

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Remsima 120 mg solución inyectable en jeringa precargada. Remsima 120 mg solución inyectable en pluma precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Remsima 120 mg solución inyectable en jeringa precargada. Cada jeringa precargada individual de 1 ml contiene 120 mg de infliximab*. Remsima 120 mg solución inyectable en pluma precargada. Cada pluma precargada individual de 1 ml contiene 120 mg de infliximab*. * Infiximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante. **Excipientes(s) con efecto conocido** Sorbitol 45 mg por 1 ml Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Solución inyectable (inyección) Solución de transparente a opalescente, de incolora a marrón pálido. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** **Artritis reumatoide** Remsima, 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 (FAME), entre ellos el metotrexato, ha sido inadecuada. En pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros FAME. 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** Remsima 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. En el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con tratamiento convencional (entre ellos antibióticos, drenaje y tratamiento inmunosupresor). **Colitis ulcerosa** Remsima está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, que incluye corticosteroides y 6 mercaptopurina (6 MP) o azatioprina (AZA), o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos. **Espondilitis anquilosante** Remsima está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que hayan respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional. **Artritis psoriásica** Remsima está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con FAME no ha sido adecuada. Remsima se debe administrar en combinación con metotrexato o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o a los que esté contraindicado el metotrexato. Infiximab 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 poliartrales de la enfermedad. **Psoriasis** Remsima 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 psoraleno-ultravioleta A (PUVA). **4.2 Posología y forma de administración** El tratamiento con Remsima se debe de iniciar y supervisar por médicos cualificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de afecciones para las que está indicado Remsima. En los pacientes tratados con Remsima se les debe entregar el prospecto y la tarjeta de información para el paciente. Las instrucciones de uso se proporcionan en el prospecto. Para inyecciones posteriores y después de la formación apropiada en la técnica de inyección subcutánea, los pacientes pueden inyectarse ellos mismos Remsima si su médico determina que es apropiado y con seguimiento médico, según sea necesario. La idoneidad del paciente para el uso subcutáneo en el domicilio debe evaluarse y se debe aconsejar a los pacientes que informen a su profesional sanitario si experimentan síntomas de una reacción alérgica antes de administrar la siguiente dosis. Los pacientes deben buscar atención médica de inmediato si desarrollan síntomas de reacciones alérgicas graves (ver la sección 4.4). Durante el tratamiento con Remsima se deben optimizar otros tratamientos concomitantes, por ejemplo, corticosteroides e inmunosupresores. Es importante consultar la etiqueta del producto para asegurarse de que se está administrando la formulación correcta (intravenosa o subcutánea) al paciente, según la prescripción. La formulación subcutánea de Remsima no está indicada para su administración intravenosa y se debe administrar únicamente mediante una inyección subcutánea. **Posología Adultos (a los 18 años de edad)** El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como tratamiento de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 3 mg/kg de infliximab administradas con 2 semanas de diferencia. La dosis recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es 120 mg una vez cada 2 semanas. Remsima se debe administrar concomitantemente con metotrexato. Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento. **Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave** El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como tratamiento de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab administradas con 2 semanas de diferencia. La dosis recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es 120 mg una vez cada 2 semanas. Si un paciente no responde después de 2 dosis de perfusiones intravenosas, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial. **Enfermedad de Crohn activa, fistulizante** Remsima 120 mg administrados como inyección subcutánea 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab administradas con 2 semanas de diferencia. La dosis recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es 120 mg una vez cada 2 semanas. Si un paciente no presenta respuesta después de 6 dosis (es decir, 2 perfusiones intravenosas y 4 inyecciones subcutáneas), no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. En la enfermedad de Crohn, la experiencia con la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada y se carece de datos comparativos sobre el beneficio / riesgo de estrategias alternativas para el tratamiento continuado. **Colitis ulcerosa** El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como tratamiento de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab administradas con 2 semanas de diferencia. La dosis recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es 120 mg una vez cada 2 semanas. Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, es decir, 2 perfusiones intravenosas y 4 inyecciones subcutáneas. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo. **Espondilitis anquilosante** El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como tratamiento de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab administradas con 2 semanas de diferencia. Si un paciente no responde a las 6 semanas (es decir, después de 2 perfusiones intravenosas), no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. **Artritis psoriásica** El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como tratamiento de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab administradas con 2 semanas de diferencia. **Psoriasis** El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como tratamiento de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab administradas con 2 semanas de diferencia. Si un paciente no responde después de 14 semanas (esto es, 2 perfusiones intravenosas y 5 inyecciones subcutáneas), no se deberá continuar el tratamiento con infliximab. **Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide** A partir de la experiencia con infliximab intravenoso, si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, infliximab se puede readministrar dentro de las 16 semanas después de la última administración. En los ensayos clínicos con infliximab intravenoso, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad retardada y se han producido después de intervalos libres de infliximab menores de 1 año (ver secciones 4.4 y 4.8). No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de infliximab de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide. **Readministración en colitis ulcerosa** A partir de la experiencia con infliximab intravenoso, no se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8). **Readministración en espondilitis anquilosante** A partir de la experiencia con infliximab intravenoso, no se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8). **Readministración en artritis psoriásica** A partir de la experiencia con infliximab intravenoso, no se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8). **Readministración en psoriasis** La experiencia limitada en la readministración con una dosis única de infliximab intravenoso en psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, de leve a moderadas, cuando se compara con el régimen de inducción inicial. La experiencia limitada con la readministración de infliximab intravenoso 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 de infliximab intravenoso cada 8 semanas (ver sección 4.8). **Readministración para todas las indicaciones** Cuando se interrumpe el tratamiento de mantenimiento, y haya necesidad de la readministración, no se recomienda la utilización de una nueva pauta posológica de inducción de infliximab intravenoso (ver sección 4.8). En esta situación, infliximab debe reiniciarse con una única dosis de infliximab intravenoso, seguido de la dosis de mantenimiento de infliximab subcutáneo conforme a las recomendaciones descritas anteriormente, administrada 4 semanas después de la última administración de infliximab intravenoso. **Cambio a y desde la formulación subcutánea de Remsima en todas las indicaciones:** Al cambiar del tratamiento de mantenimiento con formulación intravenosa de infliximab a la formulación subcutánea de Remsima, la formulación subcutánea se puede administrar 8 semanas después de la última administración de las perfusiones intravenosas de infliximab. No existe suficiente información sobre el cambio en pacientes que recibieron perfusiones intravenosas de infliximab superiores a 3 mg/kg para artritis reumatoide o 5 mg/kg para la enfermedad de Crohn cada 8 semanas a la formulación subcutánea de Remsima. La información relativa a los pacientes que cambian de la formulación subcutánea a la formulación intravenosa de Remsima no está disponible. **Uso de dosis Si** los pacientes omiten una inyección de formulación subcutánea de Remsima, se les deben dar instrucciones para administrarse la dosis omitida de manera inmediata en el caso de que esto ocurra dentro de los 7 días posteriores a la dosis omitida, y que luego se mantenga en la pauta posológica original de administración cada dos semanas. Si la dosis se retrasa 8 días o más, se deben dar instrucciones a los pacientes para que se salten la dosis omitida, esperen a la siguiente dosis programada y mantengan la pauta posológica original de administración cada dos semanas. **Poblaciones especiales** **Mujeres de edad avanzada** No se han realizado ensayos específicos con infliximab en pacientes de edad avanzada. En los ensayos clínicos, no se han observado diferencias importantes relacionadas con la edad en el aclaramiento o en el volumen de distribución con formulaciones intravenosas de infliximab y lo mismo cabe esperar para la formulación subcutánea. No se requiere un ajuste de la dosis. Para mayor información en relación a la seguridad de infliximab en pacientes de edad avanzada (ver secciones 4.4 y 4.8). **Insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática** Infiximab no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica. **Población pediátrica** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del tratamiento con Remsima por vía subcutánea en niños de menores 18 años. No se dispone de datos. Por lo tanto, se recomienda el uso subcutáneo de Remsima únicamente en adultos. Forma de administración Remsima 120 mg solución inyectable en jeringa precargada o en pluma precargada se administra únicamente mediante inyección subcutánea. Las instrucciones de uso completas se proporcionan en el prospecto. Para las dos perfusiones intravenosas iniciales, los pacientes pueden ser tratados previamente, por ejemplo con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4). El médico debe garantizar el seguimiento apropiado de los pacientes para cualquier reacción sistémica a la inyección y reacción localizada en el lugar de la inyección después de administrar la inyección subcutánea inicial. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo, a otras proteínas murinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. Pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas (ver sección 4.4). Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (clase II/III según la clasificación NYHA) (ver secciones 4.4 y 4.8). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** **Trazabilidad** Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. **Reacción sistémica a la inyección/reacción localizada en el lugar de la inyección/hipersensibilidad** Infiximab se ha asociado con reacciones sistémicas a la inyección, shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad retardada (ver sección 4.8). Durante la perfusión (en cuestión de segundos) o a las pocas horas después de la administración de infliximab, pueden aparecer reacciones agudas, incluyendo reacciones anafilácticas. Si se producen reacciones agudas, se debe buscar inmediatamente tratamiento médico. Por este motivo, las administraciones intravenosas iniciales deben tener lugar donde haya disponible de inmediato un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente, por ejemplo, con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y pasajeros. Las reacciones localizadas en el lugar de la inyección de naturaleza predominantemente de leve a moderada incluyen las siguientes reacciones limitadas al lugar de la inyección: eritema, dolor, prurito, hinchazón, endurecimiento, moretones, hematoma, edema, frío, parestesia, hemorragia, irritación, erupción, úlcera, urticaria, vesículas en el lugar de aplicación y costras se notificaron como asociadas al tratamiento subcutáneo con infliximab. La mayoría de estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente después o en las 24 horas posteriores a la inyección subcutánea. La mayoría de estas reacciones se resolvieron de manera espontánea sin tratamiento. Se pueden desarrollar anticuerpos frente al infliximab y se ha asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión cuando se administró mediante perfusión intravenosa. Un bajo porcentaje de reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente al infliximab y una reducción de la duración de la respuesta con infliximab administrado por vía intravenosa. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente al infliximab y, en el caso de infliximab administrado por vía intravenosa, una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. El efecto del tratamiento inmunomodulador concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en tratamiento de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con infliximab tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente al infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si se producen reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no se debe administrar más infliximab (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad retardada. Los datos disponibles indican un riesgo incrementado de hipersensibilidad retardada a medida que aumenta el intervalo libre de infliximab. Se aconseja advertir a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si experimentan cualquier reacción adversa retardada (ver sección 4.8). Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad retardada. **Infecciones** Antes, durante y después del tratamiento con infliximab, se debe controlar estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones, entre ellas tuberculosis. Dado que la eliminación de infliximab puede tardar hasta seis meses, se debe continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o septicémica no se le debe administrar tratamiento posterior con infliximab. Se debe tener precaución al considerar la utilización de infliximab en pacientes con infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes, entre ellas el tratamiento inmunosupresor concomitante. Según sea necesario, se debe aconsejar a los pacientes que eviten la exposición a posibles factores de riesgo de infección. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. Los datos experimentales muestran que TNF, es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares. La experiencia clínica muestra que en algunos pacientes tratados con infliximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección. Se debe tener en cuenta que la supresión de TNF, puede enmascarar síntomas de infección como fiebre. La detección precoz de cuadros clínicos atípicos de infecciones graves y de cuadros clínicos típicos de infecciones raras e inusuales es esencial para minimizar retrasos en el diagnóstico y tratamiento. Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves. Se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, entre ellas septicemia y neumonía, fúngicas invasoras, víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han sido mortales; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad > 5 % incluyen neumoquistosis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis. Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con infliximab, se deben controlar estrechamente y someterse a una evaluación diagnóstica completa. Si un paciente desarrolla una nueva infección grave o septicémica, se debe suspender la administración de infliximab e iniciarse el tratamiento antimicrobiano o antifúngico adecuado hasta que la infección esté controlada. **Tuberculosis** Se ha notificado tuberculosis activa en pacientes que recibieron infliximab. Se ha observado que en la mayoría de estas notificaciones la tuberculosis fue extrapulmonar, presentándose como enfermedad local o diseminada. Antes de iniciar el tratamiento con infliximab, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia tanto de tuberculosis activa como inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una anaménesis detallada con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deben realizar en todos los pacientes pruebas de diagnóstico adecuadas (por ejemplo, prueba cutánea de la tuberculina, radiografía de tórax, y/o Determinación de la Liberación de Interferón Gamma) (se pueden aplicar las recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de resultados falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos. Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con infliximab (ver sección 4.3). Si se sospecha tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar con especial cuidado la relación beneficio/riesgo del tratamiento con infliximab. Si se diagnostica tuberculosis inactiva ("latente"), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con tratamiento frente a la tuberculosis antes de iniciar infliximab, y de acuerdo con las recomendaciones locales. Se debe considerar el tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio de infliximab en pacientes que presentan varios o factores de riesgo importantes de tuberculosis y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente. Se debe considerar también la utilización del tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio de infliximab en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado del tratamiento. Se han notificado algunos casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con infliximab durante y después del tratamiento para la tuberculosis latente. Se debe informar a todos los pacientes que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, fiebrícula) durante o después del tratamiento con infliximab. **Infecciones fúngicas invasoras** En los pacientes tratados con infliximab, se debe sospechar una infección fúngica invasora como aspergilosis, candidiasis, neumoquistosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis o blastomycosis ante la aparición de una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasoras en una fase temprana de la exploración de estos pacientes. Las infecciones fúngicas invasoras se pueden presentar diseminadas más que en forma localizada, y las pruebas de antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con una infección activa. Se debe considerar el tratamiento empírico antifúngico adecuado al mismo tiempo que se realiza el diagnóstico teniendo en cuenta tanto el riesgo de una infección fúngica grave como los riesgos de una terapia antifúngica. En el caso de pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasoras como histoplasmosis, coccidioidomycosis o blastomycosis son endémicas, se deben evaluar detenidamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con infliximab antes de iniciar dicho tratamiento. **Enfermedad de Crohn fistulizante** Los pacientes con enfermedad

de Crohn fistulizante con fistulas supurativas agudas no deben iniciar el tratamiento con infliximab hasta que se haya eliminado la fuente de la posible infección, concretamente el absceso (ver sección 4.3). **Reactivación de la hepatitis B (VHB):** Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista del TNF entre ellos infliximab, y que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos tuvieron desenlace mortal. Los pacientes se deben hacer la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con infliximab. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que precisen tratamiento con infliximab se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante varios meses después de finalizado el tratamiento. No se dispone de datos suficientes sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB con tratamiento anti-tumorales juntamente con antagonistas del TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir con infliximab e iniciar tratamiento antiviral eficaz con un tratamiento de soporte adecuado. **Trastornos hepatobiliares:** Durante la experiencia postcomercialización de infliximab, se han observado casos de ictericia y de hepatitis no infecciosas, algunos con características de hepatitis autoinmune. Se han producido casos aislados de insuficiencia hepática que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de distorsión hepática se deben ser evaluar en cuanto a evidencia de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de la ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad, se debe interrumpir infliximab, y se debe realizar una investigación exhaustiva de la alteración. **Administración concomitante de inhibidor del TNF- α y anakinra:** Se observaron infecciones graves y neutropenia en los ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con combinación del tratamiento de etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de infliximab y anakinra. **Administración concomitante de inhibidor del TNF- α y abatacept:** En los ensayos clínicos, la administración concomitante de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones, entre ellas infecciones graves en comparación con los antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la combinación de infliximab y abatacept. **Administración concomitante con otros tratamientos biológicos:** No hay información suficiente en relación al uso concomitante de infliximab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que infliximab. No se recomienda el uso concomitante de infliximab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un riesgo incrementado de infección y otras posibles interacciones farmacológicas. **Cambio entre FAME biológicos:** Se debe tener cuidado y los pacientes deben seguir siendo monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de reacciones adversas, incluida la infección. **Vacunas:** Se recomienda que los pacientes lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con Remsima. Los pacientes tratados con infliximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos (ver secciones 4.5 y 4.6). En un grupo de 90 pacientes adultos con artritis reumatoide del ensayo ASPIRE, un porcentaje similar de pacientes en cada grupo de tratamiento (metotrexato más placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] o infliximab 6 mg/kg [n = 46]) tuvieron un aumento efectivo de dos veces en los títulos de una vacuna antineumocócica polisavalente, lo que indica que infliximab no interfirió con las respuestas inmunitarias humorales independientes de células T. Sin embargo, los estudios de la literatura publicada en diversas indicaciones (por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn) indican que las vacunas de microorganismos inactivados recibidas durante el tratamiento con tratamientos anti-TNF, incluido infliximab, pueden provocar una respuesta inmune menor que en pacientes que no reciben tratamiento anti-TNF. **Vacunas de microorganismos vivos/agentes infecciosos terapéuticos:** En pacientes que están recibiendo tratamiento anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos, son limitados. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de vacunas de microorganismos vivos con infliximab. En lactantes expuestos al infliximab en el útero se ha notificado desenlace mortal, debido a la infección diseminada por *Bacillus Calmette y Guérin* (BCG), tras la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. Se recomienda un período de espera de al menos seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos al infliximab en el útero (ver sección 4.6). Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instalación 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 infliximab. **Procesos autoinmunes:** La deficiencia relativa del TNF, que causa el tratamiento anti-TNF puede dar como resultado el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con infliximab y es positivo para anticuerpos frente ADN de doble hélice, no se debe administrar un tratamiento posterior con infliximab (ver sección 4.8). **Trastornos neurológicos:** El uso de antagonistas del TNF, entre ellos infliximab, ha sido asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síndromes clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, entre ellos esclerosis múltiple y trastornos desmielinizantes periféricos, entre ellos el síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deben considerar detenidamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio del tratamiento con infliximab. Si estos trastornos se desarrollan se debe considerar la interrupción del tratamiento con infliximab. **Neoplasias y trastornos linfoproliferativos:** En los ensayos clínicos controlados de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias, incluyendo linfoma entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de infliximab en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con infliximab fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Durante la postcomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un riesgo basal incrementado de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de larga duración evolución y de alta actividad, lo que complica la estimación del riesgo. En un ensayo clínico exploratorio en el cual se evaluaba el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave, se notificaron más neoplasias en los pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo importante. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con riesgo incrementado de neoplasia por tabaquismo importante. Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF (ver sección 4.8). Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con antagonistas del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia. También se debe tener precaución en pacientes con psoriasis y con anamnesis de tratamiento inmunosupresor amplio o tratamiento prolongado con PUVA. Aunque la administración subcutánea no está indicada en niños menores de 18 años, se debe tener en cuenta que, durante la postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias, entre ellas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Durante la postcomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTLT) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente antes de un antagonista del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP y infliximab se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab no se puede excluir (ver sección 4.8). Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab (ver sección 4.8). Se recomienda exámenes periódicos de piel, especialmente en pacientes con factores de riesgo de cáncer de piel. Un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional utilizando datos de registros de salud nacional suecos encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamientos biológicos o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años. Se debe continuar el reconocimiento periódico en las mujeres tratadas con infliximab, incluso en las mayores de 60 años. Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo incrementado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado antecedentes previos de displasia o carcinoma de colon se deben someter a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes del tratamiento y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales. Los datos actuales no indican que el tratamiento con infliximab influya en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Como no se ha establecido la posibilidad de riesgo incrementado de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico tratados con infliximab, el médico debe considerar detenidamente el riesgo y los beneficios de continuar el tratamiento de los pacientes de forma individualizada. **Insuficiencia cardíaca:** Infliximab se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes se deben controlar estrechamente y no se debe continuar el tratamiento con infliximab en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (ver secciones 4.3 y 4.8). **Reacciones hematológicas:** Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que recibieron antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas que incluyen discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, cardenales, hemorragia, palidez). Se debe considerar interrumpir el tratamiento con infliximab en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas. **Otros:** La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con infliximab en pacientes que se han sometido a intervenciones quirúrgicas, incluyendo artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se deberá tener en cuenta la larga semivida de infliximab. El paciente que requiera tratamiento quirúrgico durante el tratamiento con infliximab se debe controlar estrechamente en cuanto a infecciones, y se deben tomar las medidas adecuadas. La falta de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica establecida que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay evidencias que indique que infliximab empeore o provoque estenosis fibróticas. **Tratamientos especiales:** **Ferrous de hierro de acción rápida:** La incidencia de infecciones graves en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab fue mayor que en aquellos pacientes menores de 65 años, algunos con un desenlace mortal. Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar personas de edad avanzada (ver sección 4.8). **Contenido de sodio y sorbitol:** Remsima contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio" y 45 mg de sorbitol por 1 ml (en cada dosis de 120 mg). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han realizado estudios de interacciones. En pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato u otros inmunomoduladores reduce la formación de anticuerpos frente al infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos por limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de infliximab y anticuerpos frente al infliximab. Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab de forma clínicamente relevante. No se recomienda la combinación de infliximab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que infliximab, entre ellos anakinra y abatacept (ver sección 4.4). No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos y infliximab. Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos al infliximab en el útero durante al menos 6 meses después del nacimiento (ver sección 4.4). No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y infliximab (ver sección 4.4). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Mujeres en edad fértil:** Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con infliximab. **Embarazo:** La cifra moderada de embarazos expuestos a infliximab obtenida de forma prospectiva que resultaron en nacimiento vivo con desenlace conocido, suponen aproximadamente 1.100 expuestos durante el primer trimestre, y no indica un aumento en la tasa de malformación en el recién nacido. De acuerdo a un estudio observacional del Norte de Europa, se observó un riesgo incrementado (OR, IC del 95%; valor p) de parto por cesárea (1.50, 1.14-1.96; p = 0.0032), nacimiento prematuro (1.48, 1.05-2.09; p = 0.024), pequeño para la edad gestacional (2.79, 1.54-5.04; p = 0.0007), y bajo peso al nacer (2.03, 1.41-2.94; p = 0.0002) en mujeres expuestas durante el embarazo al infliximab (con o sin inmunomoduladores/corticosteroides, 270 embarazos) en comparación con mujeres expuestas a inmunomoduladores y/o corticosteroides solos (6.460 embarazos). La posible contribución de la exposición al infliximab y/o la gravedad de la enfermedad subyacente en estos resultados sigue sin estar clara. Debido a su inhibición del TNF, la administración de infliximab durante el embarazo puede afectar a la respuesta inmunológica normal en el recién nacido. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en ratones que utiliza un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF, del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad. La experiencia clínica disponible es limitada. Infliximab solo se debe usar durante el embarazo si es claramente necesario. Infliximab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de los lactantes hasta 6 meses tras el nacimiento. Tras la exposición a infliximab en el útero, los lactantes pueden tener un riesgo incrementado de infección incluso infecciones diseminadas graves que pueden llegar a ser mortales. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) a los lactantes expuestos a infliximab en el útero durante al menos 6 meses tras el nacimiento (ver secciones 4.4 y 4.5). También se han notificado casos de agranulocitosis (ver sección 4.8). **Lactancia:** Se desconoce si infliximab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Como las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar el pecho durante al menos 6 meses después del tratamiento con infliximab. **Fertilidad:** No hay datos preclínicos suficientes para sacar conclusiones sobre los efectos de infliximab en la fertilidad y en la función reproductiva general. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Remsima sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir mareo después de la administración de infliximab (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas:** Resumen del perfil de seguridad. En los ensayos clínicos con infliximab, la reacción adversa al medicamento (RAM) notificada más frecuente, fue la infección del tracto respiratorio superior, que se produjo en el 25,3 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 16,5 % de los pacientes control. Las RAM más graves asociadas con el uso de antagonistas del TNF notificadas con infliximab son reactivación del VHB, ICC (insuficiencia cardíaca congestiva), infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardada), reacciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico/síndrome tipo lupus, trastornos desmielinizantes, trastornos hepatobiliares, linfoma, linfomas hepatoesplénico de células T (HSTLT), leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, sarcoidosis/infección tipo sarcoidosis y reacciones graves a la perfusión (ver sección 4.4). El perfil de seguridad de la formulación subcutánea de Remsima en pacientes con artritis reumatoide activa (evaluada en 168 y 175 pacientes para el grupo de infliximab subcutáneo y el grupo de infliximab intravenoso, respectivamente), pacientes con enfermedad de Crohn activa (evaluada en 59 y 38 pacientes para el grupo de infliximab subcutáneo y el grupo de infliximab intravenoso, respectivamente) y pacientes con colitis ulcerosa activa (evaluada en 38 y 40 pacientes para el grupo de infliximab subcutáneo y el grupo de infliximab intravenoso, respectivamente) fue, por lo general, similar al perfil de seguridad de la formulación intravenosa. **Listado de reacciones adversas:** A continuación se enumeran las RAM de acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos, así como las notificadas durante la experiencia postcomercialización, algunas de ellas con desenlace mortal. En el sistema de por órganos, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/10.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia. **Reacciones adversas en los ensayos clínicos y a partir de la experiencia postcomercialización de infliximab intravenoso:** **Infecciones e infecciones:** Muy frecuentes: Infección vírica (por ejemplo influenza, infección por virus herpes). Frecuentes: Infecciones bacterianas (por ejemplo septicemia, celulitis, abscesos). Poco frecuentes: Tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo candidiasis, onicomiosis), Raras: Meningitis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasoras [neumocistosis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, cryptococcosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterias atípicas, listeriosis, salmonelosis], e infecciones víricas [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B. Frecuencia no conocida: Infección oportunista (después de la exposición al infliximab en el útero) *. **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos):** Raras: Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino. Frecuencia no conocida: Linfoma hepatoesplénico de células T (principalmente en varones adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel, sarcoma de Kaposi. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Frecuentes: Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía. Poco frecuentes: Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis. Raros: Agranulocitosis (incluyendo lactantes expuestos a infliximab en el útero), púrpura trombocitopénica, pancitopenia trombótica, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática. **Trastornos del sistema inmunológico:** Frecuentes: Síntomas respiratorios alérgicos. Poco frecuentes: Reacción anafiláctica, síndrome tipo lupus, enfermedad del suero o reacción tipo enfermedad del suero. **Raros:** Shock anafiláctico, vasculitis, reacción tipo sarcoidosis. **Trastornos psiquiátricos:** Frecuentes: Depresión, insomnio. Poco frecuentes: Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo. **Raros:** Apatía. **Trastornos del sistema nervioso:** Muy frecuentes: Cefalea. Frecuentes: Vértigo, mareo, hipostesia, parestesia. Poco frecuentes: Crisis convulsivas, neuropatías. Raros: Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad tipo esclerosis múltiple y neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal). Frecuencia no conocida: Accidentes cerebrovasculares asociados temporalmente a la cercanía de la perfusión. **Trastornos oculares:** Frecuentes: Conjuntivitis. Poco frecuentes: Queratitis, edema periorbitar, orzuelo. Raros: Endoftalmitis. Frecuencia no conocida: Pérdida visual transitoria producida durante o en las 2 horas después de la perfusión. **Trastornos cardíacos:** Frecuentes: Taquicardia, palpitación. Poco frecuentes: Insuficiencia cardíaca (nueva aparición 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, rubefacción. Poco frecuentes: Isquemia periférica, tromboflebitis, hematomas. **Raros:** Insuficiencia circulatoria, ptequeyas, vasoespasmo. **Trastornos respiratorios, broncos y medula:** 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 (tal como enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis). **Trastornos gastrointestinales:** Muy frecuentes: Dolor abdominal, náuseas. Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento. Poco frecuentes: Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queratitis. **Trastornos hepatobiliares:** Frecuentes: Función hepática anormal, transaminasas elevadas. Poco frecuentes: Hepatitis, daño hepatocelular, colelitiasis. Raros: Hepatitis autoinmune, ictericia. Frecuencia no conocida: Insuficiencia hepática. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Frecuentes: Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), urticaria, erupción, prurito,

hiperhidrosis, piel seca, dermatitis fúngica, eczema, alopecia. Poco frecuentes: Erupción ampollosa, seborrea, rosácea, papiloma de piel, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel. Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson. Raros: eritema multiforme, furunculosis, dermatosis bullosa linfar mediada por IgA (LAD), pustulosis exantemática generalizada aguda (PGEA), reacciones liquenoides. Frecuencia no conocida: Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** Frecuentes: Artralgias, migraja, dolor de espalda. **Trastornos renales y urinarios:** Frecuentes: Infección del tracto urinario. Poco frecuentes: Pielonefritis. **Trastornos del aparato reproductivo y de la mama:** Poco frecuentes: Vaginitis. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Muy frecuentes: Reacción relacionada con la perfusión, dolor. Frecuentes: Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en la zona de inyección, escalofores, edema. Poco frecuentes: Alteración de la cicatrización. Raros: Lesión granulomatosa. **Exploraciones complementarias:** Poco frecuentes: Autoanticuerpos positivos. Raras: Factor del complemento anormal. **Incluyendo tuberculosis bovacina (infección diseminada por BCG), ver sección 4.4 Descripción de algunas reacciones adversas al medicamento**

Reacción sistémica a la inyección y reacción localizada en el lugar de la inyección en pacientes adultos a los que se ha administrado la formulación subcutánea de Remsima El perfil de seguridad de la formulación subcutánea de Remsima en combinación con metotrexato se evaluó en un estudio en fase III de grupos paralelos en pacientes con artritis reumatoide. La población de seguridad constaba de 168 pacientes en el grupo de Remsima subcutáneo y 175 pacientes en el grupo de Remsima intravenoso. La tasa de incidencia de las reacciones sistémicas a la inyección (p. ej., eritema, prurito, sofoco y edema) era de 1,2 por 100 años-paciente en el grupo de Remsima subcutáneo (a partir de la semana 6) y de 2,1 por 100 años-paciente en el grupo de Remsima intravenoso que cambió a la administración subcutánea de Remsima (a partir de la semana 30). Todas las reacciones sistémicas a la inyección fueron de leves a moderadas. La tasa de incidencia de reacciones localizadas en el lugar de la inyección (p. ej., eritema en el lugar de la inyección, dolor, prurito e hinchazón) fue de 17,6 por 100 años-paciente en el grupo de Remsima subcutáneo (a partir de la semana 6) y de 21,4 por 100 años-paciente en aquellos que cambiaron a la administración subcutánea de Remsima (a partir de la semana 30). La mayoría de estas reacciones fueron de leves a moderadas y se resolvieron de manera espontánea sin tratamiento en un día. En un estudio de fase I realizado en pacientes con enfermedad de Crohn activa y colitis ulcerosa activa, la población de seguridad consistió en 97 pacientes del grupo de Remsima subcutáneo (59 pacientes con enfermedad de Crohn activa y 38 pacientes con colitis ulcerosa activa) y 78 pacientes del grupo de Remsima intravenoso (38 pacientes con enfermedad de Crohn activa y 40 pacientes con colitis ulcerosa activa) de la parte 1 y parte 2 del estudio. La tasa de incidencia de reacciones sistémicas a la inyección (p. ej., náuseas y mareos) fue de 2,3 pacientes por 100 años-paciente en el grupo de Remsima subcutáneo (a partir de la semana 6) y no se notificaron reacciones sistémicas a la inyección en el grupo de Remsima intravenoso que cambió a la administración subcutánea de Remsima (a partir de la semana 30). La tasa de incidencia de reacciones localizadas en el lugar de la inyección (p. ej., eritema, dolor, prurito, hematomas) en el lugar de la inyección fue 23,3 pacientes por 100 años-paciente en el grupo de Remsima subcutáneo (a partir de la semana 6) y 7,5 pacientes por 100 años-paciente en el grupo de Remsima intravenoso que cambió a la administración subcutánea de Remsima (a partir de la semana 30). Todas estas reacciones fueron de leves a moderadas y la mayor parte se resolvieron de manera espontánea sin ningún tratamiento en el plazo de unos días. En la experiencia postcomercialización, los casos de reacciones anafilácticas, entre ellas edema laríngeo/faríngeo y broncoespasmo grave, y crisis, se han asociado con la administración intravenosa de infliximab (ver sección 4.4). Se han notificado casos de pérdida visual transitoria que se produjeron durante o en las 2 horas después de la perfusión de infliximab. Se han notificado casos (algunos mortales) de isquemia/infarto de miocardio y arritmia, algunos asociados temporalmente a la cercanía de la perfusión de infliximab; también se han notificado accidentes cerebrovasculares asociados temporalmente a la cercanía de la perfusión de infliximab. **Hipersensibilidad retardada:** En los ensayos clínicos, las reacciones de hipersensibilidad retardada han sido poco frecuentes y se han producido después de intervalos libres de infliximab de menos de 1 año. Los signos y síntomas incluyeron migraja y/o artralgia con fiebre y/o erupción, y algunos pacientes experimentaron prurito, edema facial, de mano o de labio, disfgia, urticaria, dolor de garganta y cefalea. No hay datos suficientes sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad retardada después de intervalos libres de infliximab de más de 1 año, pero datos limitados de los ensayos clínicos indican un riesgo incrementado de hipersensibilidad retardada a medida que aumenta el intervalo libre de infliximab (ver sección 4.4). En un ensayo clínico de 1 año con perfusiones repetidas con infliximab i.v. en pacientes con enfermedad de Crohn (ensayo ACCENT 1), la incidencia de reacciones de tipo enfermedad del suero fue del 2,4%. **Inmunoquímica/formación intravenosa:** Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. El uso concomitante de agentes inmunosupresores pareció reducir la frecuencia de reacciones relacionadas con la perfusión. En los ensayos clínicos que utilizan dosis únicas y múltiples de infliximab en intervalos de 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos frente a infliximab se detectaron en el 14 % de los pacientes con algún tratamiento inmunosupresor y en el 24 % de los pacientes sin tratamiento inmunosupresor. En pacientes con artritis reumatoide que recibieron pautas psicológicas de 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 general, en el 15 % de los pacientes (se produjeron anticuerpos en el 4 % de los pacientes que recibieron metotrexato y en el 26 % de los pacientes que no recibieron metotrexato al inicio). En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, se produjeron anticuerpos frente a infliximab, en general, en el 3,3 % de los pacientes que recibieron inmunosupresores y en el 13,3 % de los pacientes que no recibieron inmunosupresores. La incidencia de anticuerpos fue 2-3 veces mayor para los pacientes tratados episódicamente. Debido a limitaciones metodológicas, un análisis negativo no excluyó la presencia de anticuerpos frente 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 pauta psicológica de mantenimiento en ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28 % desarrolló anticuerpos frente a infliximab (ver sección 4.4: "Reacción sistémica a la inyección/reacción localizada en el lugar de la inyección/hipersensibilidad"). Dado que los análisis de inmunogenicidad son específicos de cada ensayo, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra el infliximab que se da en esta sección con la incidencia de anticuerpos en otros estudios puede ser engañosa. **Formación subcutánea:** En los pacientes con artritis reumatoide que recibían tratamiento de mantenimiento, la incidencia de anticuerpos antifliximab después de la administración subcutánea de infliximab demostró ser superior a la de infliximab intravenoso y los anticuerpos antifliximab no tuvieron un impacto significativo en la eficacia (determinado por una puntuación en la actividad de la enfermedad en 28 articulaciones [DAS28] y los criterios del Colegio Americano de Reumatología [ACR20]) ni en el perfil de seguridad. En los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa que recibían tratamiento de mantenimiento, la incidencia de anticuerpos antifliximab no fue mayor en los pacientes que recibían infliximab subcutáneo en comparación con quienes recibían infliximab intravenoso y los anticuerpos antifliximab no tuvieron un impacto significativo en la eficacia (determinado por la respuesta clínica y la remisión clínica según la puntuación CDAI para pacientes con enfermedad de Crohn o la puntuación parcial de Mayo para pacientes con colitis ulcerosa) ni en el perfil de seguridad. **Hepatitis:** En pacientes tratados con infliximab se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasoras, víricas, y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace mortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad >5 % son neumocistosis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis (ver sección 4.4). En los ensayos clínicos, el 36 % de los pacientes tratados con infliximab fueron tratados por infecciones en comparación con el 25 % de los pacientes tratados con placebo. En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves, incluida neumonía, fue mayor en pacientes tratados con infliximab más metotrexato en comparación con metotrexato solo, especialmente a dosis de 6 mg/kg o superiores (ver sección 4.4). En las notificaciones espontáneas postcomercialización, las infecciones son las reacciones adversas graves más frecuentes. Algunos de los casos han tenido un desenlace mortal. Casi el 50 % de las muertes notificadas se han asociado con infección. Se han notificado casos de tuberculosis, algunas veces mortales, como tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar (ver sección 4.4). **Necrosis y trastornos infroliferativos:** En los ensayos clínicos con infliximab los que se trataron 5.780 pacientes, que representa 5.494 años-paciente, se detectaron 5 casos de linfomas y 26 neoplasias no linfoma, en comparación con ningún linfoma y 1 neoplasia no linfoma, detectados entre los 1.600 pacientes tratados con placebo, que representan 941 años-paciente. En el seguimiento de la seguridad a largo plazo en los ensayos clínicos con infliximab, de hasta 5 años, que representan 6.234 años-paciente (3.210 pacientes), se notificaron 5 casos de linfoma y 38 casos de neoplasias no linfoma. Postcomercialización también se han notificado casos de neoplasias, incluidos linfomas (ver sección 4.4). En un ensayo clínico exploratorio que incluía pacientes con EPOC, moderada a grave, ya fueron fumadores habituales o antiguos fumadores, se trataron 157 pacientes adultos con infliximab a dosis similares a las utilizadas en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron neoplasias, incluso 1 linfoma. La mediana de duración del seguimiento fue de 0,8 años (incidencia del 5,7 % [IC del 95 % 2,65 % - 10,6 %]). Se notificó una neoplasia entre 77 pacientes control (duración media de seguimiento 0,8 años; incidencia del 1,3 % [IC del 95 % 0,03 % - 7,0 %]). La mayoría de las neoplasias se desarrollaron en el pulmón o en la cabeza y en el cuello. Un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional encontró una mayor incidencia de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamientos biológicos o con la población en general, incluyendo las mayores de 60 años (ver sección 4.4). Además, postcomercialización se han notificado casos de linfoma hegatosplénico de células T en pacientes tratados con infliximab que en su gran mayoría se produjeron en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y la mayor parte fueron adolescentes o adultos jóvenes (ver sección 4.4). **Insuficiencia cardíaca:** En un ensayo en Fase II para evaluar infliximab en la ICC, se observó en pacientes tratados con infliximab una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (es decir, dos veces la dosis máxima aprobada). En este ensayo 150 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda < 35 %) fueron tratados con 3 perfusiones de infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con infliximab (2 a 5 mg/kg y 7 a 10 mg/kg) murieron en comparación con una muerte de entre 49 pacientes tratados con placebo. En pacientes tratados con infliximab ha habido notificaciones postcomercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, con y sin factores precipitantes identificables. También ha habido notificaciones postcomercialización de insuficiencia cardíaca de nueva aparición, incluso insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes eran menores de 50 años. **Trastornos reproductivos:** En los ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de la ALT y AST en pacientes que recibieron infliximab, sin progresión a daño hepático grave. Se han observado elevaciones de la ALT >5 x Límite Superior de la Normalidad (LSN) (ver tabla 1). Se observaron elevaciones de las aminotransferasas (ALT más frecuente que AST) en mayor porcentaje en pacientes que recibieron infliximab que en los controles, tanto cuando se administró infliximab en monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las alteraciones de las aminotransferasas fueron pasajeras; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentó elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de la ALT y AST fueron asintomáticos, y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron, tanto ya fuera con una continuación o interrupción de infliximab, como modificando el tratamiento concomitante. Durante la farmacovigilancia, se han notificado casos de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron infliximab (ver sección 4.4). Tabla 1 Porcentaje de pacientes con aumento de la actividad de la ALT en los ensayos clínicos usando infliximab intravenoso

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

1. Los pacientes placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes con infliximab recibieron tanto infliximab como metotrexato. 2. Los pacientes placebo en los 2 ensayos de Fase III en enfermedad de Crohn, ACCENT 1 y ACCENT II, recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infliximab al inicio del ensayo y recibieron placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron aleatorizados en el grupo de mantenimiento de placebo y después pasaron a infliximab, se incluyeron en el grupo de infliximab en el análisis de la ALT. Los pacientes placebo en el ensayo de Fase IIIb en enfermedad de Crohn, SONIC, recibieron 2,5 mg/kg/día de AZA como control activo, además de las perfusiones de placebo de infliximab. 3. Número de pacientes evaluados para la ALT. 4. La mediana del seguimiento está basada en los pacientes tratados. **Anticuerpos antiplacebo (ANA)/anticuerpos anti ADN de doble hélice (dsDNA):** En los ensayos clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab que eran negativos para ANA en la visita basal desarrollaron positividad para ANA durante el ensayo en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsADN por primera vez en aproximadamente el 17 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, el 57 % de los pacientes tratados con infliximab permaneció positivo para anti-dsADN. Las notificaciones de lupus y tipo lupus, sin embargo, siguen siendo poco frecuentes (ver sección 4.4). **Otras poblaciones especiales** **Personas de edad avanzada:** En los ensayos clínicos de artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves fue mayor en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab y metotrexato (11,3 %) que en aquellos menores de 65 años (4,6 %). En los pacientes tratados con metotrexato solo, la incidencia de infecciones graves fue del 5,2 % en pacientes mayores de 65 años en comparación al 2,7 % en pacientes menores de 65 años (ver sección 4.4). **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación. **4.9 Sobre dosis:** Se han administrado dosis intravenosas únicas de hasta 20 mg/kg sin efectos tóxicos y se han administrado dosis repetidas de la formulación subcutánea de Remsima hasta 240 mg sin efectos tóxicos. No existe un tratamiento específico para la sobredosis de Remsima. En caso de sufrir una sobredosis, el paciente debe ser tratado sintomáticamente y se deben iniciar medidas de soporte, en función de los requisitos. **5. DATOS FARMACÉUTICOS 5.1 Lista de excipientes:** Ácido acético Acetato de sodio trihidrato Sorbitol Polisorbato 80 Agua para preparaciones inyectables **5.2 Incompatibilidades:** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **5.3 Período de validez:** 30 meses **5.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en nevera (entre 2°C - 8°C). No congelar. Conservar el medicamento en el embalaje original para protegerlo de la luz. El medicamento puede conservarse a temperaturas máximas de 25 °C durante un periodo máximo de 28 días. El medicamento debe desecharse si no se usa en el periodo de 28 días. **5.5 Naturaleza y contenido del envase:** Remsima 120 mg solución inyectable en jeringa precargada Remsima 120 mg solución inyectable de un solo uso en jeringa precargada (vidrio de Tipo 1) con tapón del émbolo (de elastómero revestido de flúoruro) y una aguja con protector de aguja rígido. Envases de: 1 jeringa precargada (1 ml solución estéril) con 2 toallitas impregnadas en alcohol. 2 jeringas precargadas (1 ml solución estéril) con 2 toallitas impregnadas en alcohol. 4 jeringas precargadas (1 ml solución estéril) con 4 toallitas impregnadas en alcohol. 6 jeringas precargadas (1 ml solución estéril) con 6 toallitas impregnadas en alcohol. Remsima 120 mg solución inyectable en jeringa precargada con protector de la aguja automática Remsima 120 mg solución inyectable de un solo uso en jeringa precargada con un protector de la aguja automática. La jeringa está fabricada con vidrio de tipo 1 con un tapón del émbolo (de elastómero revestido de flúoruro) y una aguja con un protector de aguja rígido. Envases de: 1 jeringa precargada con protector de la aguja automática (1 ml solución estéril) con 2 toallitas impregnadas en alcohol. 2 jeringas precargadas con protector automático de aguja (1 ml solución estéril) con 2 toallitas impregnadas en alcohol. 4 jeringas precargadas con protector automático de aguja (1 ml solución estéril) con 4 toallitas impregnadas en alcohol. 6 jeringas precargadas con protector automático de aguja (1 ml solución estéril) con 6 toallitas impregnadas en alcohol. Remsima 120 mg solución inyectable en pluma precargada Remsima 120 mg solución inyectable en pluma precargada de un solo uso para el paciente con una jeringa precargada en su interior. La jeringa dentro de la pluma está fabricada con vidrio de tipo 1 con un tapón del émbolo (de elastómero revestido de flúoruro) y aguja con un protector de aguja rígido. Envases de: 1 pluma precargada (1 ml solución estéril) con toallitas impregnadas en alcohol. 2 plumas precargadas (1 ml solución estéril) con toallitas impregnadas en alcohol. 4 plumas precargadas (1 ml solución estéril) con 6 toallitas impregnadas en alcohol. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Remsima es una solución de transparente a opalescente, de incolora a marrón pálido. No usar si la solución está turbia, decolorada o contiene partículas visibles. Después de su uso, colocar la jeringa precargada/jeringa precargada con protector de la aguja automática para la aguja/pluma precargada en un contenedor de objetos punzantes y desechar el dispositivo de acuerdo con los requisitos locales. No recicle el dispositivo de inyección. Mantener en todo momento este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños. 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. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Celion Healthcare Hungary Kft. 1062 Budapest Váci út 1-3. WestEnd Office Building B törny Hungria **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/13/853/006 EU/1/13/853/007 EU/1/13/853/008 EU/1/13/853/009 EU/1/13/853/010 EU/1/13/853/011 EU/1/13/853/012 EU/1/13/853/013 EU/1/13/853/014 **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 11 noviembre 2019 **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. **10. PRESENTACIONES DEL PRODUCTO Y PRECIO:** Remsima 120 mg solución inyectable en jeringa precargada y pluma precargada. Precio notificado PVL 482,65 €, PVP: 533,56€; PVP IVA:554,9€. **11. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACION:** Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario. Incluido en la oferta del SNS. Para más información, consultar la Ficha Técnica completa del producto.