



Inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano obtenido mediante tecnología de ADN recombinante. Infliximab se une con alta afinidad, tanto a la forma soluble como a la de transmembrana del TNF $\alpha$ , pero no a la linfoxina  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

## **USO CLÍNICO**

**-Enfermedad de Crohn en pediatría:** 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 (**A**). No autorizado uso en niños **por debajo de 6 años (E: off-label)**.

**-Colitis ulcerosa en pediatría:** 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-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas a dichas terapias (**A**). No autorizado uso en niños **por debajo de 6 años (E: off-label)**.

-Artritis idiopática juvenil: en combinación con metotrexato cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad ha sido inadecuada (**E: off label**).

-Enfermedad del injerto contra el huesped (EICH)(**E: off-label**).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

### **Enfermedad de Crohn (6 a 17 años)**

-Terapia de inducción: 5mg/kg en las semanas 0, 2 y 6.

-Terapia de mantenimiento: 5 mg/kg 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.

### **Colitis ulcerosa (6 a 17 años)**

-Terapia de inducción: 5mg/kg en las semanas 0, 2 y 6.

-Terapia de mantenimiento: 5 mg/kg 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.

### **Artritis idiopática juvenil en combinación con metotrexato**

-Terapia de inducción: 3 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6.

-Terapia de mantenimiento: 3-6 mg/kg cada 8 semanas.

#### **Pauta alternativa:**

-Terapia de inducción: 6 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 (La semana 0 se corresponde con la semana 14 del metotrexato).

-Terapia de mantenimiento: 6 mg/kg cada 8 semanas.

**EICH:** 5-10 mg/kg/semana durante 4 semanas.

**Insuficiencia renal y hepática:** No se ha estudiado en población pediátrica ni en adultos con estas patologías, por lo que no pueden hacerse recomendaciones posológicas.

### **Preparación**

-Reconstituir el vial de infliximab de 100 mg con 10ml de agua para inyectables.

-Diluir el volumen correspondiente a la dosis prescrita en cloruro sódico al 0,9%, teniendo en cuenta que para la administración IV se requiere una concentración final entre 0,4 - 4 mg/ml.

-Se recomienda que la perfusión IV se comience lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución.

### **Administración**

Perfusión IV durante 2-3 horas. Se administrará a través de un filtro estéril, apirógeno de baja unión a proteínas (tamaño de poro  $\leq 1,2 \mu\text{m}$ ), no administrándose a través de la misma vía IV otros fármacos. Para disminuir el riesgo de aparición de reacciones agudas relacionadas con la perfusión puede utilizarse como premedicación un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol e incrementar paulatinamente la velocidad de perfusión. Se mantendrá en observación al paciente durante al menos 1-2 horas después de la perfusión debido a la posibilidad de aparición de estas reacciones agudas, debiendo estar disponible un equipo de emergencia que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial.

## **CONTRAINDICACIONES**

Pacientes con hipersensibilidad al infliximab, a proteínas murinas o a alguno de los excipientes; pacientes con infecciones activas graves como tuberculosis, septicemia, abscesos e infecciones oportunistas; pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la clasificación NYHA).

## **PRECAUCIONES**

### **Infecciones**

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

Se han notificado casos de tuberculosis, infecciones bacterianas (septicemia, neumonía), fúngicas invasivas, víricas e infecciones oportunistas (neumocistiasis, candidiasis, listeriosis, aspergilosis) en pacientes tratados con infliximab.

### **Reactivación de Hepatitis B**

En pacientes portadores crónicos del virus de la hepatitis B que recibían infliximab se han notificado casos de reactivación.

### **Neoplasias y trastornos linfoproliferativos**

Se han notificado **casos de enfermedades malignas, algunas mortales**, en niños, adolescentes y adultos jóvenes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo infliximab. **Aproximadamente un 50% de los casos fueron linfomas, el resto fueron leucemias, melanomas y tumores de**

**órganos sólidos e incluso enfermedades malignas raramente vistas en niños como leiomiomas y cáncer hepático y de células renales.** Aunque la mayoría de los pacientes estaban en tratamiento con otros inmunosupresores, no se puede excluir el riesgo de desarrollar linfomas, leucemias y otras enfermedades malignas en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

En pacientes **adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, en tratamiento con infliximab, se han notificado casos de linfoma de células T hepatoesplénico.** Todos habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante o inmediatamente antes de infliximab. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab debe considerarse cuidadosamente.

### **Vacunas**

No hay datos disponibles sobre la respuesta a vacunas de virus vivos o sobre la transmisión secundaria de infecciones por estas vacunas en pacientes con terapia anti-TNF. No se recomienda la administración concomitante de infliximab con vacunas de virus vivos. **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.**

### **Procesos autoinmunes**

Utilizar con precaución en pacientes con trastornos desmielinizantes, incluyendo esclerosis múltiple y Síndrome de Guillain-Barré.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

### Pacientes con artritis reumatoide juvenil

- Reacciones a la perfusión: Se ha descrito un aumento en el número de reacciones en los pacientes que reciben infliximab a 3mg/kg en comparación con los pacientes que reciben 6mg/kg.
- Inmunogenicidad: Los títulos de anticuerpos frente a infliximab son superiores si se administra infliximab a 3 mg/kg en comparación con 6 mg/kg.
- Infecciones: No se ha descrito diferencia en la incidencia de infecciones a distintas dosis.

### Pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Reacciones adversas más frecuentes: Infecciones del tracto respiratorio superior, faringitis, abscesos, neutropenia, leucopenia, anemia, sangre en heces, enrojecimiento facial, fractura ósea y reacciones alérgicas respiratorias.

### Pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

Reacciones adversas más frecuentes: 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 un régimen de administración de cada 12 semanas frente al régimen de administración cada 8 semanas.

Se han detectado anticuerpos frente a infliximab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn y con colitis ulcerosa.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- No se recomienda la administración concomitante de infliximab con abatacept, anakinra o

canakinumab ya que aumenta el riesgo de infecciones graves sin aumentar el beneficio clínico.

-No se recomienda la administración concomitante con pimecrolimus y tacrolimus tópico porque pueden potenciar el efecto de infliximab.

-No se recomienda la administración simultánea de vacunas vivas.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Lista de excipientes** (evitar en caso de anafilaxia a dichos componentes): sacarosa, polisorbato 80, fosfato sódico monobásico y fosfato sódico dibásico.

### **Periodo de validez**

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

-Cuando la reconstitución y dilución se realizan en condiciones asépticas, la solución para perfusión puede utilizarse dentro de las 24 horas si se conserva entre 2°C-8°C.

**Presentaciones comerciales.** *Las presentaciones disponibles en España pueden consultarse online en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima> , y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace **Presentaciones** correspondiente a cada ficha.*

## **BIBLIOGRAFÍA**

-Infliximab (Remicade<sup>®</sup>). Drugs@FDA, FDA approved drug products. Disponible en [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

- **Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA** [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) - [fecha de acceso 26 Junio 2012]. Disponible en:

<https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

-L.F.Villa, editor. **Medimecum, guía de terapia farmacológica**. 16 edición. España: Adis; 2011.

-**UpToDate (Pediatric drug information)**. [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

-**Micromedex Healthcare® Series** [base de datos en Internet].Greenwood Village, Colorado: Thomson MICROMEDEX DRUGDEX® System. 1974-2012. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>

-Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. **Pediatric and Neonatal Dosage Handbook**. 18th ed. American Pharmacists Association, editor. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.

- Yang J, Cheuk DK, Ha SY, Chiang AK, Lee TL, Ho MH, et al. Infliximab for steroid refractory or dependent gastrointestinal acute graft-versus-host disease in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2012 Nov;16(7):771-8.

- Carpenter P, MacMillan M. Management of acute graft versus host disease in children. *Pediatr Clin N Am*. 2010;273-295.

**Fecha de actualización: Mayo 2016.**

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios**

**(AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**