



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-1110-299-18-8

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-299-18-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma Pfizer S.R.L solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto IXIFI / INFLIXIMAB la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por la Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11 y 7729/11.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que la nueva especialidad medicinal cuya inscripción en el REM se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción del producto IXIFI para la indicación solicitada.

Que asimismo, las áreas intervinientes, sugieren las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico se deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo presentado ante el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de

Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunas de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidas en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcrita, corresponde incluir el producto IXIFI/ INFLIXIMAB dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcritos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma Pfizer S.R.L , la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial IXIFI y nombre genérico INFLIXIMAB, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1 BIOL, será comercializada en la República Argentina por Pfizer S.R.L según los Datos Identificatorios Característicos que figuran en la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales con los datos identificatorios característicos autorizados por el Artículo 1º de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4º.- Acéptese el texto de rótulo que consta en el Anexo IF-2019-110181280-APN-DECBR#ANMAT (rotulo de estuche) e IF-2019-110181107-APN-DECBR#ANMAT (rotulo de envase primario).

ARTÍCULO 5º.- Acéptese el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2019-110181454-APN-DECBR#ANMAT

ARTÍCULO 6º.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-110181614-APN-DECBR#ANMAT

ARTÍCULO 7º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 8º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondientes.

ARTÍCULO 9º.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización efectiva de comercialización citada en el artículo precedente, Pfizer S.R.L deberá contar con la correspondiente autorización del Plan de Gestión de Riesgos presentado ante el departamento de Farmacovigilancia

ARTÍCULO 10º.- Establécese que la firma Pfizer S.R.L deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 11º.- Hágase saber a la firma Pfizer S.R.L que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 12º.- Hágase saber a la firma Pfizer S.R.L que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 13º.- Hágase saber a la firma Pfizer S.R.L que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 14º. – Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTÍCULO 15°.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 16°.- Regístrese. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, los Anexos y el Certificado. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: Pfizer S.R.L.

1. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: IXIFI

Nombre Genérico (IFA/s): INFLIXIMAB

Concentración: 100 mg de Infliximab/ frasco ampolla

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para solución inyectable

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
Infliximab	100	mg

Excipiente	Contenido	Unidad de medida
Succinato de sodio hexahidratado	12.1	mg
Ácido succinico	0.6	mg

Sacarosa	250	mg
Polisorbato 80	0,5	mg

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s: Biotecnológico

Envase Primario: frasco ampolla de vidrio transparente Tipo I.

Presentaciones:

Estuche de cartulina que contiene 1 frasco ampolla de vidrio transparente Tipo I con polvo liofilizado

Período de vida útil: 48 (CUARENTA Y OCHO) meses

Forma de conservación: Conservar en heladera, entre 2C - 8C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía de administración: Vía intravenosa

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s:

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.

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 (incluidos 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 a la terapia convencional incluidos un corticosteroide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria, o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichas terapias. Infliximab solamente se ha estudiado en combinación con terapia inmunosupresora convencional.

Colitis ulcerosa

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, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias.

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 han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional que incluye corticosteroides y 6-MP o AZA, o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias

Espondilitis anquilosante

IXIFI está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave, en pacientes adultos que hayan respondido de forma inadecuada a la terapia 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
- 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

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

1. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

Fabricación del principio activo

- Boheringer Ingelheim Phamra GmbH & Co KG- Birkendorfer 65- Biberach. Alemania

Fabricación del Producto terminado

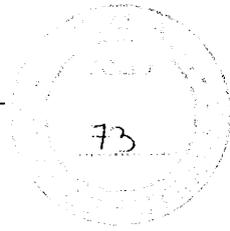
- Pfizer Manufacturing Belgium NV- Rijksweg 12. Puurs. Belgica Fabricación del producto terminado y acondicionamiento secundario

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACION EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

Pfizer S.R.L- Carlos Berg 3669-CABA- Argentina

Expediente N° 1-47-1110-299-18-8

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.04.17 17:06:24 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires



PROYECTO DE ROTULO
ESTUCHE

IXIFI

INFLIXIMAB 100 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable IV

Venta bajo receta archivada

Industria Belga

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene: Infliximab 100 mg.

Excipientes: Succinato disódico hexahidratado, Ácido succínico, Sacarosa, Polisorbato 80.

LOTE N°:

VENCIMIENTO:

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa.

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura entre 2 y 8°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN: Envase que contienen 1 frasco ampolla.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°...

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, Puurs, Bélgica.

Importado por: PFIZER SRL, Carlos Berg 3669, CABA, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

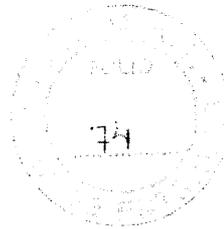
Número:

Referencia: ROTULOS ESTUCHE IXIFI

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.13 12:19:08 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.13 12:19:00 -03:00



PROYECTO DE ROTULO
ETIQUETA

IXIFI

INFLIXIMAB 100 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable IV

Venta bajo receta archivada

Industria Belga

LOTE N°:

VENCIMIENTO:

Conservar a temperatura entre 2 y 8°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°...

PFIZER S.R.L.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

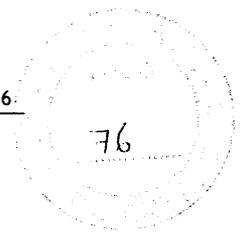
Número:

Referencia: ROTULOS ETIQUETA IXIFI

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.13 12:18:45 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.13 12:18:46 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

IXIFI

INFLIXIMAB 100 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable IV

Venta bajo receta archivada

Industria Belga

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene: Infliximab 100 mg.

Excipientes: Succinato disódico hexahidratado 12,1 mg, Acido succínico 0,6 mg, Sacarosa 250 mg, Polisorbato 80 0,5 mg.

DESCRIPCIÓN

Cada frasco ampolla de Ixifi contiene 100 mg de infliximab. Ixifi, Polvo liofilizado para inyección intravenosa debe reconstituirse con 10 ml de agua estéril para inyectables y posteriormente diluirse en solución de cloruro de sodio 0,9% para infusión.

ACCION TERAPEUTICA

Anticuerpo monoclonal. Inhibidor del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α).

Código ATC: L04AB02

INDICACIONES

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

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

Artritis psoriásica

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

Ixifi deberá administrarse:

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

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

Espondilitis anquilosante

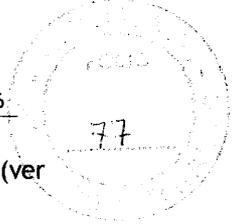
Ixifi está indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis

Ixifi está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que presentan intolerancia a otra

LLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno-ultravioleta A (PUVA) (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacodinámicas).

Colitis ulcerosa

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

Colitis ulcerosa en pediatría

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

Enfermedad de Crohn en adultos

Ixifi está indicado en:

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

Enfermedad de Crohn en pediatría

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

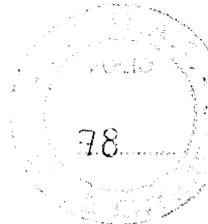
Mecanismo de acción

Infiximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano derivado de ratón que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de membrana del TNF α pero no a la linfoxina α (TNFB).

Propiedades Farmacodinámicas

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

Se han encontrado concentraciones elevadas de TNF α en las articulaciones de pacientes con artritis reumatoide y tienen correlación con una actividad de la enfermedad elevada. En artritis reumatoide, el tratamiento con infiximab 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 infiximab, los pacientes mostraron una disminución de los niveles de interleuquina 6 (IL-6) sérica y proteína C-reactiva (PCR), y en los pacientes con artritis reumatoide que tenían previamente disminución de los niveles de hemoglobina se observó un aumento de los mismos, en comparación con el valor basal. Además los linfocitos de sangre periférica no mostraron una disminución importante en número o en las respuestas proliferativas a la estimulación mitogénica *in vitro* en comparación



con las células de los pacientes no tratados. En pacientes con psoriasis, el tratamiento con infliximab produjo una disminución de la inflamación epidérmica y una normalización de la diferenciación de los queratinocitos en las placas psoriásicas. En artritis psoriásica, el tratamiento a corto plazo con infliximab redujo el número de células T y la vascularización en tejido sinovial y en lesiones psoriásicas de la piel.

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

Propiedades Farmacocinéticas

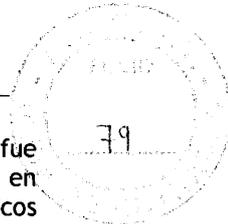
Las perfusiones intravenosas únicas de 1, 3, 5, 10 ó 20 mg/kg de infliximab produjeron aumentos proporcionales a la dosis en la concentración sérica máxima (C_{max}) y en el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC). El volumen de distribución en estado estacionario (mediana del V_d de 3,0 a 4,1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

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

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

Población pediátrica

El análisis farmacocinético de la población basado en datos obtenidos de pacientes con colitis ulcerosa (N = 60), enfermedad de Crohn (N = 112), artritis reumatoide juvenil (N = 117) y enfermedad de Kawasaki (N = 16) con un rango de edad total desde 2 meses a 17 años indicó que la exposición a infliximab fue dependiente del peso corporal de forma no lineal. Tras la administración de 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas, la mediana pronosticada de la exposición a infliximab en estado estacionario (área bajo la curva de concentración-tiempo en



estado estacionario, AUCss) en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años de edad fue aproximadamente un 20% inferior que la mediana pronosticada de la exposición al fármaco en estado estacionario en adultos. Se pronosticó que la mediana de la AUCss en pacientes pediátricos de 2 años a menos de 6 años de edad sería aproximadamente un 40% inferior que en adultos, aunque el número de pacientes que apoyan esta estimación es limitado.

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide en adultos

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

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

El ensayo ATTRACT evaluó resultados a las 30, 54 y 102 semanas en un ensayo controlado por placebo en 428 pacientes con artritis reumatoide activa a pesar del tratamiento con metotrexato. Aproximadamente el 50% de los pacientes se encontraba en la clase funcional III. Los pacientes recibieron placebo, 3 mg/kg o 10 mg/kg de infliximab en las semanas 0, 2 y 6, y después cada 4 u 8 semanas. Todos los pacientes recibieron dosis estables de metotrexato (mediana de 15 mg/semana) durante 6 meses antes de la inclusión y se mantuvieron a dosis estables durante todo el estudio. En la Tabla 1 se muestran los resultados a las 54 semanas (ACR20, índice total de Sharp modificado por van der Heijde y HAQ). Se observaron tasas de respuesta clínica superiores (ACR50 y ACR70) en todos los grupos de infliximab a las 30 y 54 semanas en comparación con metotrexato solo.

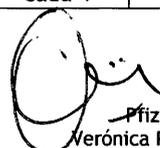
Se observó una reducción en la tasa de progresión del daño en la estructura articular (erosiones y estrechamiento del espacio articular) en todos los grupos de infliximab, a las 54 semanas (Tabla 1).

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

Tabla 1. Efectos sobre ACR20, Daño en la Estructura Articular y Función Física a las 54 semanas, ATTRACT

	Control ^a	Infliximab ^b				Todos los tratamientos con infliximab ^b
		3 mg/kg cada 8	3 mg/kg cada 4	10 mg/kg cada 8	10 mg/kg cada 4	

LLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

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

^a control = Pacientes con artritis reumatoide activa a pesar del tratamiento con dosis estables de metotrexato durante 6 meses antes de la inclusión que permanecieron a dosis estables durante todo el estudio. Se permitió el uso concomitante de dosis estables de corticosteroides orales (≤ 10 mg/día) y/o 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 resultados a las 54 semanas en 1004 pacientes no tratados con metotrexato con artritis reumatoide activa precoz (≤ 3 años de duración de la enfermedad, mediana 0,6 años) (mediana del número de articulaciones inflamadas y doloridas 19 y 31, respectivamente). Todos los pacientes recibieron metotrexato (optimizado a 20 mg/semana en la semana 8) y placebo o infliximab 3 mg/kg o 6 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 y después cada 8 semanas. Los resultados a las 54 semanas se muestran en la Tabla 2.

Después de 54 semanas de tratamiento, ambas dosis de infliximab + metotrexato tuvieron como resultado estadísticamente significativo una mayor mejoría de los signos y síntomas comparado con metotrexato solo, medido por la proporción de pacientes que alcanzaron respuestas ACR20, 50 y 70.

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

Tabla 2. Efectos sobre ACRn, Daño en la Estructura Articular y Función Física a las 54 semanas, ASPIRE

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Combinado
Sujetos aleatorizados	282	359	363	722
Porcentaje de mejora ACR				
Media ± DE ^a	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Cambio desde el comienzo del tratamiento en el índice total de Sharp				

LLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


Prízer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

modificado por van der Heijde ^b				
Media ± DE ^a	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediana	0,43	0,00	0,00	0,00
Mejora en el HAQ desde el comienzo del tratamiento promediada a lo largo del tiempo desde la semana 30 a la semana 54 ^c				
Media ± DE ^d	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

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

^b valores mayores indican mayor daño articular.

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

Enfermedad de Crohn en adultos

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

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

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

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

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

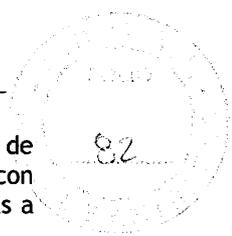
La eficacia de perfusiones repetidas con infliximab se estudió en un estudio clínico de 1 año (ACCENT I). Un total de 573 pacientes con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (CAI

$\geq 220 \leq 400$) recibieron una única perfusión de 5 mg/kg en la semana 0. Se consideró que 178 de los

580 pacientes incluidos en el ensayo (30,7%) presentaban enfermedad grave (CAI >300 y corticosteroides y/o inmunosupresores concomitantes) los cuales corresponden a la población definida en la indicación (ver INDICACIONES). En la semana 2, se evaluó la respuesta clínica de

LLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



todos los pacientes y se aleatorizaron en uno de los 3 grupos de tratamiento; un grupo de mantenimiento con placebo, grupo de mantenimiento con 5 mg/kg y grupo de mantenimiento con 10 mg/kg. Los 3 grupos recibieron perfusiones repetidas en las semanas 2, 6 y cada 8 semanas a partir de entonces.

De los 573 pacientes aleatorizados, 335 (58%) alcanzaron respuesta clínica en la semana 2. A estos pacientes se les clasificó como respondedores en la semana 2 y se les incluyó en el análisis principal (ver Tabla 3). De los pacientes clasificados como no respondedores en la semana 2, el 32% (26/81) del grupo de mantenimiento con placebo y el 42% (68/163) del grupo de infliximab alcanzó respuesta clínica en la semana 6. A partir de entonces no hubo diferencia entre los grupos en el número de respondedores tardíos.

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

Tabla 3. Efectos sobre las tasas de respuesta y remisión, datos de ACCENT I (respondedores en la semana 2)

	ACCENT I (respondedores en la semana 2)		
	% de pacientes		
	Mantenimiento con placebo (n = 110)	Mantenimiento con infliximab 5 mg/kg (n = 113) (valor p)	Mantenimiento con infliximab 10 mg/kg (n = 112) (valor p)
Mediana del tiempo hasta la pérdida de respuesta durante el periodo de seguimiento (semana 54)	19 semanas	38 semanas (0,002)	>54 semanas (>0,001)
Semana 30			
Respuesta clínica ^a	27,3	51,3 (<0,001)	59,1 (<0,001)
Remisión clínica	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (<0,001)
Remisión sin esteroides	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
Semana 54			
Respuesta clínica ^a	15,5	38,1 (<0,001)	47,7 (<0,001)
Remisión clínica	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (<0,001)
Remisión sostenida sin esteroides	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

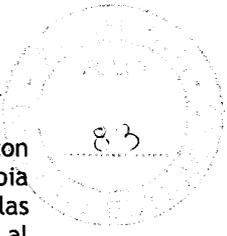
^a Reducción en CDAI ≥ 25 % y ≥ 70 puntos.

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

A partir de la semana 14, a los pacientes que habían respondido al tratamiento, pero que posteriormente habían perdido beneficio clínico, se les permitió pasarse a la dosis de infliximab 5 mg/kg superior a la dosis para la que se les había aleatorizado al principio. El 89% (50/56) de los pacientes que perdieron respuesta clínica con la terapia de mantenimiento con 5 mg/kg de infliximab después de la semana 14 respondieron al tratamiento con 10 mg/kg de infliximab.

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

Infliximab con o sin AZA se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, con comparador activo (SONIC) de 508 pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (CDAI $\geq 220 \leq 450$) que no habían sido tratados previamente ni con productos biológicos ni con inmunosupresores y que tenían una duración media de la enfermedad de 2,3 años. Al inicio del estudio el 27,4% de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides sistémicos, el 14,2% de los



pacientes estaban recibiendo budesonide, y el 54,3% de los pacientes estaban siendo tratados con 5-ASA. Se aleatorizaron los pacientes para recibir AZA en monoterapia, infliximab en monoterapia o tratamiento combinado infliximab más AZA. Infliximab se administró a dosis de 5 mg/kg en las semanas 0, 2, 6, y posteriormente cada 8 semanas. AZA fue administrado a dosis de 2,5 mg/kg al día.

La variable principal del estudio fue la remisión clínica sin corticosteroides en la semana 26, definida como aquellos pacientes en remisión clínica (CDAI <150) que durante al menos 3 semanas no habían tomado corticosteroides sistémicos orales (prednisona o equivalente) o budesonide a dosis >6 mg/día. Ver resultado en tabla 4.

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

Tabla 4. Porcentaje de pacientes que consiguieron remisión clínica sin corticosteroides en la semana 26, SONIC

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

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

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

Tratamiento de inducción en la enfermedad de Crohn activa fistulizante

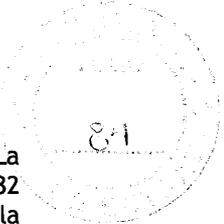
La eficacia se evaluó en un estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo en 94 pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fístulas de al menos 3 meses de duración. Treinta y uno de estos pacientes se trataron con infliximab 5 mg/kg. Aproximadamente el 93% de los pacientes habían recibido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

Se permitió el uso concomitante de dosis estables de terapias convencionales, y el 83% de los pacientes continuó recibiendo al menos una de estas terapias. Los pacientes recibieron tres dosis de placebo o de infliximab en las semanas 0, 2 y 6. Se siguió a los pacientes durante un máximo de 26 semanas. La variable principal de valoración era la proporción de pacientes que experimentaban respuesta clínica, definida como una reducción $\geq 50\%$ 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 68% (21/31) de los pacientes tratados con infliximab que recibieron una pauta posológica de 5 mg/kg alcanzó una respuesta clínica, frente al 26% (8/31) de los pacientes tratados con placebo ($p = 0,002$). La mediana del tiempo de aparición de la respuesta en el grupo tratado con infliximab fue de 2 semanas. La mediana de la duración de la respuesta fue de 12 semanas. Adicionalmente, el 55% de los pacientes tratados con infliximab consiguió el cierre de todas las 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 en 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 puntuación media de CDAI fue 180. En la semana 14, se evaluó la respuesta clínica de 282 pacientes y se aleatorizaron para recibir placebo o 5 mg/kg de infliximab cada 8 semanas hasta la semana 46.

Se analizó a los respondedores en la semana 14 (195/282) para evaluar la variable principal de valoración, que era el tiempo desde la aleatorización hasta la pérdida de respuesta (ver Tabla 5). Después de la semana 6 se permitió la disminución de corticosteroides.

Tabla 5. Efectos sobre la tasa de respuesta, datos de ACCENT II (respondedores en la semana 14)

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

^a Una reducción $\geq 50\%$ en el número de fístulas que drenan desde la evaluación basal durante un período ≥ 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 repetir el tratamiento activo cada 8 semanas a una dosis de infliximab 5 mg/kg superior a la dosis para la que se les había aleatorizado al principio. De los pacientes del grupo de 5 mg/kg de infliximab que pasaron a repetir el tratamiento por pérdida de respuesta en cuanto a fístulas después de la semana 22, el 57% (12/21) respondieron a la repetición del tratamiento con 10 mg/kg de infliximab cada 8 semanas.

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

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

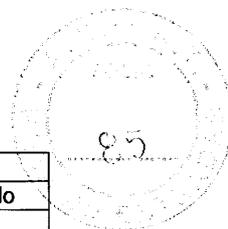
Colitis ulcerosa en adultos

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

Tabla 6. Efectos sobre la respuesta clínica, remisión clínica y curación de la mucosa a las semanas 8 y 30. Datos conjuntos de ACT 1 y 2

LLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


PÁZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



	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 en la semana 8 como en la semana 30) ^a	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Porcentaje de pacientes en remisión clínica y remisión sostenida				
Remisión clínica a la semana 8 ^a	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Remisión clínica a la semana 30 ^a	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Remisión sostenida (en remisión tanto en la semana 8 como en la semana 30) ^a	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Porcentaje de pacientes con curación de la mucosa				
Curación de la mucosa en la semana 8 ^a	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Curación de la mucosa en la semana 30 ^a	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

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

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

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

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

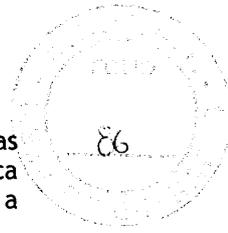
El análisis de los datos combinados de los ensayos ACT 1 y ACT 2 y sus extensiones, analizados desde la visita basal hasta la semana 54, demostró con el tratamiento con infliximab una reducción de las hospitalizaciones y de las intervenciones quirúrgicas relacionadas con colitis ulcerosa. El número de hospitalizaciones relacionadas con colitis ulcerosa fue significativamente inferior en los grupos de tratamiento de 5 y 10 mg/kg de infliximab que en el grupo de placebo (media del número de hospitalizaciones por 100 pacientes-año: 21 y 19 frente a 40 en el grupo de placebo; p = 0,019 y p = 0,007, respectivamente). El número de intervenciones quirúrgicas relacionadas con colitis ulcerosa fue también inferior en los grupos de tratamiento de 5 y 10 mg/kg de infliximab que en el grupo de placebo (media del número de intervenciones quirúrgicas por 100 pacientes-año: 22 y 19 frente a 34; p = 0,145 y p = 0,022, respectivamente).

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

La reducción de la incidencia de colectomía también se evaluó en otro ensayo aleatorizado, doble ciego (C0168Y06) en pacientes hospitalizados (n = 45) con colitis ulcerosa de moderada a grave que no habían mostrado respuesta a los corticosteroides intravenosos y que por lo tanto

LLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


Prizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



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 [BASDA] ≥ 4 y dolor espinal ≥ 4 en una escala de 1-10).

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

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

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

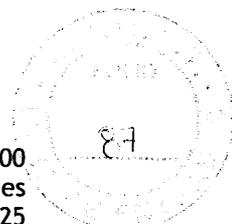
En P01522, también se observó mejoría en los signos y síntomas en la semana 2. En la semana 12, el número de respondedores con BASDAI 50 fue 3/35 (9%) en el grupo placebo, y 20/35 (57%) en el grupo de 5 mg/kg ($p < 0,01$). Cincuenta y tres pacientes continuaron con 5 mg/kg cada 6 semanas. Tras 102 semanas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

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

Artritis psoriásica en adultos

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

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



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

En la Tabla 7, a continuación, se presentan los resultados de eficacia principales para IMPACT e IMPACT 2:

Tabla 7. Efectos sobre ACR y PASI en IMPACT e IMPACT 2

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

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

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

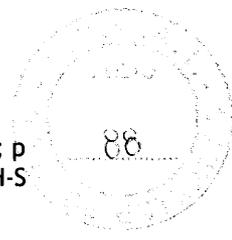
^b Basado en los pacientes con PASI $\geq 2,5$ en la evaluación basal para IMPACT, y pacientes con $\geq 3\%$ del BSA con piel psoriásica en la evaluación basal para IMPACT 2.

** Respuesta PASI 75 para IMPACT no incluida por ser N pequeño; $p < 0,001$ para infliximab frente a placebo en la semana 24 para IMPACT 2.

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

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


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



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 en la semana 54.

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

Psoriasis en adultos

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

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

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

EXPRESS evaluó la eficacia de la terapia de inducción y de mantenimiento de infliximab en 378 pacientes con psoriasis en placas. Los pacientes recibieron perfusiones de 5 mg/kg de infliximab o placebo en las semanas 0, 2 y 6 seguidas de terapia de mantenimiento cada 8 semanas hasta la semana 22 en el grupo de placebo y hasta la semana 46 en el grupo de infliximab. En la semana 24, el grupo de placebo se cruzó a la terapia de inducción con infliximab (5 mg/kg) seguida de la terapia de mantenimiento con infliximab (5 mg/kg). La psoriasis en las uñas fue evaluada utilizando el Índice de Gravedad de Psoriasis en las Uñas (NAPSI). El 71,4% de los pacientes había recibido terapia previa con PUVA, metotrexato, ciclosporina, o acitretina, aunque no eran necesariamente resistentes a la terapia. Los resultados principales se presentan en la Tabla 8. En los pacientes tratados con infliximab, se evidenciaron respuestas PASI 50 significativas en la primera visita (semana 2) y respuestas PASI 75 en la segunda visita (semana 6). La eficacia fue similar en el subgrupo de pacientes que habían sido sometidos a terapias sistémicas previas en comparación a la población total del estudio.

Tabla 8. Resumen de respuesta PASI, respuesta PGA y porcentaje de pacientes con todas las uñas sin lesiones en las semanas 10, 24 y 50. EXPRESS

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (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 de desaparición (0) o mínima (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) ^{ab}
PGA de desaparición (0), mínima (1) o leve (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) ^{ab}
Semana 24		
N	77	276

≥90% de mejoría	1 (1,3%)	161 (58,3%) ^a
≥75% de mejoría	3 (3,9%)	227 (82,2%) ^a
≥50% de mejoría	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA de desaparición (0) o mínima (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) ^a
PGA de desaparición (0), mínima (1) o leve (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) ^a
Semana 50		
N	68	281
≥90% de mejoría	34 (50,0%)	127 (45,2%)
≥75% de mejoría	52 (76,5%)	170 (60,5%)
≥50% de mejoría	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA de desaparición (0) o mínima (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA de desaparición (0), mínima (1) o leve (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Todas las uñas sin lesiones^c		
Semana 10	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
Semana 24	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) ^a
Semana 50	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

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

^b n = 292.

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

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

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn en pediatría (6 a 17 años)

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

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

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

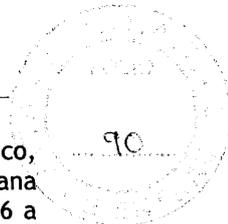
Los datos sobre las fístulas proceden de las puntuaciones PCDAI. De los 22 pacientes que presentaban fístulas en la visita basal, 63,6% (14/22), 59,1% (13/22) y 68,2% (15/22) presentaron respuesta completa en cuanto a fístulas en la semana 10, 30 y 54, respectivamente, en los grupos combinados de mantenimiento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

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

Colitis ulcerosa en pediatría (6 a 17 años)

LLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


Prízer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



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

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

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

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

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

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

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

Durante el tratamiento con Ixifi deberán optimizarse otras terapias concomitantes, por ejemplo, corticosteroides e inmunosupresores.

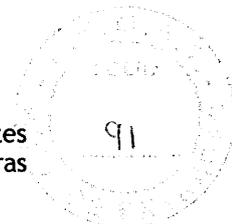
Adultos (≥ 18 años)

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 debe administrarse concomitantemente con metotrexato.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de



dosis seleccionadas. Se deberá reconsiderar cuidadosamente el continuar la terapia en pacientes que no presenten beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o tras el ajuste de dosis.

Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave:

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

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

- mantenimiento: perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de perfusiones cada 8 semanas o
- readministración: perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad (ver "Readministración" más abajo y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

Enfermedad de Crohn activa, fistulizante:

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

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

- mantenimiento: perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o
- readministración: perfusión de 5 mg/kg si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, seguida de perfusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas (ver "Readministración" más abajo y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

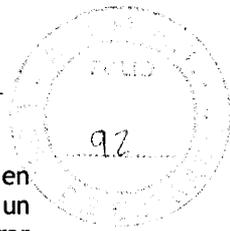
Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacodinámicas).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

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

Colitis ulcerosa:

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

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



Espndilitis anquilosante:

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

Artritis psoriásica:

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

Psoriasis:

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

Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide:

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

Readministración en colitis ulcerosa:

La seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas, no se ha establecido (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

Readministración en espondilitis anquilosante:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

Readministración en artritis psoriásica:

La seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas, no se ha establecido (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

Readministración en psoriasis:

La experiencia limitada en la readministración con una dosis única de infliximab en psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, de leves a moderadas, cuando se compara con el régimen de inducción inicial (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacodinámicas).

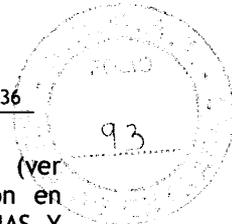
La experiencia limitada con la readministración de un nuevo régimen de inducción tras una exacerbación de la enfermedad, indica una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, incluyendo las graves, cuando se compara con el tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas (ver REACCIONES ADVERSAS).

Readministración para todas las indicaciones:

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

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No se han realizado estudios específicos con infliximab en pacientes de edad avanzada. En los ensayos clínicos, no se han observado diferencias importantes relacionadas con la edad en el



aclaramiento o en el volumen de distribución. No se requiere un ajuste de la dosis (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas). Para mayor información en relación a la seguridad de infliximab en pacientes de edad avanzada ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS.

Insuficiencia renal y/o hepática

Infliximab no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn (6 a 17 años):

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

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

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

Colitis ulcerosa (6 a 17 años):

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

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

Psoriasis:

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

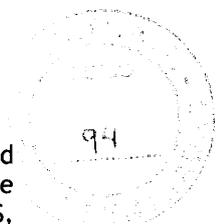
Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante:

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

Artritis reumatoide juvenil:

LLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de artritis reumatoide juvenil. Los datos actualmente disponibles están descriptos en REACCIONES ADVERSAS y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia renal y/o hepática:

Infliximab no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacocinéticas).

Forma de administración

Ixifi debe ser administrado por vía intravenosa durante un período 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 para descartar reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, puede tratarse previamente a los pacientes por ejemplo con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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 período no inferior a 1 hora. Si se presenta una reacción a la perfusión asociada a una perfusión de duración reducida, se debe considerar para futuras perfusiones una velocidad de perfusión más lenta si se continúa el tratamiento. No se han estudiado perfusiones de duración reducida con dosis >6 mg/kg (ver REACCIONES ADVERSAS).

Instrucciones para la preparación y administración

Ixifi está previsto para su uso con la guía y supervisión de un médico. La preparación de la solución de la infusión reconstituida debe realizarla un profesional médico capacitado, mediante el uso de una técnica aséptica según el siguiente procedimiento:

1. Calcular la dosis y el número de frascos ampolla de Ixifi. Cada frasco ampolla de Ixifi contiene 100 mg de infliximab. Calcular el volumen total de solución reconstituida de Ixifi necesario.
2. En condiciones asépticas, se debe reconstituir cada frasco ampolla 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 el tapón extraíble del frasco ampolla (flip-top) y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70%. Se debe insertar la aguja de la jeringa en el vial en el centro del tapón de goma y dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia la pared de vidrio del frasco ampolla. Mezclar suavemente la solución rotando el frasco ampolla para disolver el polvo liofilizado. Evitar agitar el frasco ampolla enérgicamente o de manera prolongada. EL FRASCO AMPOLLA NO DEBE AGITARSE. No es raro que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. Dejar reposar la solución reconstituida durante 5 minutos. La concentración de la solución reconstituida es de 10 mg/ml. La solución debe ser de incolora a marrón claro y opalescente. La solución puede presentar algunas partículas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. No utilizar la solución si el polvo no se disolvió por completo o si observan partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas.
3. Diluir el volumen total de la solución reconstituida de Ixifi hasta completar 250 ml con solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para inyectables. Esto puede realizarse extrayendo del frasco de vidrio o de la bolsa de perfusión de 250 ml un volumen de la solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para inyectables igual al volumen de Ixifi reconstituido. No diluir la solución reconstituida de Ixifi con cualquier otro diluyente. Añadir lentamente el

LLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

volumen total de la solución reconstituida de Ixifi al frasco o bolsa de perfusión de 250 ml. Mezclar suavemente. La concentración de la infusión resultante debe oscilar en un rango entre 0,4 mg/ml y 4 mg/ml.

4. Administrar la solución para perfusión intravenosa durante un período de no menos de 2 horas. 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 µm o menor). Como no incluye conservantes, se recomienda que la administración de la solución para perfusión intravenosa se comience lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. No conservar porciones no utilizadas de la solución para perfusión intravenosa para su reutilización.
5. No se han realizado estudios de compatibilidad física ni bioquímica para evaluar la administración de forma simultánea de Ixifi con otros agentes. No perfundir Ixifi de manera concomitante 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.

Incompatibilidades

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

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al infliximab (ver REACCIONES ADVERSAS), a otras proteínas murinas, o a alguno de los excipientes de la fórmula.

Pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la clasificación NYHA) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, la marca comercial y el número de lote del medicamento administrado deben de estar claramente registrados (o declarados) en la historia clínica del paciente.

Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad

Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la perfusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad tardía (ver REACCIONES ADVERSAS).

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

Los anticuerpos frente a infliximab se pueden desarrollar y se han asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. Una baja proporción de reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente a infliximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente a infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. El efecto de la terapia inmunomoduladora concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en terapia de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con infliximab tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente a infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si ocurren reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no deben administrarse perfusiones posteriores de infliximab (ver REACCIONES ADVERSAS).

LLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

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

Infecciones

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

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

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

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

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

Se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasivas, víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace mortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con un índice de mortalidad >5% incluyen neumocistosis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

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

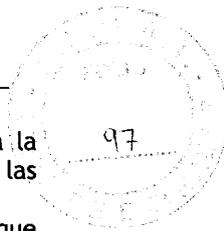
Tuberculosis

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

Antes de iniciar el tratamiento con Ixifi, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación deberá incluir una detallada historia clínica con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deberán realizar en todos los pacientes pruebas de detección adecuadas, esto es prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax aplicando las recomendaciones locales. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con Ixifi (ver CONTRAINDICACIONES).

Si se sospecha tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar muy cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de la terapia con Ixifi.



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

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

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

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

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

Infecciones fúngicas invasivas

En los pacientes tratados con Ixifi, se debe sospechar una infección fúngica invasiva como la aspergilosis, candidiasis, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis ante la aparición de una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en una fase temprana de la investigación de estos pacientes. Las infecciones fúngicas invasivas se pueden presentar diseminadas más que en forma localizada, y las pruebas de antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con una infección activa. Se debe considerar la adecuada terapia empírica antifúngica al mismo tiempo que se realiza un estudio diagnóstico teniendo en cuenta tanto el riesgo de una infección fúngica grave como los riesgos de una terapia antifúngica.

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

Enfermedad de Crohn fistulizante

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

Reactivación de la hepatitis B (VHB)

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

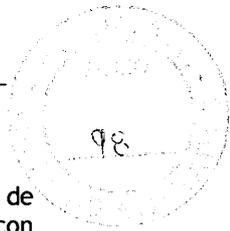
Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con Ixifi. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que precisen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

Acontecimientos hepatobiliares

Durante la experiencia postcomercialización de infliximab, se han observado casos de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Se han producido casos aislados de falla hepática que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática deberán ser evaluados en cuanto a signos de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad, se deberá interrumpir Ixifi, y se deberá realizar una minuciosa investigación de la alteración.

LLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



Administración concomitante de inhibidor de TNF-alfa y anakinra

Se observaron infecciones graves y neutropenia en ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF α , etanercept, sin beneficio clínico añadido comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los acontecimientos adversos observados con la terapia de combinación etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF α . Por tanto, no se recomienda la combinación de Ixifi y anakinra.

Administración concomitante de inhibidor de TNF-alfa y abatacept

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

Administración concomitante con otras terapias biológicas

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

Cambio entre FAMEs biológicos

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

Vacunas de microorganismos vivos/ agentes infecciosos terapéuticos

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

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

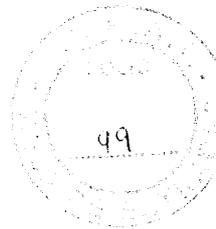
Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación en vejiga de BCG para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de agentes infecciosos terapéuticos con Ixifi.

Procesos autoinmunes

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

Trastornos neurológicos

El uso de antagonistas del TNF, como infliximab, ha sido asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes periféricas, incluido el síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con enfermedades desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deberán considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio de la terapia con 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 infliximab en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con infliximab fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Durante la fase postcomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide (con enfermedad inflamatoria de larga duración y de alta actividad), lo que complica la estimación del riesgo.

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

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

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

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

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

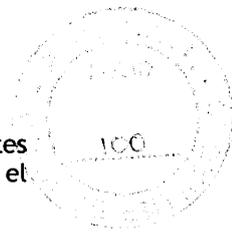
Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab (ver REACCIONES ADVERSAS). Se recomiendan exámenes periódicos de la piel, especialmente en los pacientes con factores de riesgo para cáncer de piel.

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

Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo elevado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado historia previa de displasia o carcinoma de colon deberán someterse a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes de la terapia y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. Con los datos actuales se desconoce si el tratamiento con infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon (ver REACCIONES ADVERSAS).

LLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



Como no se ha establecido la posibilidad de aumento del riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico tratados con infliximab, se deberá revisar cuidadosamente el riesgo y los beneficios para los pacientes y se deberá considerar la interrupción del tratamiento.

Insuficiencia cardíaca

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

Reacciones hematológicas

Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se recomendará a todos los pacientes que busquen asistencia médica inmediatamente si desarrollan signos y presentan síntomas de discrasias sanguíneas (por ejemplo fiebre persistente, hemorragia, cardenales, palidez). Se debe considerar interrumpir la administración de Ixifi en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Otros

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con infliximab en pacientes que se han sometido a intervenciones quirúrgicas, incluyendo artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se deberá tener en cuenta la larga semivida de infliximab. El paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con Ixifi deberá ser controlado estrechamente en cuanto a infecciones, y se deberán tomar las acciones adecuadas.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

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

Población pediátrica

Infecciones

En los ensayos clínicos, las infecciones se han comunicado en una mayor proporción en pacientes pediátricos comparados con pacientes adultos (ver REACCIONES ADVERSAS).

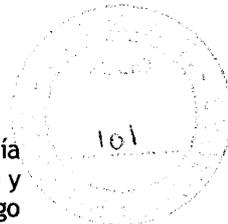
Vacunaciones

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.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

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

Durante la fase postcomercialización se han notificado casos de linfomas de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con bloqueantes del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T hepatoesplénico, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente puede provocar la muerte. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento



con AZA o 6-MP concomitante o inmediatamente antes de un bloqueante del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y en la mayoría de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab debe considerarse cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con Ixifi no puede excluirse (ver REACCIONES ADVERSAS).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

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

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

No se recomienda la combinación de Ixifi con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que Ixifi, incluidas anakinra y abatacept (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos con Ixifi. Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos a infliximab en el útero durante al menos 6 meses después del nacimiento (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos e Ixifi (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

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

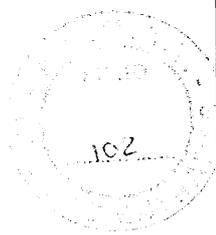
No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de infliximab. Los estudios en ratón deficiente en TNF α demostraron que no había incremento en tumores cuando fueron estimulados con iniciadores y/o estimuladores conocidos de tumores.

Embarazo

La moderada cifra de embarazos expuestos a infliximab estudiados de forma prospectiva y con desenlace conocido (aproximadamente 450), incluyendo un número limitado de embarazos expuestos a infliximab durante el primer trimestre (aproximadamente 230), no indican efectos inesperados sobre el desenlace del embarazo. Debido a su inhibición del TNF α , la administración de infliximab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmunitaria normal en el recién nacido. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en ratón que utiliza un anticuerpo análogo que selectivamente inhibe la actividad funcional del TNF α del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad.

La experiencia clínica disponible es muy limitada para excluir un riesgo, y por lo tanto, no se recomienda la administración de infliximab durante el embarazo.

Infliximab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de los lactantes hasta 6 meses tras el nacimiento. Tras la exposición a infliximab en el útero, los lactantes pueden tener un mayor



riesgo de infección, incluyendo infecciones diseminadas graves que pueden llegar a ser mortales. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) a los lactantes expuestos a infliximab en el útero al menos 6 meses tras el nacimiento (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). También se han notificado casos de agranulocitosis (ver REACCIONES ADVERSAS).

Mujeres en edad fértil

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

Lactancia

Se desconoce si infliximab es excretado 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 formular conclusiones sobre los efectos de infliximab en la fertilidad y en la función reproductiva general (ver Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ixifi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Pueden producirse mareos tras la administración de Ixifi (ver REACCIONES ADVERSAS).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos, la reacción adversa 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 tratados con placebo. Las reacciones adversas más graves asociadas con el uso de bloqueantes del TNF notificadas con infliximab son reactivación del VHB, insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardada), reacciones hematológicas, el lupus eritematoso sistémico/síndrome pseudolúpico, enfermedades desmielinizantes, acontecimientos hepatobiliares, linfomas, linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL), leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción similar a sarcoidosis, abscesos intestinales o perianales (en la enfermedad de Crohn), y reacciones graves a la perfusión (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Tabla de reacciones adversas

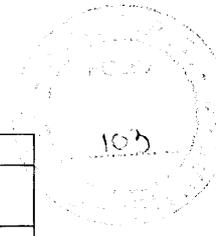
En la Tabla 9 se enumeran las reacciones adversas basadas en los resultados de los ensayos clínicos así como las notificadas durante el período de postcomercialización, pudiendo alguna de ellas llegar a ser mortal.

En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

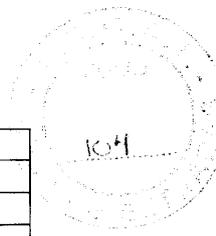
Tabla 9: Reacciones adversas en ensayos clínicos y a partir de la experiencia postcomercialización

<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Muy frecuentes	Infección vírica (por ejemplo influenza, infección por herpes


Prizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



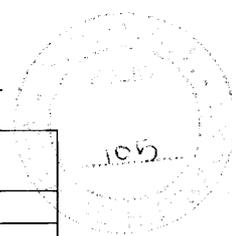
	virus).
Frecuentes	Infecciones bacterianas (por ejemplo septicemia, celulitis, abscesos).
Poco frecuentes	Tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo candidiasis).
Raras	Meningitis, infecciones oportunistas (tales como infecciones fúngicas invasivas [neumocistiasis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis] e infecciones víricas [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B.
Frecuencia no conocida	Infección postvacunal (tras la exposición a infliximab en el útero)*.
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</i>	
Raras	Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino.
Frecuencia no conocida	Linfoma de células T hepatoesplénico (principalmente en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel.
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Frecuentes	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía.
Poco frecuentes	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis.
Raras	Agranulocitosis (incluyendo lactantes expuestos a infliximab en el útero), púrpura trombótica trombocitopénica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Frecuentes	Síntoma alérgico respiratorio.
Poco frecuentes	Reacción anafiláctica, síndromes pseudolúpicos, enfermedad del suero o reacción similar a la enfermedad del suero.
Raras	Shock anafiláctico, vasculitis, reacción similar a sarcoidosis,
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes	Depresión, insomnio.
Poco frecuentes	Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo.
Raras	Apatía
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia.
Poco frecuentes	Crisis convulsivas, neuropatías.
Raras	Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad similar a la esclerosis múltiple y la neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (como el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal).
<i>Trastornos oculares</i>	
Frecuentes	Conjuntivitis
Poco frecuentes	Queratitis, edema periorbitario, orzuelo.
Raras	Endoftalmitis.
Frecuencia no conocida	Pérdida visual transitoria ocurrida durante o en las 2horas



	después de la perfusión.
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Taquicardia, palpitaciones.
Poco frecuentes	Fallo cardíaco (nuevo o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia.
Raros	Cianosis, derrame pericárdico.
Frecuencia no conocida	Isquemia de miocardio/infarto de miocardio.
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, enrojecimiento facial.
Poco frecuentes	Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma.
Raros	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.
Raros	Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis).
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Dolor abdominal, náusea.
Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento.
Poco frecuentes	Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Función hepática anormal, elevación de transaminasas.
Poco frecuentes	Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis.
Raros	Hepatitis autoinmune, ictericia.
Frecuencia no conocida	Falla 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, sequedad cutánea, dermatitis fúngica, eczema, alopecia.
Poco frecuentes	Erupción vesicular, onicomicosis, seborrea, rosácea, papiloma cutáneo, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel.
Raros	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, furunculosis.
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	

LLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


 Pfizer S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co- Directora Técnica
 Apoderada Legal



<i>alteraciones en el lugar de administración</i>	
Muy frecuentes	Reacción relacionada con la perfusión, dolor.
Frecuentes	Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en el punto de inyección, escalofríos, edema.
Poco frecuentes	Alteraciones en la cicatrización.
Raros	Lesión granulomatosa.
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Poco frecuentes	Autoanticuerpos positivos.
Raras	Alteraciones del complemento.

* incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG), ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

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

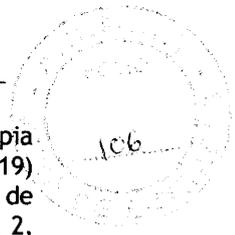
En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Crohn (SONIC), las reacciones relacionadas con la perfusión se produjeron en el 16,6% (27/163) de los pacientes que recibieron infliximab en monoterapia, en el 5% (9/179) de los pacientes que recibieron infliximab en combinación con AZA, y en el 5,6%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

En la experiencia postcomercialización, los casos de reacciones anafilácticas, incluido el edema laríngeo/faríngeo y el broncoespasmo grave, y las crisis convulsivas se han asociado con la administración de infliximab (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Se han notificado casos de pérdida visual transitoria ocurridos durante o en las 2 horas después de la perfusión de infliximab. También se han notificado casos (algunos mortales) de isquemia/infarto de miocardio y arritmia, algunos asociados temporalmente a la cercanía de la perfusión de infliximab.

Reacciones a la perfusión tras la readministración de infliximab

Se diseñó un ensayo clínico en pacientes con psoriasis de moderada a grave para evaluar la eficacia y seguridad de una terapia de mantenimiento a largo plazo frente a la readministración con un régimen de inducción de infliximab (máximo cuatro infusiones en las semanas 0, 2, 6 y 14)


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



tras una exacerbación de la enfermedad. Los pacientes no recibieron ninguna terapia inmunosupresora concomitante. En el brazo de readministración, el 4% de los pacientes (8/219) experimentaron una reacción grave a la perfusión frente a <1% (1/222) en terapia de mantenimiento. La mayoría de las reacciones graves a la perfusión ocurrieron en la semana 2, durante la segunda perfusión. El intervalo entre la última dosis de mantenimiento y la primera dosis de una nueva inducción osciló entre 35-231 días. Los síntomas incluyeron, aunque no se limitaron a, disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, se suspendió la administración de infliximab y/o se inició otro tratamiento con una total resolución de los signos y síntomas.

Hipersensibilidad tardía

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

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

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

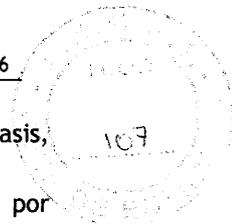
Inmunogenicidad

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

En ensayos clínicos que emplean dosis únicas y múltiples de infliximab en intervalos de 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos frente a infliximab se detectaron en el 14% de los pacientes con alguna terapia inmunosupresora y en el 2 % de los pacientes sin terapia inmunosupresora. En pacientes con artritis reumatoide que recibieron las dosis recomendadas de tratamiento de repetición con metotrexato, el 8% de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a infliximab. En los pacientes con artritis psoriásica que recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, se produjeron anticuerpos en el 15% de todos los pacientes (se produjeron anticuerpos en el 4% de los pacientes que recibieron metotrexato y en el 26% de los pacientes que no recibieron metotrexato al comienzo del tratamiento). En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, se produjeron anticuerpos frente a infliximab en el 3,3% de los pacientes que recibieron inmunosupresores y en el 13,3% de los pacientes que no recibieron inmunosupresores. La incidencia de anticuerpos se multiplicó por 2-3 veces en pacientes tratados episódicamente. Debido a limitaciones metodológicas, un análisis negativo no excluyó la presencia de anticuerpos frente a infliximab. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente a infliximab se evidenció una reducción de la eficacia. En pacientes con psoriasis tratados con infliximab en régimen de mantenimiento con ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28% desarrolló anticuerpos frente a infliximab (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad”).

Infecciones

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



con mayor frecuencia con un índice de mortalidad >5% incluyen neumocistosis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

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

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

Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas

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

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

Se han notificado casos de neoplasias, incluidos linfomas, en la fase postcomercialización (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

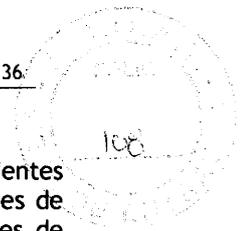
En un ensayo clínico preliminar que incluía pacientes con EPOC, de moderada a severa, que eran fumadores habituales o antiguos fumadores, se trataron 157 pacientes adultos con infliximab a dosis similares a las utilizadas en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron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

Un estudio retrospectivo de cohorte de base poblacional encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamiento biológico o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

Insuficiencia cardíaca

En un estudio en Fase II enfocado a evaluar infliximab en la insuficiencia cardíaca congestiva, se observó en pacientes tratados con infliximab una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (esto es, dos veces la dosis máxima aprobada). En este ensayo 150 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de grado III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 35\%$) fueron tratados con 3 perfusiones de infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con infliximab (2 a 5 mg/kg y 7 a 10 mg/kg) murieron en comparación con una muerte de entre 49 pacientes tratados con placebo. En pacientes tratados con infliximab ha habido notificaciones postcomercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, con y sin factores precipitantes identificables. También ha habido notificaciones postcomercialización de insuficiencia cardíaca de nueva aparición, incluyendo insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes eran menores de 50 años de edad.



Acontecimientos hepatobiliares

En ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de ALT y AST en pacientes que recibían infliximab, sin progresión a daño hepático grave. Se han observado elevaciones de ALT ≥ 5 x Límite Superior de la Normalidad (LSN) (ver tabla 10). Se observaron elevaciones de aminotransferasas (ALT más frecuente que AST) en mayor proporción en pacientes que recibieron infliximab que en controles, tanto cuando se administró infliximab en monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las alteraciones de las aminotransferasas fueron pasajeras; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentó elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de ALT y AST fueron asintomáticos, y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron, tanto con una continuación o interrupción del tratamiento con infliximab, como modificando la terapia concomitante. Durante la vigilancia postcomercialización, se han notificado casos de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron infliximab (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Tabla 10. Proporción de pacientes con aumento de la actividad de ALT en ensayos clínicos

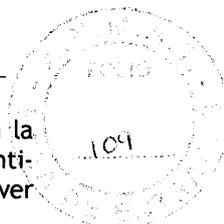
Indicación	Número de pacientes ³		Mediana de seguimiento (semanas) ⁴		≥ 3 x LSN		≥ 5 x LSN	
	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Artritis reumatoide ¹	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Enfermedad de Crohn ²	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Enfermedad de Crohn en pediatría	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Colitis ulcerosa	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Colitis ulcerosa en pediatría	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Espondilitis anquilosante	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Artritis psoriásica	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Psoriasis en placas	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

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

Anticuerpos antinucleares (ANA) / Anticuerpos antiADN bicatenario (dsDNA):

En ensayos clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab que fueron negativos para ANA en la visita basal desarrollaron positividad para ANA durante el estudio en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsDNA por primera vez en aproximadamente el 17% de los pacientes


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



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-dsDNA. Los casos de lupus y pseudolupus, sin embargo, siguen siendo poco frecuentes (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Población pediátrica

Pacientes con artritis reumatoide juvenil

Se estudió infliximab 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 ó 6 mg/kg de infliximab como régimen de inducción de 3 dosis (semanas 0, 2, 6 o semanas 14, 16, 20 respectivamente) seguido de terapia de mantenimiento cada 8 semanas, en combinación con metotrexato.

Reacciones a la perfusión

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

Inmunogenicidad

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

Infecciones

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

Pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Las siguientes reacciones adversas se notificaron más frecuentemente en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que participaron en el ensayo REACH (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Propiedades Farmacodinámicas) que en pacientes adultos con enfermedad de Crohn: anemia (10,7%), sangre en heces (9,7%), leucopenia (8,7%), enrojecimiento facial (8, %), infección vírica (7,8%), neutropenia (6,8%), fractura ósea (6,8%), infección bacteriana (5,8%) y reacción alérgica en el tracto respiratorio (5,8%). A continuación se comentan otras consideraciones especiales.

Reacciones relacionadas con la perfusión

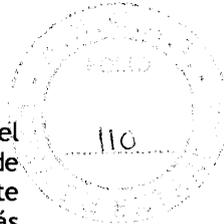
En REACH, el 17,5% de los pacientes aleatorizados experimentaron 1 o más reacciones a la perfusión. No se produjeron reacciones a la perfusión graves, y 2 pacientes del ensayo REACH presentaron reacciones anafilácticas que no fueron graves.

Inmunogenicidad

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

Infecciones

En el ensayo REACH, se notificaron infecciones en el 56,3% de los pacientes aleatorizados tratados con infliximab. Las infecciones se notificaron más frecuentemente en los pacientes que recibieron perfusiones cada 8 semanas que en los que recibieron perfusiones cada 12 semanas (73,6% y



38,0%, respectivamente), mientras que las infecciones graves se notificaron en 3 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y en 4 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. Las infecciones notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección grave notificada más frecuentemente fue el absceso. Se notificaron tres casos de neumonía (1 grave) y 2 casos de herpes zoster (ninguno fue grave).

Pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

En general, las reacciones adversas notificadas en los ensayos de colitis ulcerosa en pediatría (C0168T72) y en los estudios de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2) fueron generalmente coincidentes. En C0168T72, las reacciones adversas más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior, faringitis, dolor abdominal, fiebre y cefalea. La reacción adversa más frecuente fue empeoramiento de la colitis ulcerosa, cuya incidencia fue mayor en pacientes con una pauta de administración cada 12 semanas frente a la pauta de administración cada 8 semanas.

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

Inmunogenicidad

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

Infecciones

Se notificaron reacciones en 31 (51,7%) de 60 pacientes tratados en C0168T72 y 22 (36,7%) requirieron tratamiento antimicrobiano oral o parenteral. El porcentaje de pacientes con infecciones en C0168T72 fue similar al estudio (REACH) de la enfermedad de Crohn en pediatría pero mayor que el porcentaje en los estudios de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2). La incidencia general de infecciones en C0168T72 fue 13/22 (59%) en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y 14/23 (60,9%) en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. Las infecciones del sistema respiratorio notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior (7/60 [12%]) y faringitis (5/60 [8%]). Se notificaron infecciones graves en 12% (7/60) de todos los pacientes tratados.

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

Experiencia postcomercialización

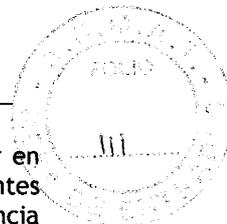
Las reacciones adversas graves y espontáneas de la fase de postcomercialización con infliximab en la población pediátrica han incluido neoplasias, incluidos linfomas de células T hepatoesplénicas, alteraciones pasajeras en las enzimas hepáticas, síndromes pseudolúpicos y positividad a anticuerpos (ver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

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

LLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



En los ensayos clínicos de artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves fue mayor en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab y metotrexato (11,3%) que en los pacientes menores de 65 años de edad (4,6%). En los pacientes tratados con metotrexato solo, la incidencia de infecciones graves fue del 5,2% en pacientes mayores de 65 años frente al 2,7% en pacientes menores de 65 años (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

SOBREDOSIFICACION

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACION

Conservar el frasco ampolla cerrado a temperatura entre 2 y 8°C. Este producto no contiene conservantes.

Los frascos ampolla de Ixifi se pueden conservar a temperaturas de hasta un máximo de 30°C durante un único período de hasta 6 meses, pero sin exceder la fecha de vencimiento original. La nueva fecha de vencimiento debe ser escrita en la caja. Luego de ser retirado del almacenamiento refrigerado, Ixifi no se debe volver a almacenar refrigerado.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

PRESENTACIÓN

Envases que contienen 1 frasco ampolla.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° ...

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, Puurs, Bélgica

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 31/Jul/2017

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

LLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

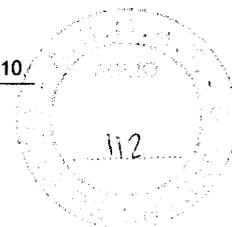
Número:

Referencia: PROSPECTO IXIFI

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 36 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.13 12:19:22 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.13 12:19:23 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO - Información para el paciente

Información para el paciente

IXIFI

INFLIXIMAB 100 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable IV

Venta bajo receta archivada

Industria Belga

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Ixifi y para qué se utiliza

Ixifi contiene un principio activo llamado infliximab. Infliximab es un tipo de proteína de origen humano y de ratón.

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

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

Ixifi se utiliza también en adultos y niños a partir de 6 años de edad para el tratamiento de:

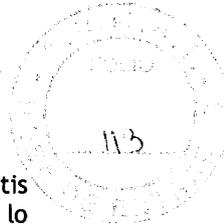
- Enfermedad de Crohn
- Colitis ulcerosa.

Ixifi bloquea la acción de una proteína llamada 'factor de necrosis tumoral alfa' (TNF α). Esta proteína está involucrada en el proceso inflamatorio del organismo y su bloqueo puede reducir la inflamación en su organismo.

Artritis reumatoide

LL-PLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



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

- reducir los signos y síntomas de su enfermedad,
- retrasar el daño en sus articulaciones,
- mejorar su estado físico.

Artritis psoriásica

La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, generalmente acompañada de psoriasis. Si tiene artritis psoriásica activa se le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde suficientemente bien a estos medicamentos, se le administrará Ixifi para:

- reducir los signos y síntomas de su enfermedad,
- disminuir el daño en sus articulaciones,
- mejorar su estado físico.

Espondilitis anquilosante (Enfermedad de Bechterew)

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

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

Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel. Si presenta psoriasis en placas moderada a severa, primero se le administrarán otros medicamentos u otros tratamientos como fototerapia. Si no responde suficientemente bien a estos medicamentos o tratamientos, se le administrará Ixifi para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Colitis ulcerosa

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

Enfermedad de Crohn

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

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ixifi

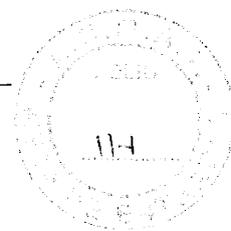
No se le debe administrar Ixifi si:

- es alérgico a infliximab (el principio activo de Ixifi) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- es alérgico (hipersensible) a proteínas que provienen del ratón,
- tiene tuberculosis (TB) u otra infección grave como neumonía o septicemia (infección bacteriana grave de la sangre),
- presenta falla del funcionamiento del corazón (insuficiencia cardíaca) moderada o grave.

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

LL-PLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que le administren Ixifi si:

Ha recibido antes tratamiento con cualquier medicamento que contenga infliximab

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

Infecciones

- Informe a su médico si tiene una infección aunque sea muy leve, antes de que le administren Ixifi.
- Informe a su médico si ha vivido o viajado a algún lugar donde son frecuentes infecciones como histoplasmosis, coccidioomicosis o blastomicosis, antes de que le administren Ixifi. Estas infecciones están causadas por unos tipos específicos de hongos y pueden afectar a los pulmones o a otras partes de su organismo.
- Puede contraer una infección más fácilmente cuando está siendo tratado con Ixifi. Si tiene 65 o más años de edad, tiene un mayor riesgo.
- Estas infecciones pueden ser graves e incluyen tuberculosis, infecciones causadas por virus, hongos o bacterias, u otras infecciones oportunistas y septicemia, que pueden poner en peligro la vida.

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

Tuberculosis (TB)

- Es muy importante que informe a su médico si ha tenido alguna vez TB o si ha estado en contacto cercano con alguien que ha tenido o tiene TB.
- Su médico le hará una prueba para ver si tiene TB. Se han notificado casos de TB en pacientes tratados con Ixifi, e incluso en pacientes que han sido tratados con medicamentos para la TB.
- Si su médico considera que está en riesgo de TB, deberá ser tratado con medicamentos para la TB antes de que le administren Ixifi.

Informe a su médico inmediatamente si nota síntomas de TB durante el tratamiento con Ixifi. Los síntomas son tos persistente, pérdida de peso, cansancio, fiebre, sudores nocturnos.

Virus de la hepatitis B (VHB)

- Informe a su médico si es portador o si tiene o ha tenido hepatitis B antes de que le administren Ixifi.
- Informe a su médico si piensa que puede tener riesgo de contraer el VHB.
- Su médico debe hacerle pruebas de VHB.
- El tratamiento con bloqueantes del TNF tales como Ixifi puede producir reactivación del virus de la hepatitis B en personas portadoras de este virus, que en algunos casos puede suponer una amenaza para la vida.

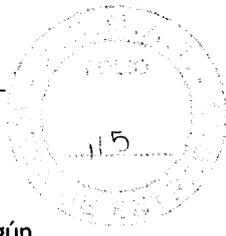
Problemas cardíacos

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

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

LL-PLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



Cáncer y linfoma

- Informe a su médico si tiene o ha tenido linfoma (un tipo de cáncer de la sangre) o algún otro tipo de cáncer antes de que le administren Ixifi.
- Los pacientes con artritis reumatoide del tipo más grave, que han tenido la enfermedad durante mucho tiempo, pueden tener mayor riesgo que la media de desarrollar linfoma.
- Los niños y adultos tratados con Ixifi pueden tener un riesgo mayor de desarrollar linfoma u otro tipo de cáncer.
- Algunos pacientes que han recibido bloqueantes del TNF, incluyendo Ixifi han desarrollado un tipo raro de cáncer llamado linfoma de células T hepatoesplénico. De estos pacientes, la mayor parte fueron varones adolescentes o adultos jóvenes y la mayoría con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Este tipo de cáncer normalmente es mortal. Todos esos pacientes habían recibido también medicamentos como azatioprina o 6-mercaptopurina, además de bloqueantes del TNF.
- Algunos pacientes tratados con infliximab han desarrollado algunos tipos de cáncer de piel.
- Informe a su médico si se producen cambios en la apariencia de la piel o crecimiento anormal de la piel durante o después del tratamiento.
- Algunas mujeres en tratamiento con Ixifi para artritis reumatoide han desarrollado cáncer de cuello uterino. A las mujeres tratadas con Ixifi, incluso aquellas mayores de 60 años, su médico puede recomendarles controles regulares de cáncer de cuello de útero.

Enfermedad del pulmón o grandes fumadores

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

Enfermedad del sistema nervioso

- Informe a su médico si tiene o ha tenido alguna vez un problema que afecte a su sistema nervioso antes de que le administren Ixifi. Esto incluye esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, si tiene ataques o ha tenido un diagnóstico de "neuritis óptica".
- Informe a su médico inmediatamente si nota síntomas de enfermedad nerviosa durante el tratamiento con Ixifi. Los síntomas pueden ser cambios de la vista, debilidad en los brazos o piernas, entumecimiento u hormigueo en alguna parte del cuerpo.

Aperturas anormales de la piel

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

Vacunaciones

- Informe a su médico si recientemente ha tenido o tiene que ponerse una vacuna.
- No debería recibir ciertas vacunas mientras está utilizando Ixifi.
- Algunas vacunaciones pueden causar infecciones. Si ha recibido tratamiento con Ixifi durante su embarazo, su bebé puede tener un mayor riesgo de contraer dichas infecciones hasta seis meses después del nacimiento. Es importante que informe a los médicos de su bebé y a otros profesionales sanitarios sobre su tratamiento con Ixifi con el fin de decidir cuando su bebé puede ser vacunado, incluyendo vacunas de microorganismos vivos, como la BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis). Para más información vea la sección sobre Embarazo y lactancia.

Agentes infecciosos terapéuticos

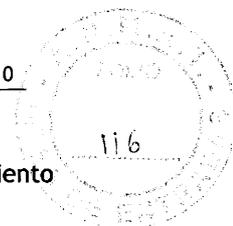
- Informe a su médico si ha recibido recientemente o va a recibir tratamiento con agentes infecciosos (como una instilación BCG usada para el tratamiento del cáncer).

Operaciones o intervenciones dentales

- Informe a su médico si va a tener alguna intervención u operación dental.

LL-PLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



- Informe a su cirujano o al dentista que efectúa la intervención, que está en tratamiento con Ixifi.

Niños y adolescentes

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

- Algunos niños y adolescentes tratados con bloqueantes del TNF como Ixifi han desarrollado cánceres, algunos de tipo poco frecuentes, que en algunas ocasiones llevaron a la muerte.
- Más niños tratados con Ixifi desarrollaron infecciones en comparación con adultos.
- Los niños deben recibir las vacunas recomendadas antes de empezar el tratamiento con Ixifi.

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

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

Uso de Ixifi con otros medicamentos

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

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

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

- Medicamentos que afectan su sistema inmunitario.
- Medicamentos que contienen anakinra. Ixifi y anakinra no deben utilizarse a la vez.
- Medicamentos que contienen abatacept. Ixifi y abatacept no deben utilizarse a la vez.

No debe recibir vacunas de microorganismos vivos mientras está utilizando Ixifi. Si estaba utilizando Ixifi durante el embarazo, informe al médico de su bebé y a otros profesionales de la salud al cuidado de su bebé sobre su tratamiento con Ixifi antes de que el bebé reciba alguna vacuna.

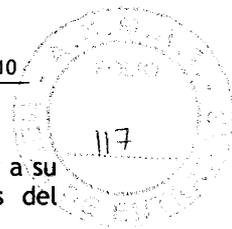
Si no está seguro de si algo de lo anterior le ocurre, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Ixifi.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. El uso de Ixifi durante el embarazo no está recomendado.
- Debe evitar quedarse embarazada mientras está siendo tratada con Ixifi y hasta 6 meses después de terminar el tratamiento. Asegúrese de usar medidas anticonceptivas durante ese período.
- No dé el pecho mientras está siendo tratada con Ixifi y hasta 6 meses después del último tratamiento con Ixifi.
- Si ha recibido tratamiento con Ixifi durante su embarazo, su bebé puede tener un mayor riesgo de contraer una infección.
- Es importante que informe a los médicos de su bebé y a otros profesionales de la salud sobre su tratamiento con Ixifi antes de que su bebé vaya a ser vacunado. Si recibió Ixifi mientras estaba embarazada, la administración de la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis) a su bebé dentro de los 6 meses siguientes tras el nacimiento, puede producir

LL-PLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



infecciones con graves complicaciones, incluyendo la muerte. No se debe administrar a su bebé vacunas de microorganismos vivos como la BCG en los 6 meses después del nacimiento. Para más información vea la sección sobre las vacunaciones.

- En niños nacidos de mujeres tratadas con Ixifi durante el embarazo, se ha comunicado un grave descenso en el número de glóbulos blancos en sangre. Si su bebé tiene fiebre o infecciones continuas, póngase en contacto con el médico de su bebé inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

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

Ixifi contiene sodio

3. Cómo se le administrará Ixifi

Cómo se le administrará Ixifi

- Su médico o enfermera le administrará Ixifi.
- Su médico o enfermera preparará Ixifi para la perfusión.
- Ixifi le será perfundido lentamente (durante un período de 2 horas) en una de las venas.
- Normalmente será en el brazo. Esto se llama 'perfusión intravenosa' o en goteo. Tras el tercer tratamiento, su médico decidirá si le administra Ixifi durante 1 hora.
- Usted estará controlado mientras le administran Ixifi y también durante 1 ó 2 horas después.

Cuánto Ixifi se le administrará

- El médico decidirá su dosis (en mg) y cada cuánto tiempo se le administrará Ixifi. Esto dependerá de su enfermedad, peso y cómo responda a Ixifi.
- La tabla inferior muestra cada cuánto normalmente se le administrará este medicamento.

1er tratamiento	0 semanas
2do tratamiento	2 semanas después de su 1er tratamiento
3er tratamiento	6 semanas después de su 1er tratamiento
Más tratamientos	Cada 6 a 8 semanas, según su enfermedad

Artritis reumatoide

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

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

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

Uso en niños y adolescentes

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

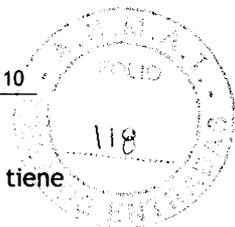
Si le administran demasiado Ixifi

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

Si olvidó o no acudió a su perfusión de Ixifi

LL-PLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



Si olvidó o no acudió a una cita para recibir Ixifi, concierte una cita lo más pronto posible. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

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

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

- **Signos de reacción alérgica** como hinchazón de su cara, labios, boca o garganta, que puede causar dificultad al tragar o respirar, erupción en la piel, urticaria, hinchazón en las manos, pies o tobillos. La reacción alérgica puede suceder en las 2 horas después de la perfusión o más tarde. Pueden producirse más signos de reacción alérgica hasta 12 días después de su perfusión como dolor en los músculos, fiebre, dolor en las articulaciones o la mandíbula, dolor de garganta, o dolor de cabeza.
- **Signos de insuficiencia cardíaca** tales como malestar o dolor en el pecho, dolor en el brazo, dolor de estómago, dificultad para respirar, ansiedad, aturdimiento, mareos, desmayos, sudoración, náuseas, vómitos, palpitaciones o golpeteo en el pecho, latido rápido o lento del corazón y/o hinchazón de los pies.
- **Signos de infección (incluyendo TB)** como fiebre, cansancio, tos (persistente), dificultad para respirar, síntomas parecidos a la gripe, pérdida de peso, sudores nocturnos, diarrea, heridas, problemas dentales o escozor al orinar.
- **Signos de problemas pulmonares** como tos, dificultad para respirar u opresión en el pecho.
- **Signos de un problema del sistema nervioso (incluyendo problemas oculares)** como ataques, entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo, debilidad en brazos o piernas, alteraciones de la vista como visión doble u otros problemas oculares.
- **Signos de problemas hepáticos** como piel u ojos amarillentos, orina de color marrón oscuro o dolor en la parte superior derecha del estómago, fiebre.
- **Signos de enfermedad del sistema inmunitario denominada lupus** como dolor en las articulaciones, erupción sensible al sol en las mejillas o brazos.
- **Signos de recuento bajo de células de la sangre** tal como fiebre persistente, hemorragia o aparición de moretones con facilidad o palidez.

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

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

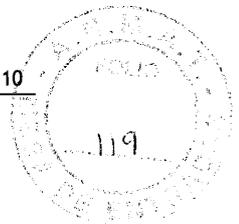
- Dolor de estómago, náuseas.
- Infecciones víricas como herpes o gripe.
- Infecciones del aparato respiratorio alto como sinusitis.
- Dolor de cabeza.
- Efecto adverso debido a una perfusión.
- Dolor.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 personas)

- Cambios en el funcionamiento del hígado, aumento de las enzimas hepáticas (se muestran en los análisis de sangre).
- Infecciones de pulmón o pecho, como bronquitis o neumonía.
- Dificultad o dolor respiratorio, dolor en el pecho.
- Hemorragias en el estómago o intestinos, diarrea, indigestión, ardor de estómago, estreñimiento.
- Erupción (urticaria), erupción cutánea con picor o piel seca.
- Problemas de equilibrio o sensación de vértigo.

LL-PLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



- Fiebre, aumento de la sudoración.
- Problemas de circulación como baja o alta presión sanguínea.
- Cardenales, sofoco o hemorragia nasal, calor, enrojecimiento de la piel (rubor).
- Sensación de cansancio o debilidad.
- Infecciones bacterianas como septicemia, absceso o infección de la piel (celulitis).
- Problemas de la sangre como anemia o recuento bajo de glóbulos blancos.
- Inflamación de los ganglios linfáticos.
- Depresión, alteraciones del sueño.
- Problemas oculares que incluyen ojos rojos e infecciones.
- Latidos cardíacos más rápidos (taquicardia) o palpitaciones.
- Dolor en las articulaciones, músculos o espalda.
- Infección del tracto urinario.
- Psoriasis, problemas de la piel como el eccema y la caída del cabello.
- Reacciones en el lugar de inyección como dolor, hinchazón, eritema o picazón.
- Escalofríos, acumulación de líquidos bajo de la piel que causa hinchazón.
- Sensación de entumecimiento o de hormigueo.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1.000 personas)

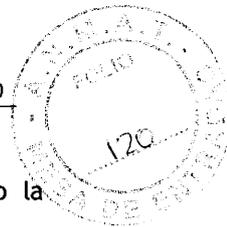
- Falta de riego sanguíneo, hinchazón de una vena.
- Problemas de la piel como vesículas, verrugas, coloración o pigmentación anormal de la piel, o labios hinchados.
- Reacciones alérgicas graves (por ej., anafilaxis), enfermedad del sistema inmunitario llamada lupus, reacciones alérgicas a proteínas extrañas.
- Heridas que tardan en cicatrizar.
- Inflamación del hígado (hepatitis) o de la vesícula biliar, daño hepático.
- Sentirse olvidadizo, irritable, confuso, nervioso.
- Problemas oculares que incluyen visión borrosa o reducida, ojos hinchados o con orzuelos.
- Mal funcionamiento del corazón o empeoramiento del mismo, disminución del latido.
- Desmayo.
- Convulsiones, problemas de nervios.
- Úlcera de intestino u obstrucción intestinal, dolor o retorcijones en el estómago.
- Inflamación del páncreas (pancreatitis).
- Infecciones por hongos como infección por Cándida.
- Trastornos pulmonares (como edema).
- Líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural).
- Infecciones renales.
- Recuento bajo de plaquetas, demasiados glóbulos blancos en sangre.
- Infecciones en la vagina.

Efectos adversos raros (pueden afectar entre 1 y 10 de cada 10.000 personas)

- Un tipo de cáncer sanguíneo (linfoma).
- La sangre no proporciona suficiente oxígeno al organismo, problemas de circulación como estrechamiento de una vena.
- Inflamación de las membranas que protegen el cerebro (meningitis).
- Infecciones debidas a un sistema inmunitario debilitado.
- Infección por Hepatitis B, cuando la ha tenido con anterioridad.
- Hinchazón o crecimiento anormal de tejidos.
- Inflamación de pequeños vasos sanguíneos (vasculitis).
- Trastornos del sistema inmunitario que podrían afectar a los pulmones, la piel y los ganglios linfáticos (por ejemplo, sarcoidosis).
- Falta de interés o emoción.
- Problemas graves de la piel como necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson o eritema multiforme, problemas de la piel como forúnculos.

LL-PLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



- Trastornos graves del sistema nervioso como mielitis transversa, enfermedad como la esclerosis múltiple, neuritis óptica y síndrome de Guillain-Barré.
- Líquido en la lámina que protege el corazón (derrame pericárdico).
- Problemas graves en el pulmón (como trastorno pulmonar intersticial).
- Melanoma (un tipo de cáncer de piel).
- Cáncer de cuello de útero
- Recuento bajo en sangre, incluyendo un grave descenso en el número de glóbulos blancos en sangre.

Otros efectos adversos (frecuencia no conocida)

- Cáncer en niños y adultos.
- Un cáncer sanguíneo raro que afecta principalmente a personas jóvenes (linfoma hepatoesplénico de células T).
- Falla hepática.
- Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel).
- Empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (se manifiesta como una erupción cutánea acompañada de debilidad muscular).
- Pérdida temporal de la vista durante o después de dos horas de perfusión.
- El uso de vacunas 'de microorganismos vivos' puede producir una infección causada por los virus o bacterias 'de microorganismos vivos' incluidos en la vacuna (cuando se tiene un sistema inmunológico debilitado).

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o comunicarse con ANMAT
Responde al 0800-333-1234**

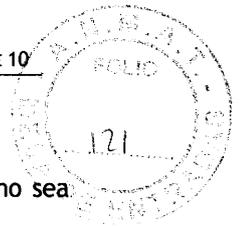
5. Conservación de Ixifi

Por lo general, los profesionales de la salud se responsabilizan de la conservación de Ixifi. Los detalles de conservación, si los necesita, son los siguientes:

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta y en el envase.

LL-PLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



- Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).
- Se recomienda que cuando se prepare Ixifi para perfusión, se utilice tan pronto como sea posible (antes de 3 horas).
- No utilice este medicamento si hay alteración del color o presencia de partículas extrañas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ixifi

- El principio activo es infliximab. Cada frasco ampolla contiene 100 mg de infliximab. Después de la preparación cada ml contiene 10 mg de infliximab.
- Los demás componentes son Succinato disódico hexahidratado, Acido succínico, Sacarosa, Polisorbato 80.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ixifi se presenta en un frasco ampolla de vidrio que contiene un polvo liofilizado para inyección intravenosa.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

PRESENTACIÓN

Envases que contienen 1 frasco ampolla.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° ...

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, Puurs, Bélgica

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 31/Jul/2017

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

LL-PLD_Arg_Local Innovator_31Jul2017_v1


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PARA EL PAC. IXIFI

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.13 12:19:28 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.13 12:19:37 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Certificado - Redacción libre

Número:

Referencia: CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REM N° 59.192 - Expte. 1-47-1110-299-18-8

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59.192

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: Pfizer S.R.L.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: IXIFI

Nombre Genérico (IFA/s): INFLIXIMAB

Concentración: 100 mg de Infliximab/ frasco ampolla

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para solución inyectable

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
-----------------------------------	-----------	------------------

Infliximab	100	mg
------------	-----	----

Excipiente	Contenido	Unidad de medida
Succinato de sodio hexahidratado	12.1	mg
Ácido succinico	0.6	mg
Sacarosa	250	mg
Polisorbato 80	0,5	mg

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s: Biotecnológico

Envase Primario: frasco ampolla de vidrio transparente Tipo I.

Presentaciones: Estuche de cartulina que contiene 1 frasco ampolla de vidrio transparente Tipo I con polvo liofilizado

Período de vida útil: 48 (CUARENTA Y OCHO) meses

Forma de conservación: Conservar en heladera, entre 2C - 8C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía de administración: Vía intravenosa

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s: 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.

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 (incluidos 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 a la terapia convencional incluidos un corticosteroide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria, o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichas terapias. Infliximab solamente se ha estudiado en combinación con terapia inmunosupresora convencional.

Colitis ulcerosa

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, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias.

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 han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional que incluye corticosteroides y 6-MP o AZA, o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias

Espondilitis anquilosante

IXIFI está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave, en pacientes adultos que hayan respondido de forma inadecuada a la terapia 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

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

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

3. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

Fabricación del principio activo

Boheringer Ingelheim Phamra GmbH & Co KG- Birkendorfer 65- Biberach. Alemania

Fabricación del Producto terminado

Pfizer Manufacturing Belgium NV- Rijksweg 12. Puurs. Belgica Fabricación del producto terminado y acondicionamiento secundario

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACION EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

Pfizer S.R.L- Carlos Berg 3669-CABA- Argentina

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la disposición autorizante.

Expediente N° 1-47-1110-299-18-8