la duración de las perfusiones posteriores a no menos de 40 minutos en pacientes que no experimentaron reacciones graves a la perfusión. En este ensayo, el sesenta y seis por ciento de los pacientes (686 de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 90 minutos o menos, y el 44% de los pacientes (454 de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 60 minutos o menos. De los pacientes tratados con infliximab que recibieron al menos una perfusión de duración reducida, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 15% de los pacientes y reacciones graves a la perfusión en el 0,4% de los pacientes.

En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Crohn (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 con infliximab en monoterapia.

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

Se han notificado casos de pérdida visual transitoria que se produjeron durante o en las 2 horas de perfusión de Ixifi . 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.

<u>Reacciones a la perfusión después de la readministración de</u> Ixifi

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

<u>Hipersensibilidad retardada</u>

En los ensayos clínicos, las reacciones de hipersensibilidad retardada han sido poco frecuentes y se han producido después de intervalos libres de Ixifi de menos de 1 año. En los ensayos de psoriasis, las reacciones de hipersensibilidad retardada se produjeron al principio del curso de tratamiento. Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgia con fiebre y/o erupción, y algunos pacientes experimentaron prurito, edema facial, de mano o de labio, disfagia, urticaria, dolor de garganta y cefalea.
No hay datos suficientes sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad retardada después de intervalos libres de Ixifi de más de 1 año, pero datos limitados de los ensayos clínicos indican un riesgo incrementado de hipersensibilidad retardada a medida que aumenta el intervalo libre de Ixifi (ver sección 4.4).
En un ensayo clínico de 1 año con perfusiones repetidas en pacientes con enfermedad de Crohn (ensayo ACCENT I), la incidencia de reacciones de tipo enfermedad del suero fue del 2,4%.

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

Infecciones
En pacientes tratados con Ixifi se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasoras, víricas, y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace mortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad > 5% son neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis (ver sección 4.4).
En los ensayos clínicos, el 36% de los pacientes tratados con infliximab fueron tratados por infecciones en comparación con el 25% de los pacientes tratados con placebo.
En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves, incluida neumonía, fue mayor en pacientes tratados con infliximab más metotrexato en comparación con metotrexato sólo, especialmente a dosis de 6 mg/kg o superiores (ver sección 4.4).
En las notificaciones espontáneas poscomercialización, las infecciones son las reacciones adversas graves más frecuentes. Algunos de los casos han tenido un desenlace mortal. Casi el 50% de las muertes notificadas se han asociado con infección. Se han notificado casos de tuberculosis, algunas veces mortales,

como tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar (ver sección 4.4).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos clínicos con infliximab en los que se trataron 5.780 pacientes, que representan 5.494 pacientes año, se detectaron 5 casos de linfomas y 26 neoplasias no linfoma, en comparación con ningún linfoma y 1 neoplasia no linfoma, detectados entre los 1.600 pacientes tratados con placebo, que representan 941 pacientes año.

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

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

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

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

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

Insuficiencia cardiaca

En un ensayo en Fase II para evaluar Ixifi en la ICC, se observó en pacientes tratados con Ixifi una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (es decir, dos veces la dosis máxima aprobada). En este ensayo 150 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda ≤ 35%) fueron tratados con 3 perfusiones de Ixifi 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con Ixifi (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 Ixifi ha habido notificaciones poscomercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, con y sin factores precipitantes identificables. También ha habido notificaciones poscomercialización de insuficiencia cardiaca de nueva aparición, incluso insuficiencia cardiaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Alguno de estos pacientes era menor de 50 años.

Trastornos hepatobiliares

En los ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de la ALT y AST en pacientes que recibieron Ixifi , sin progresión a daño hepático grave. Se han observado elevaciones de la ALT ≥ 5 x Límite Superior de la Normalidad (LSN) (ver tabla 2). Se observaron elevaciones de las aminotransferasas (ALT más frecuentes que AST) en mayor porcentaje en pacientes que recibieron Ixifi que en los controles, tanto cuando se administró Ixifi en monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las alteraciones de las aminotransferasas

fueron pasajeras; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentó elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de la ALT y AST fueron asintomáticos, y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron, tanto ya fuera con una continuación o interrupción de Ixifi , como modificando el tratamiento concomitante.
Durante la farmacovigilancia, se han notificado casos de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron Ixifi (ver sección 4.4).

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

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

1 Los pacientes placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes con infliximab recibieron tanto infliximab 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 infliximab al inicio del ensayo y recibieron placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron aleatorizados en el grupo de mantenimiento de placebo y después pasaron a infliximab, se incluyeron en el grupo de infliximab en el análisis de la 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 infliximab con placebo.
3 Número de pacientes evaluados para la ALT.
4 La mediana del seguimiento está basada en los pacientes tratados.

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

Población pediátrica
Pacientes con artritis reumatoide juvenil
Se estudió Ixifi 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 infliximab como pauta posológica de inducción de 3 dosis (semanas 0, 2, 6 o semanas 14, 16, 20 respectivamente) seguido de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas, en combinación con metotrexato.

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

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

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

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

Reacciones relacionadas con la perfusión
En REACH, el 17,5% de los pacientes aleatorizados experimentaron 1 o más reacciones a la perfusión. No se produjeron reacciones graves a la perfusión, y 2 pacientes en REACH presentaron reacciones anafilácticas no graves.

Inmunogenicidad
Se detectaron anticuerpos frente al 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 de cada 8 semanas y en 4 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. Las infecciones notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección grave notificada más frecuentemente fue el absceso. Se notificaron tres casos de neumonía (1 grave) y 2 casos de herpes zóster (ninguno grave).

Pacientes pediátricos con colitis ulcerosa
En general, las reacciones adversas notificadas en los ensayos de colitis ulcerosa en pediatría (C0168T72) y en los ensayos de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2) fueron normalmente coherentes. 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 posológica de administración de cada 12 semanas frente a la pauta posológica de administración de cada 8 semanas.

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

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

Infecciones
Se notificaron infecciones en 31 (51,7%) de 60 pacientes tratados en C0168T72 y 22 (36,7%) requirieron tratamiento antimicrobiano oral o parenteral. El porcentaje de pacientes con infecciones en C0168T72 fue similar a la del ensayo de la enfermedad de Crohn en pediatría (REACH), pero mayor que el porcentaje en los ensayos de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2). La incidencia general de infecciones en C0168T72 fue de 13/22 (59%) en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas y de 14/23 (60,9%) en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. Las infecciones del sistema respiratorio notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior (7/60 [12%]) y faringitis (5/60 [8%]). Se notificaron infecciones graves en el 12% (7/60) de todos los pacientes tratados. En este ensayo, hubo más pacientes en el grupo de edad de 12 a 17 años que en el grupo de edad de 6 a 11 años (45/60 [75,0%]) frente a 15/60 [25,0%]). Siendo el número de pacientes en cada subgrupo demasiado pequeño para sacar cualquier conclusión definitiva sobre el efecto de la edad en los acontecimientos de seguridad, hubo un porcentaje mayor de pacientes con reacciones adversas graves e interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo de edad menor que en el grupo de edad mayor. Mientras que el porcentaje de pacientes con infecciones fue también mayor en el grupo de edad menor, en el caso de infecciones graves, los porcentajes fueron similares en los dos grupos de edad. En general, los porcentajes de reacciones adversas y reacciones a la perfusión fueron similares entre los grupos de edad de 6 a 11 y de 12 a 17 años.

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

Otra información sobre poblaciones especiales
Personas de edad avanzada
En los ensayos clínicos de artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves fue mayor en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab y metotrexato (11,3%) que en aquellos menores de 65 años

(4,6%). En los pacientes tratados con metotrexato sólo, la incidencia de infecciones graves fue del 5,2% en pacientes mayores de 65 años en comparación al 2,7% en pacientes menores de 65 años (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Biosimilitud

En el programa de desarrollo de biosimilitud se estableció que Ixifi es biosimilar a Remicade. El programa clínico incluyó un ensayo farmacocinético (PK) comparativo de tres grupos de dosis única en voluntarios sanos y un ensayo comparativo y multinacional de seguridad y eficacia, controlado por principio activo, doble ciego, aleatorizado sobre una indicación para la cual Remicade tiene licencia. Los resultados de seguridad para los dos estudios no revelaron diferencias de importancia clínica entre Ixifi y Remicade. La seguridad luego de la transición de Remicade a Ixifi fue similar a la seguridad con un tratamiento continuo con Ixifi o Remicade.

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: Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF-α)
Código de clasificación anatómica, terapéutica y química de medicamentos (ATC): L04AB02

Mecanismo de Acción

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de 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 ratones transgénicos que desarrollan poliartritis como resultado de la expresión constitutiva del TNF_{α} humano y cuando se administra después del inicio de la enfermedad, esto permitió curar las articulaciones erosionadas. *In vivo*, infliximab forma rápidamente complejos estables con el TNF_{α} humano, un proceso que es paralelo a la pérdida de bioactividad del TNF_{α}.

Se han encontrado concentraciones elevadas de TNF_{α} en las articulaciones de pacientes con artritis reumatoide y tienen correlación con actividad de la enfermedad elevada. En artritis reumatoide, el tratamiento con infliximab redujo la infiltración de células inflamatorias en las áreas inflamadas de la articulación, así como la expresión de las moléculas que median la adhesión celular, quimioatracción y degradación tisular. Después del tratamiento con infliximab, los pacientes mostraron una disminución de los niveles de interleuquina 6 (IL-6) sérica y proteína C reactiva (PCR), y un aumento de los niveles de hemoglobina en los pacientes con artritis reumatoide que tenían previamente niveles bajos de

hemoglobina, en comparación con el valor basal. Los linfocitos de sangre periférica tampoco mostraron una disminución importante en número o en las respuestas proliferativas a la estimulación mitogénica *in vitro* en comparación con las células de pacientes no tratados. En pacientes con psoriasis, el tratamiento con infliximab produjo una disminución de la inflamación epidérmica y una normalización de la diferenciación de los queratinocitos en las placas psoriásicas. En artritis psoriásica, el tratamiento a corto plazo con Ixifi redujo el número de células T y vasos sanguíneos en la sinovia y en la piel psoriásica.
La evaluación histológica de biopsias de colon, obtenidas antes y 4 semanas después de la administración de infliximab, reveló una reducción sustancial del TNF_{α} detectable. El tratamiento con infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn también se asoció con una reducción sustancial de la PCR, marcador inflamatorio sérico normalmente elevado. Los recuentos de leucocitos periféricos totales se vieron mínimamente afectados en pacientes tratados con infliximab, aunque los cambios en los linfocitos, monocitos y neutrófilos reflejaban cambios hacia intervalos normales. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de los pacientes tratados con infliximab no mostraban disminución de su capacidad de respuesta proliferativa a estímulos en comparación con pacientes no tratados, y no se observaron cambios sustanciales en la producción de citoquina por PBMC estimuladas después del tratamiento con infliximab. El análisis de células mononucleares de la lámina propia, obtenidas por biopsia de la mucosa intestinal, mostró que el tratamiento con infliximab causó una reducción en el número de células capaces de expresar TNF_{α} e interferón γ. Otros estudios histológicos proporcionaron evidencia de que el tratamiento con infliximab reduce la infiltración de células inflamatorias en las áreas afectadas del intestino, así como la presencia de marcadores de inflamación en estos lugares. Los estudios endoscópicos de la mucosa intestinal han demostrado evidencia de remisión endoscópica en pacientes tratados con infliximab.

Biosimilitud[13]
En el Estudio B5371002, se evaluó la PCR de alta sensibilidad en suero como el marcador biológico PD y un componente del ACR (American College of Rheumatology) y evaluaciones de puntaje de actividad de la enfermedad (DAS). En concordancia con hallazgos anteriores para inhibidores de TNFα, las concentraciones medias de PCR de alta sensibilidad en suero disminuyeron de forma aguda en respuesta a los tratamientos de Ixifi y Remicade UE, y se mantuvieron suprimidos hasta la semana 30. En la población con intención de tratar (ITT), los cambios medios desde el periodo inicial (desviación estándar) en la PCR de alta sensibilidad fueron –12,2 mg/L (25,7) y –12,4 mg/L (30,0) en la semana 30 para los tratamientos de Ixifi y Remicade UE, respectivamente, y fueron similares entre los grupos de tratamiento con el paso del tiempo.

Eficacia clínica y seguridad
Artritis reumatoide en adultos
La eficacia de infliximab se evaluó en dos ensayos clínicos pivotales multicéntricos, aleatorizados, doble ciego: ATTRACT y ASPIRE. En ambos ensayos se permitió el uso concomitante de dosis estables de ácido fólico, corticosteroides orales (≤ 10 mg/día) y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
Las variables principales 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 articular estructural y la mejoría de la función física. La reducción de los signos y síntomas se definió como una mejoría de al menos un 20% (ACR20) tanto en el recuento de articulaciones adoloridas e hinchadas, y 3 de los 5 criterios siguientes: (1) evaluación global por el investigador, (2) evaluación global por el paciente, (3) medida funcional/discapacidad, (4) escala visual analógica del dolor y (5) velocidad de sedimentación eritrocitaria o proteína C reactiva. ACR-N utiliza el mismo criterio que

el ACR20, calculado tomando el porcentaje más bajo de mejoría en el recuento de articulaciones hinchadas, recuento de articulaciones adoloridas, y la mediana de los 5 componentes restantes de la respuesta ACR. El daño articular estructural (erosiones y estrechamiento del espacio articular) se midió tanto en las manos como en los pies por la evolución desde el inicio del tratamiento mediante el índice total de Sharp modificado por van der Heijde (0-440). El Cuestionario de Capacidad Funcional (HAQ; escala 0-3) se utilizó para medir el promedio de los cambios en la función física de los pacientes desde el inicio del tratamiento a lo largo del tiempo.

El ensayo ATTRACT evaluó las respuestas a las 30, 54 y 102 semanas en un ensayo controlado con placebo en 428 pacientes con artritis reumatoide activa a pesar del tratamiento con metotrexato. Aproximadamente el 50% de los pacientes se encontraba en la clase funcional III. Los pacientes recibieron placebo, 3 mg/kg o 10 mg/kg de infliximab a las semanas 0, 2 y 6, y después cada 4 u 8 semanas. Todos los pacientes recibieron dosis estables de metotrexato (mediana de 15 mg/semana) durante 6 meses antes de la inclusión y se mantuvieron en dosis estables durante todo el ensayo. En la Tabla 3 se muestran los resultados a las 54 semanas (ACR20, índice total de Sharp modificado por van der Heijde y HAQ). Se observaron tasas de respuesta clínica superiores (ACR50 y ACR70) en todos los grupos de infliximab a las 30 y 54 semanas en comparación con metotrexato solo.

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

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

Tabla 3

Efectos sobre ACR20, Daño Articular Estructural y Función Física a las 54 semanas, ATTRACT

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

a control = Pacientes con artritis reumatoide activa a pesar del tratamiento con dosis estables de metotrexato durante 6 meses antes de la inclusión, que permanecieron a dosis estables durante todo el ensayo. Se permitió el uso concomitante de dosis estables de corticosteroides orales (≤ 10 mg/día) y/o AINEs, 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 AINEs.
c $p < 0,001$, para cada grupo de tratamiento con infliximab frente al control.
d valores mayores indican mayor daño articular.
e HAQ = Cuestionario de Capacidad Funcional; valores mayores indican menor discapacidad.

El ensayo ASPIRE evaluó respuestas a las 54 semanas en 1.004 pacientes no tratados con metotrexato con artritis reumatoide activa precoz (≤ 3 años de duración de la enfermedad, mediana de 0,6 años) (mediana del recuento de articulaciones hinchadas y adoloridas 19 y 31, respectivamente). Todos los pacientes recibieron metotrexato (optimizado a 20 mg/semana en la semana 8) y placebo o infliximab 3 mg/kg o 6 mg/kg a las semanas 0, 2 y 6 y después cada 8 semanas. Los resultados a la semana 54 se muestran en la Tabla 4.
Después de 54 semanas de tratamiento, ambas dosis de infliximab + metotrexato tuvieron como resultado estadísticamente significativo una mayor mejoría de los signos y síntomas en comparación con metotrexato solo, medido por el porcentaje de pacientes que alcanzaron respuestas ACR20, 50 y 70.
En el 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 Articular Estructural y Función Física a las 54 semanas, ASPIRE

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

a p < 0,001, para cada grupo de tratamiento con infliximab frente al control.
b valores mayores indican mayor daño articular.
c HAQ = Cuestionario de Capacidad Funcional; valores mayores indican menor discapacidad.
d p = 0,030 y < 0,001 para los grupos de tratamiento de 3 mg/kg y 6 mg/kg respectivamente frente a placebo + MTX.

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

Enfermedad de Crohn en adultos

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

La eficacia de un tratamiento de dosis única con infliximab se evaluó en 108 pacientes con enfermedad de Crohn activa (Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) ≥ 220 ≤ 400), en un ensayo dosis-respuesta, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. De estos 108 pacientes, 27 se trataron con la dosis recomendada de infliximab de 5 mg/kg. Todos los pacientes habían experimentado una respuesta inadecuada a tratamientos convencionales anteriores. Se permitió el uso simultáneo de dosis estables de tratamientos convencionales, y el 92% de los pacientes continuó recibiendo estos tratamientos. La variable principal fue el porcentaje de pacientes que experimentaron una respuesta clínica, definida como una disminución del CDAI en ≥ 70 puntos desde el inicio a la evaluación a la semana 4, sin precisar un aumento en el uso de medicamentos o tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn. Los pacientes que respondieron a la semana 4 fueron seguidos hasta la semana 12. Las variables secundarias incluían el porcentaje de pacientes en remisión clínica a la semana 4 (CDAI < 150) y la respuesta clínica a lo largo del tiempo.

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

semanas. En la última observación a las 12 semanas, 13/27 (48%) de los pacientes tratados con infliximab seguía todavía respondiendo.

Tratamiento de mantenimiento en la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en adultos La eficacia de perfusiones repetidas con infliximab se estudió en un ensayo clínico de 1 año (ACCENT I).
Un total de 573 pacientes con enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave (CDAI ≥ 220 ≤ 400), recibieron una única perfusión de 5 mg/kg a la semana 0. Se consideró que 178 de los 580 pacientes incluidos (30,7%) presentaban enfermedad grave (CDAI > 300 y corticosteroides y/o inmunosupresores concomitantes) los cuales corresponden a la población definida en la indicación (ver sección 4.1). A la semana 2, se evaluó la respuesta clínica de todos los pacientes y se aleatorizaron en uno de los 3 grupos de tratamiento; un grupo de mantenimiento con placebo, grupo de mantenimiento con 5 mg/kg y grupo de mantenimiento con 10 mg/kg. Los 3 grupos recibieron perfusiones repetidas en la semana 2, 6 y cada 8 semanas a partir de entonces.
De los 573 pacientes aleatorizados, 335 (58%) alcanzaron respuesta clínica en la semana 2. A estos pacientes se les clasificó como respondedores a la semana 2 y se incluyeron en el análisis principal (ver Tabla 5). Entre los pacientes clasificados como no respondedores a la semana 2, el 32% (26/81) en el grupo de mantenimiento con placebo y el 42% (68/163) en el grupo de infliximab alcanzó respuesta clínica en la semana 6. A partir de entonces no hubo diferencia entre los grupos, en el número de respondedores tardíos.
Las variables co-principales fueron el porcentaje de pacientes en remisión clínica (CDAI < 150) a la semana 30 y el tiempo hasta la pérdida de respuesta hasta la semana 54. Después de la semana 6 se permitió la disminución de corticosteroides.

Tabla 5
Efectos sobre la tasa de respuesta y remisión, datos de ACCENT I (respondedores a la semana 2)

	ACCENT I (respondedores a la semana 2) % de pacientes		
	Mantenimiento con placebo (n = 110)	Mantenimiento con infliximab 5 mg/kg (n = 113) (valor p)	Mantenimiento con infliximab 10 mg/kg (n = 112) (valor p)
Mediana del tiempo hasta la pérdida de respuesta hasta la semana 54	19 semanas	38 semanas (0,002)	> 54 semanas (< 0,001)
Semana 30			
Respuesta Clínica [a]	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Remisión Clínica	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remisión sin esteroides	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
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, y sin recibir corticosteroides en los 3 meses previos a la semana 54 entre los pacientes que estaban recibiendo corticosteroides en la evaluación basal.

A partir de la semana 14, a los pacientes que habían respondido al tratamiento, pero que posteriormente habían perdido beneficio clínico, se les permitió pasar a una dosis de infliximab 5 mg/kg superior a la dosis para la que se les había aleatorizado al principio. El ochenta y nueve por ciento (50/56) de los pacientes que perdieron respuesta clínica con el tratamiento de mantenimiento con 5 mg/kg de infliximab después de la semana 14 respondieron al tratamiento con 10 mg/kg de infliximab.
Se observaron mejorías en las medidas de la calidad de vida, una reducción en las hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad y en el uso de corticosteroides en los grupos de mantenimiento con infliximab en comparación con el grupo de mantenimiento con placebo a las semanas 30 y 54.
Infliximab con o sin AZA se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, con comparador activo (SONIC) de 508 pacientes adultos con enfermedad de Crohn de moderada a grave (CDAI ≥ 220≤ 450) que no se habían tratado previamente ni con biológicos ni con inmunosupresores y que tenían una mediana de duración de la enfermedad de 2,3 años. Al inicio del ensayo el 27,4% de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides sistémicos, el 14,2% de los pacientes estaban recibiendo budesonida, y el 54,3% de los pacientes estaban recibiendo compuestos 5-ASA. Se aleatorizaron los pacientes para recibir AZA en monoterapia, infliximab en monoterapia o tratamiento combinado infliximab más AZA. Infliximab se administró a dosis de 5 mg/kg a las semanas 0, 2, 6, y posteriormente cada 8 semanas. AZA se administró a una dosis de 2,5 mg/kg al día.
La variable principal del ensayo fue la remisión clínica sin corticosteroides a la semana 26, definida como pacientes en remisión clínica (CDAI < 150) quienes durante al menos en 3 semanas no habían tomado corticosteroides sistémicos orales (prednisona o equivalente) o budesonida a dosis > 6 mg/día. Ver resultados en tabla 6.
El porcentaje de pacientes con curación de la mucosa a la semana 26 fue significativamente superior en los grupos de combinación de infliximab más AZA (43,9%, p < 0,001) e infliximab en monoterapia (30,1%, p = 0,023) en comparación con el grupo de AZA en monoterapia (16,5%).

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

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

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

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

Tratamiento de inducción en la enfermedad de Crohn activa fistulizante
La eficacia se evaluó en un ensayo aleatorio, doble ciego y controlado con placebo en 94 pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante, con 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 tratamiento antibiótico o inmunosupresor.

Se permitió el uso concomitante de dosis estables de tratamientos convencionales, y el 83% de los pacientes continuó recibiendo al menos uno de estos tratamientos. Los pacientes recibieron tres dosis, ya fuera de placebo o de infliximab, a las semanas 0, 2 y 6. Se hizo seguimiento a los pacientes durante 26 semanas. La variable principal fue el porcentaje de pacientes que experimentaban una respuesta clínica, definida como una reducción ≥ 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 dosis de 5 mg/kg alcanzó una respuesta clínica, frente al 26% (8/31) de los pacientes tratados con placebo (p = 0,002). La mediana del tiempo de aparición de la respuesta en el grupo tratado con infliximab fue de 2 semanas. La mediana de la duración de la respuesta fue de 12 semanas. Además, el 55% de los pacientes tratados con infliximab consiguió el cierre de todas las fístulas, en comparación con el 13% de los pacientes tratados con placebo (p = 0,001).

Tratamiento de mantenimiento en la enfermedad de Crohn activa fistulizante
Se estudió la eficacia de perfusiones repetidas de infliximab en un ensayo clínico de 1 año en pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante (ACCENT II). Un total de 306 pacientes recibieron 3 dosis de 5 mg/kg de infliximab a la semana 0, 2 y 6. En la evaluación basal, el 87% de los pacientes presentaba fístulas perianales, el 14% fístulas abdominales, el 9% fístulas rectovaginales. La mediana de la puntuación de CDAI fue de 180. A la semana 14, se evaluó la respuesta clínica de 282 pacientes y se aleatorizaron para recibir, ya fuera placebo o 5 mg/kg de infliximab, cada 8 semanas hasta la semana 46. Se analizaron a los respondedores a la semana 14 (195/282) para evaluar la variable principal, que era el tiempo desde la aleatorización hasta la pérdida de respuesta (ver Tabla 7). Después de la semana 6 se permitió la disminución de corticosteroides.

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

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

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

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

infección del tracto urinario o al número de fístulas de nueva aparición durante el tratamiento.
El tratamiento de mantenimiento con infliximab cada 8 semanas redujo significativamente las hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad y los tratamientos quirúrgicos en comparación con el placebo. Además, se observó una reducción en el uso de corticosteroides y mejorías en la calidad de vida.

Colitis ulcerosa en adultos
La seguridad y la eficacia de Ixifi 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 tratamientos convencionales [corticosteroides orales, aminosalicilatos e/o inmunomoduladores (6-MP, AZA)]. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos orales, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores. En ambos ensayos, los pacientes se aleatorizaron para recibir ya fuera placebo, 5 mg/kg de Ixifi o 10 mg/kg de Ixifi a las semanas 0, 2, 6, 14 y 22, y en ACT 1 a las semanas 30, 38 y 46. Se permitió la disminución de corticosteroides después de la semana 8.

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

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

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

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

los corticosteroides mientras permanecía en remisión clínica en comparación con el grupo de tratamiento con placebo, tanto a la semana 30 (22,3% frente a 7,2%, p < 0,001, datos combinados de ACT 1 y ACT 2) como a 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 el inicio hasta las 54 semanas, demostraron con el tratamiento con infliximab una reducción de las hospitalizaciones y de las intervenciones quirúrgicas relacionadas con colitis ulcerosa. El número de hospitalizaciones relacionadas con colitis ulcerosa fue significativamente inferior en los grupos de tratamiento de 5 y 10 mg/kg de infliximab que en el grupo placebo (media del número de hospitalizaciones por 100 pacientes-años: 21 y 19 frente a 40 en el grupo placebo; p = 0,019 y p = 0,007, respectivamente). El número de intervenciones quirúrgicas relacionadas con colitis ulcerosa fue también inferior en los grupos de tratamiento de 5 y 10 mg/kg de infliximab que en el grupo placebo (media del número de intervenciones quirúrgicas por 100 pacientes-años: 22 y 19 frente a 34; p = 0,145 y p = 0,022, respectivamente).
El porcentaje de pacientes a los que se les practicó colectomía en cualquier momento dentro de las 54 semanas, después de la primera perfusión de la medicación, se recopiló y se combinó para los ensayos ACT 1 y ACT 2 y sus extensiones. El número de pacientes a los que se les practicó colectomía fue inferior en el grupo de 5 mg/kg de infliximab (28/242 u 11,6% [N.S.]) y en el grupo de 10 mg/kg de infliximab (18/242 o 7,4% [p = 0,011]) que en el grupo placebo (36/244; 14,8%).
La reducción de la incidencia de colectomía también se evaluó en otro ensayo aleatorizado, doble ciego (C0168Y06) en pacientes hospitalizados (n = 45) con colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, que no habían mostrado respuesta a los corticosteroides intravenosos y que por lo tanto presentaban mayor riesgo de colectomía. Se practicaron significativamente menos colectomías dentro de los 3 meses de la perfusión en los pacientes del ensayo que recibieron una dosis única de 5 mg/kg de infliximab en comparación con los pacientes que recibieron placebo (29,2% frente a 66,7% respectivamente, p = 0,017).
En 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, ya fuera 5 mg/kg de infliximab o placebo, a las semanas 0, 2, 6 (35 pacientes en cada grupo). A la semana 12, los pacientes con placebo cambiaron al infliximab 5 mg/kg cada 6 semanas hasta la semana 54.
Después del primer año del ensayo, 53 pacientes continuaron en una extensión de tipo abierto hasta la semana 102.
En el segundo ensayo clínico (ASSERT), 279 pacientes se aleatorizaron para recibir, ya fuera placebo (Grupo 1, n = 78) o 5 mg/kg de infliximab (Grupo 2, n = 201), a las 0, 2 y 6 semanas y cada 6 semanas hasta la semana 24. Posteriormente, todos los pacientes continuaron con infliximab cada 6 semanas hasta la semana 96. El Grupo 1 recibió 5 mg/kg de infliximab. En el grupo 2, a partir de la perfusión de la semana 36, los pacientes que tenían un BASDAI ≥ 3 en 2 visitas consecutivas, recibieron 7,5 mg/kg de infliximab cada 6 semanas hasta la semana 96.
En ASSERT, se observó mejoría en los signos y síntomas ya en la semana 2. A la semana 24, el número de respondedores con evaluación de espondilitis anquilosante (ASAS) 20 fue 15/78 (19%) en el grupo placebo, y 123/201 (61%) en el grupo de 5 mg/kg de infliximab (p < 0,001). 95 pacientes del grupo 2

continuaron con 5 mg/kg cada 6 semanas. A las 102 semanas todavía estaban en tratamiento con infliximab 80 pacientes, y entre ellos, 71 (89%) eran respondedores con ASAS 20.
En P01522, también se observó mejoría en los signos y síntomas en la semana 2. A la semana 12, el número de respondedores con BASDAI 50 fue 3/35 (9%) en el grupo placebo, y 20/35 (57%) en el grupo de 5 mg/kg ($p < 0,01$). 53 pacientes continuaron con 5 mg/kg cada 6 semanas. A las 102 semanas, 49 pacientes todavía estaban en tratamiento con infliximab, y entre ellos, 30 (61%) eran respondedores con BASDAI 50.
En ambos ensayos, también mejoraron significativamente la función física y la calidad de vida medida con Índice Funcional de la Enfermedad Espondilitis Anquilosante de Bath (BASFI) y la puntuación del componente físico del cuestionario SF-36.

Artritis psoriásica en adultos
La eficacia y seguridad se evaluó en dos ensayos multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con artritis psoriásica activa.
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, ya fuera 5 mg/kg de infliximab o placebo, a las semanas 0, 2, 6 y 14 (52 pacientes en cada grupo). Al iniciar la semana 16, los pacientes con placebo cambiaron al infliximab y todos los pacientes posteriormente recibieron 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas hasta la semana 46. Después el primer año del ensayo, 78 pacientes continuaron hasta la semana 98 en una ampliación del estudio de diseño abierto.
En el segundo ensayo clínico (IMPACT 2), se estudió la eficacia y seguridad de infliximab en 200 pacientes con artritis psoriásica activa (≥ 5 articulaciones hinchadas y ≥ 5 articulaciones adoloridas). El cuarenta y seis por ciento de los pacientes continuaron con dosis estables de metotrexato (≤ 25 mg/semana). Durante la fase doble ciego de 24 semanas, los pacientes recibieron, ya fuera 5 mg/kg de infliximab o placebo, a las semanas 0, 2, 6, 14 y 22 (100 pacientes en cada grupo). A la semana 16, cambiaron a una dosis de inducción con infliximab (rescate precoz) 47 pacientes en tratamiento con placebo con < 10% de mejoría en el recuento de articulaciones hinchadas y adoloridas desde el inicio. A la semana 24, todos los pacientes tratados con placebo pasaron a dosis de inducción con infliximab. La administración continuó en todos los pacientes hasta la semana 46.
A continuación, en la Tabla 9, se presentan los resultados de eficacia principales para IMPACT e IMPACT 2:

Tabla 9
Efectos sobre ACR y en el 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 en el PASI (% de pacientes)[b]						
N				87	83	82
Respuesta en el PASI 75**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

* Análisis ITT donde los pacientes en los que faltaban datos se incluyeron como que no presentaron respuesta.
a Los datos a la semana 98 para IMPACT incluyen pacientes combinados que recibieron placebo y pasaron al infliximab, y pacientes con infliximab que se incluyeron en la ampliación del estudio de diseño abierto.
b De acuerdo a los pacientes con un PASI ≥ 2,5 en la evaluación basal para IMPACT, y pacientes con ≥ 3% del BSA con piel psoriásica en la evaluación basal en IMPACT 2.
** Respuesta en el PASI 75 para IMPACT no se incluye por ser N pequeño; p < 0,001 para infliximab frente a placebo a 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 o sin el uso concomitante de metotrexato. Se observaron disminuciones en los parámetros de actividad periférica característicos de la artritis psoriásica (como número de articulaciones hinchadas, número de articulaciones dolorosas/adoloridas, dactilitis y presencia de entesopatía) en los pacientes tratados con infliximab.
En 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 a la semana 24, medida por el cambio en el índice modificado total Van der Heijde-Sharp (vdH-S) desde la evaluación basal (la media del índice ± desviación estándar fue 0,82 ± 2,62 en el grupo con placebo en comparación con -0,70 ± 2,53 en el grupo con infliximab; p < 0,001). En el grupo con infliximab, la media del cambio en el índice modificado total vdH-S permaneció por debajo de 0 a la semana 54.
Los pacientes tratados con infliximab demostraron mejoría significativa en la función física evaluada por el HAQ. En IMPACT 2 también se demostraron mejorías significativas en la calidad de vida relacionada con la salud, medida por las puntuaciones del componente físico y mental, SF-36.

Psoriasis en adultos
La eficacia de infliximab se evaluó en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados y doble ciego: SPIRIT y EXPRESS. Los pacientes en ambos ensayos tenían psoriasis en placas (Área de Superficie Corporal [BSA] ≥ 10% y la puntuación en el Índice de Gravedad y Área de la Psoriasis [PASI] ≥ 12). La variable principal en ambos ensayos fue el porcentaje de pacientes que alcanzó una mejoría en el PASI ≥ 75% desde el inicio hasta la semana 10.
SPIRIT evaluó la eficacia del tratamiento de inducción con infliximab en 249 pacientes con psoriasis en placas que habían recibido previamente PUVA o tratamiento sistémico. Los pacientes recibieron perfusiones, ya fuera de 3 o 5 mg/kg de infliximab o de placebo, a las semanas 0, 2 y 6. Los pacientescon una puntuación PGA (Physician's Global Assessment = Evaluación Global del Médico) ≥ 3 se pudieron elegir para recibir otra perfusión del mismo tratamiento a la semana 26.
En SPIRIT, el porcentaje de pacientes que alcanzó un PASI 75 a la semana 10 fue del 71,7% en el grupo de 3 mg/kg de infliximab, del 87,9% en el grupo de 5 mg/kg de infliximab, y del 5,9% en el grupo placebo (p < 0,001). A la semana 26, veinte semanas después de la última dosis de inducción, el 30% de los pacientes en el grupo de 5 mg/kg y el 13,8% de los pacientes en el grupo de 3 mg/kg presentaron respuesta con un PASI 75. Entre las semanas 6 y 26, los síntomas de psoriasis regresaron gradualmente, con una mediana del tiempo hasta la recaída de la enfermedad de > 20 semanas. No se observó rebote.
EXPRESS evaluó la eficacia del tratamiento de inducción y de mantenimiento de infliximab en 378

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

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

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

a $p < 0,001$, para cada grupo de tratamiento con infliximab frente al control.
b n = 292.
c El análisis se basó en pacientes con psoriasis de las uñas en la visita basal (81,8% de los pacientes). Las puntuaciones medias en el NAPSI al inicio fueron 4,6 y 4,3 en el grupo de infliximab y de placebo.

Se demostraron mejorías significativas respecto a la visita basal en DLQI ($p < 0,001$) y en las puntuaciones

del componente físico y mental del cuestionario SF-36 ($p < 0,001$ para la comparación de cada componente).

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn en pediatría (6 a 17 años)

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

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

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

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

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

Colitis ulcerosa en pediatría (6 a 17 años)

La seguridad y eficacia de infliximab se evaluaron en un ensayo clínico (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 tratamientos convencionales. Al inicio del ensayo el 53% de los pacientes recibieron tratamiento inmunomodulador (6-MP, AZA y/o MTX) y el 62% de los pacientes recibieron corticosteroides. Se permitió la interrupción de los inmunomoduladores y la disminución de los corticosteroides después de la semana 0.

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

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

de la Colitis Ulcerosa Pediátrica (PUCAI).
A la semana 54, el porcentaje de pacientes en remisión clínica medida por la puntuación de PUCAI fue del 38% (8/21) en el grupo de mantenimiento de cada 8 semanas y del 18% (4/22) en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. Para pacientes que recibieron corticosteroides al inicio, el porcentaje de pacientes en remisión y no recibiendo corticosteroides a la semana 54 fue del 38,5% (5/13) para el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas y del 0% (0/13) para el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas.
En este ensayo, hubo más pacientes en el grupo de edad entre 12 y 17 años que en el grupo de edad entre 6 y 11 años (45/60 frente a 15/60). Siendo el número de pacientes en cada subgrupo demasiado pequeño como para sacar conclusiones definitivas sobre el efecto de la edad, hubo un mayor número de pacientes en el grupo de edad menor que aumentaron la dosis o interrumpieron el tratamiento debido a una eficacia inadecuada.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas
Las perfusiones intravenosas únicas de 1, 3, 5, 10 o 20 mg/kg de infliximab produjeron aumentos proporcionales a la dosis en la concentración sérica máxima (C_{max}) y en el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC). El volumen de distribución en estado de equilibrio (mediana del V_d de 3,0 a 4,1 litros) no fue dependiente de la dosis administrada e indicaba que infliximab se distribuye predominantemente dentro del compartimento vascular. No se observó dependencia del tiempo de la farmacocinética. Las vías de eliminación de infliximab no se han caracterizado. No se detectó infliximab inalterado en la orina. No se observaron diferencias importantes relacionadas con la edad o el peso en el aclaramiento o volumen de distribución en pacientes con artritis reumatoide. No se ha estudiado la farmacocinética de infliximab en pacientes de edad avanzada. No se han realizado ensayos en pacientes con enfermedad hepática o renal.
A las dosis únicas de 3, 5 o 10 mg/kg, los valores medianos de C_{max} fueron de 77, 118 y 277 microgramos/ml, respectivamente. La mediana de la vida media de eliminación a estos intervalos de dosis osciló entre 8 y 9,5 días. En la mayoría de los pacientes, infliximab se pudo detectar en el suero durante al menos 8 semanas después de la dosis única recomendada de 5 mg/kg para la enfermedad de Crohn y de 3 mg/kg cada 8 semanas para la artritis reumatoide como dosis de mantenimiento.
La administración repetida de infliximab (5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas en la enfermedad de Crohn fistulizante, 3 o 10 mg/kg cada 4 u 8 semanas en artritis reumatoide) dio como resultado una ligera acumulación de infliximab en suero después de la segunda dosis. No se observó ninguna acumulación posterior clínicamente relevante. En la mayoría de los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante, infliximab se detectó en el suero durante 12 semanas (intervalo 4-28 semanas) después de la administración de la pauta posológica.

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

el número de pacientes que respaldan esta estimación es limitado.

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

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes
Succinato disódico **hexahidrato** ~~hexahidratado~~, ácido succínico, sacarosa y polisorbato 80.

6.2 Incompatibilidades
No se realizaron estudios físicos de compatibilidad bioquímica para evaluar la administración conjunta de Ixifi con otros agentes. Ixifi no se debe administrar concomitantemente en la misma línea intravenosa con otros agentes.

6.3 Periodo de Eficacia
De 48 meses de 2 °C a 8 °C y un periodo único de hasta 6 meses, aunque sin exceder la fecha de caducidad original cuando se almacena hasta un máximo de 30 °C.

6.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento
Se deben guardar los viales de Ixifi sin abrir en un refrigerador a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F). No se debe administrar Ixifi una vez superada la fecha de vencimiento que se encuentra en la caja de cartón y el vial. Este producto no contiene preservantes.
Los viales de Ixifi sin abrir se pueden almacenar a temperaturas de hasta un máximo de 30 °C (86 °F) durante un único periodo de hasta 6 meses, aunque sin exceder la fecha de vencimiento original. Se debe escribir la nueva fecha de vencimiento en la caja. Una vez retirado del almacenamiento refrigerado, Ixifi no debe volver al almacenamiento refrigerado.
Para ver las condiciones de almacenamiento del producto reconstituido, consultar la Sección 6.6.

6.5 Naturaleza y Contenido del Envase
De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario

6.6 Precauciones Especiales para el Desecho y otras Manipulaciones

Consideraciones Generales e Instrucciones para la Preparación y la Administración

Ixifi está diseñado para su administración bajo la guía y la supervisión de un médico. Debe preparar la solución de perfusión reconstituida un profesional médico capacitado con el uso de una técnica aséptica mediante el siguiente procedimiento:

1. Calcular la dosis y el número de viales de Ixifi necesarios. Cada vial de Ixifi contiene 100 mg de infliximab. Calcular el volumen total de solución reconstituida de Ixifi necesaria.
2. En condiciones asépticas, reconstituir cada vial de Ixifi con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o menor. Retirar la tapa del vial y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70%. Insertar la aguja de la jeringa en el vial en el centro del tapón de goma y dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia la pared de vidrio del vial. Remover con suavidad la solución girando el vial para disolver el polvo liofilizado. Evitar la agitación prolongada o vigorosa. NO AGITAR. No es raro que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. Dejar reposar la solución reconstituida durante 5 minutos. Comprobar que la solución es de incolora a amarillo claro y opalescente. En la solución pueden aparecer unas pocas partículas finas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. No utilizar si la solución presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas.
3. Diluir el volumen total de dosis de solución reconstituida de Ixifi hasta 250 ml con solución para perfusión 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico. No diluir la solución reconstituida de Ixifi con ningún otro diluyente. La dilución se puede realizar extrayendo del frasco de vidrio o de la bolsa de perfusión de 250 ml un volumen de la solución para perfusión 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico igual al volumen de Ixifi reconstituido. Añadir lentamente el volumen total de solución reconstituida de Ixifi al frasco o bolsa de perfusión de 250 ml. Mezclar 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 Ixifi en la bolsa de perfusión.
4. Administrar la solución para perfusión durante un periodo no inferior al tiempo de perfusión recomendado (ver sección 4.2). Usar sólo un equipo para perfusión con un filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, no pirogénico y estéril (tamaño del poro 1,2 micrómetros o menor). Dado que no incluye conservantes, se recomienda que la administración de la solución para perfusión se inicie lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser mas de 24 horas a 2 °C-8 °C, a menos que la reconstitución/dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas, (ver arriba sección 6.3). No conservar ninguna porción no utilizada de solución para perfusión para su reutilización.
5. No se han realizado estudios de compatibilidad física bioquímica para evaluar la administración conjunta de Ixifi con otros agentes. No perfundir Ixifi concomitantemente con otros agentes en la misma línea intravenosa.
6. Antes de su administración, inspeccionar visualmente Ixifi en cuanto a partículas o alteración del color. No utilizar si se observan partículas opacas visibles, alteración del color o partículas extrañas.
7. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Cualquier medicamento residual o que no se administre debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

Documento de referencia utilizado para realizar la actualización: Innovator SmPC Oct2019

Para más información, comuníquese con:

Pfizer Chile S.A.
Departamento Médico
Cerro El Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Teléfono: 2-22412035