PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Remsima 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg infliksimaba*. Nakon rekonstitucije, svaki ml sadrži 10 mg infliksimaba.

* Infliksimab je kimerično ljudsko-mišje monoklonsko protutijelo IgG1 proizvedeno u mišjim hibridoma stanicama tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 0,5 mg polisorbata 80 (E433) u jednoj bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Prašak je bijeli.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Remsima je u kombinaciji s metotreksatom indicirana za smanjivanje znakova i simptoma te poboljšavanje fizičkih funkcija u:
- odraslih bolesnika s aktivnom bolešću čiji odgovor na antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD), uključujući metotreksat, nije odgovarajući.
- odraslih bolesnika s teškom, aktivnom i progresivnom bolešću, koji se prethodno nisu liječili metotreksatom ili drugim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti.

U tim je populacijama bolesnika rendgenskim snimkama dokazano smanjenje brzine progresije oštećenja zglobova (vidjeti dio 5.1).

Crohnova bolest u odraslih bolesnika

Remsima je indicirana za:
- liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u odraslih bolesnika koji nisu odgovorili na punu i odgovarajuću terapiju nekim kortikosteroidom i/ili imunosupresivom, odnosno u onih koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije.
- liječenje fistulirajuće, aktivne Crohnove bolesti u odraslih bolesnika koji nisu odgovorili na punu i odgovarajuću konvencionalnu terapiju (uključujući antibiotike, drenažu i imunosupresijsku terapiju).

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika

Remsima je indicirana za liječenje teške, aktivne Crohnove bolesti u djece i adolescenata u dobi između 6 i 17 godina, koji nisu odgovorili na konvencionalnu terapiju uključujući kortikosteroid, imunomodulator i primarnu nutritivnu terapiju te onih koji ne podnose takve vrste terapija ili su im

one kontraindicirane. Infliksimab je ispitivan samo u kombinaciji s konvencionalnom imunosupresivnom terapijom.

Ulcerozni kolitis

Remsima je indicirana za liječenje umjerenog do teškog, aktivnog ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika koji nisu na odgovarajući način odgovorili na konvencionalnu terapiju uključujući kortikosteroide i 6-merkaptopurin (6-MP) ili azatioprin (AZA), odnosno koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije.

Ulcerozni kolitis u pedijatrijskih bolesnika

Remsima je indicirana za liječenje teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa u djece i adolescenata u dobi između 6 i 17 godina koji nisu na odgovarajući način odgovorili na konvencionalnu terapiju uključujući kortikosteroide i 6-MP ili AZA, odnosno u onih koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije.

Ankilozantni spondilitis

Remsima je indicirana za liječenje teškog, aktivnog ankilozantnog spondilitisa u odraslih bolesnika koji nisu na odgovarajući način odgovorili na konvencionalnu terapiju.

Psorijatični artritis

Remsima je indicirana za liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika u kojih odgovor na prethodno liječenje antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti nije bio odgovarajući.

Lijek Remsima treba primjenjivati:
- u kombinaciji s metotreksatom
- ili kao jedinu terapiju u bolesnika koji ne podnose metotreksat ili im je metotreksat kontraindiciran.

Ispitivanja su pokazala da infliksimab poboljšava funkcionalnu sposobnost u bolesnika s psorijatičnim artritisom te smanjuje brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova, što je ocijenjeno temeljem rendgenskih snimaka u bolesnika s poliartikularnim simetričnim podtipovima bolesti (vidjeti dio 5.1).

Psorijaza

Remsima je indicirana za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u odraslih bolesnika u kojih je druga sistemska terapija, uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen ultraljubičastu A terapiju PUVA(psoralen i UVA zračenje), nedjelotvorna, kontraindicirana ili je bolesnici ne podnose (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Remsima uvodi se i provodi pod nadzorom liječnika specijalista s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju reumatoidnog artritisa, upalnih bolesti crijeva, ankilozantnog spondilitisa, psorijatičnog artritisa ili psorijaze. Remsima se primjenjuje intravenski. Infuziju lijeka Remsima moraju davati osposobljeni zdravstveni radnici koji su obučeni prepoznati bilo koji problem u vezi s infuzijom. Bolesnici koji se liječe lijekom Remsima moraju dobiti uputu o lijeku i karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Tijekom liječenja lijekom Remsima treba optimalno prilagoditi istodobnu terapiju drugim lijekovima, primjerice kortikosteroidima i imunosupresivima.

Važno je provjeriti navode na pakiranju lijeka kako bi se osiguralo da se bolesniku daje prava formulacija (intravenska ili supkutana) kao što mu je propisano. Supkutana formulacija lijeka Remsima nije namijenjena za intravensku primjenu i smije se davati samo putem supkutane injekcije.

Doziranje

Odrasli (≥ 18 godina)

Reumatoidni artritis
Daje se doza od 3 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 3 mg/kg u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga.

Remsima se mora davati istodobno s metotreksatom.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže u roku od 12 tjedana liječenja. Ako nakon tog razdoblja odgovor bolesnika na terapiju više nije odgovarajući ili se odgovor izgubi, može se razmotriti postupno povećavanje doze za približno 1,5 mg/kg do najviše doze od 7,5 mg/kg svakih 8 tjedana. Alternativno, može se razmotriti primjena doze od 3 mg/kg svaka 4 tjedna. Postigne li se odgovarajući odgovor, treba nastaviti liječenje odabranom dozom odnosno učestalošću primjene. Treba pomno razmotriti nastavak liječenja u bolesnika u kojih nema dokaza o koristi terapije u prvih 12 tjedana liječenja ili nakon prilagođavanja doze.

Umjerena do teška, aktivna Crohnova bolest
Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim se 2 tjedna nakon prve infuzije daje dodatna infuzija u dozi od 5 mg/kg. Ako bolesnik ne odgovori na terapiju nakon 2 doze, ne bi trebalo nastaviti daljnje liječenje infliksimabom. Na temelju dostupnih podataka ne preporučuje se daljnje liječenje infliksimabom u bolesnika koji u roku od 6 tjedana od početne infuzije nisu odgovorili na terapiju.

U bolesnika koji su odgovorili na terapiju, alternativne strategije za nastavak liječenja su sljedeće:
- terapija održavanja: dodatna infuzija u dozi od 5 mg/kg u 6. tjednu nakon početne doze te nakon toga infuzije svakih 8 tjedana ili
- ponovna primjena: infuzija u dozi od 5 mg/kg ako se ponovno pojave znakovi i simptomi bolesti (vidjeti „Ponovna primjena” u daljnjem tekstu i dio 4.4).

Premda nema usporednih podataka, ograničeni podaci o bolesnicima koji su inicijalno odgovorili na dozu od 5 mg/kg, ali se odgovor potom izgubio, ukazuju na to da se u nekih bolesnika povećanjem doze može ponovno uspostaviti terapijski odgovor (vidjeti dio 5.1). Nastavak liječenja treba pomno razmotriti u bolesnika u kojih nema dokaza o koristi terapije nakon prilagođavanja doze.

Fistulirajuća, aktivna Crohnova bolest
Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije. Ako bolesnik ne odgovori na terapiju nakon 3 doze, ne bi trebalo nastaviti liječenje infliksimabom.

U bolesnika koji su odgovorili na terapiju, alternativne strategije za nastavak liječenja su sljedeće:
- terapija održavanja: dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg svakih 8 tjedana ili
- ponovna primjena: infuzija u dozi od 5 mg/kg ako se ponovno pojave znakovi i simptomi bolesti, nakon čega slijede infuzije u dozi od 5 mg/kg svakih 8 tjedana (vidjeti „Ponovna primjena” u daljnjem tekstu i dio 4.4).

Premda nema usporednih podataka, ograničeni podaci o bolesnicima koji su inicijalno odgovorili na dozu od 5 mg/kg, ali se odgovor potom izgubio, ukazuju na to da se u nekih bolesnika povećanjem doze može ponovno uspostaviti terapijski odgovor (vidjeti dio 5.1). Nastavak liječenja treba pomno razmotriti u bolesnika u kojih nema dokaza o koristi terapije nakon prilagođavanja doze.

Iskustvo s ponovnom primjenom lijeka u slučaju ponovne pojave znakova i simptoma Crohnove bolesti ograničeno je i nema usporednih podataka o omjeru koristi i rizika alternativnih strategija za nastavak liječenja.

Ulcerozni kolitis
Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga.

Dostupni podaci pokazuju postizanje kliničkog odgovora obično u roku od 14 tjedana liječenja, tj. nakon tri doze. Treba pomno razmotriti nastavak liječenja u bolesnika u kojih se unutar tog razdoblja ne uoče dokazi o koristi terapije.

Ankilozantni spondilitis
Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije te svakih 6 do 8 tjedana nakon toga. Ako bolesnik ne odgovori na terapiju nakon 6 tjedana (tj. nakon 2 doze), ne bi trebalo nastaviti liječenje infliksimabom.

Psorijatični artritis
Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga.

Psorijaza
Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga. Ako bolesnik ne odgovori na terapiju nakon 14 tjedana (tj. nakon 4 doze), ne bi trebalo nastaviti liječenje infliksimabom.

Ponovna primjena u Crohnovoj bolesti i reumatoidnom artritisu
Ako se ponovno pojave znakovi i simptomi bolesti, infliksimab se može ponovno primijeniti unutar 16 tjedana od zadnje infuzije. U kliničkim su ispitivanjima reakcije kasne preosjetljivosti bile manje česte i javljale su se nakon što se infliksimab nije primjenjivao u razdoblju kraćem od godinu dana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nisu utvrđene sigurnost i djelotvornost ponovne primjene ako je razdoblje u kojemu se infliksimab nije davao bilo dulje od 16 tjedana. To se odnosi na bolesnike s Crohnovom bolešću i na bolesnike s reumatoidnim artritisom.

Ponovna primjena u ulceroznom kolitisu
Sigurnost i djelotvornost lijeka pri ponovnoj primjeni nisu ustanovljene, osim kada se daje svakih 8 tjedana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ponovna primjena u ankilozantnom spondilitisu
Sigurnost i djelotvornost lijeka pri ponovnoj primjeni nisu ustanovljene, osim kada se daje svakih 6 do 8 tjedana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ponovna primjena u psorijatičnom artritisu
Sigurnost i djelotvornost lijeka pri ponovnoj primjeni nisu ustanovljene, osim kada se daje svakih 8 tjedana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ponovna primjena u psorijazi
Ograničeno iskustvo ponovne primjene lijeka u bolesnika s psorijazom davanjem jedne doze lijeka infliksimab nakon 20 tjedana ukazuje na smanjenu djelotvornost i povećanu incidenciju blagih do umjereno jakih reakcija vezanih uz infuziju u odnosu na one tijekom prvobitne primjene uvodnog režima liječenja (vidjeti dio 5.1).

Ograničeno iskustvo ponovne primjene lijeka zbog novog izbijanja bolesti ponavljanjem uvodnog režima liječenja, pokazuje veću incidenciju reakcija vezanih uz infuziju, uključujući i ozbiljne reakcije, u odnosu na terapiju održavanja svakih 8 tjedana (vidjeti dio 4.8).

Ponovna primjena u svim indikacijama
U slučaju da je terapija održavanja prekinuta, a potrebno je ponovno započeti liječenje, ne preporučuje se ponavljanje uvodnog režima liječenja (vidjeti dio 4.8). U tom slučaju treba započeti terapiju davanjem jedne doze infliksimaba, a zatim nastaviti s dozama održavanja, prema gore opisanim preporukama.

Posebne populacije

Starije osobe

Nisu provedena posebna ispitivanja infliksimaba u starijih bolesnika. U kliničkim ispitivanjima nisu opažene veće dobno uvjetovane razlike u klirensu i volumenu distribucije lijeka. Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2). Za više podataka o sigurnosti primjene infliksimaba u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

Infliksimab nije ispitivan u ovim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Crohnova bolest (6 do 17 godina)
Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga. Na temelju dostupnih podataka ne preporučuje se daljnje liječenje infliksimabom u djece i adolescenata koji nisu odgovorili na terapiju u prvih 10 tjedana (vidjeti dio 5.1). U nekih će bolesnika interval između doza morati biti kraći da bi se održalo kliničko poboljšanje, dok će u drugih biti dovoljni dulji intervali između doza. Bolesnici kojima je interval između doza skraćen na manje od 8 tjedana mogu biti izloženi povećanom riziku od nuspojava. Treba pažljivo razmotriti nastavak terapije uz skraćeni interval u onih bolesnika koji ne pokažu znakove dodatnog poboljšanja nakon promjene intervala između doza.

Sigurnost i djelotvornost infliksimaba nisu ispitivani u djece mlađe od 6 godina koja boluju od Crohnove bolesti. Trenutno dostupni farmakokinetički podaci opisani su u dijelu 5.2, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje u djece mlađe od 6 godina.

Ulcerozni kolitis (6 do 17 godina)
Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga. Na temelju dostupnih podataka ne preporučuje se daljnje liječenje infliksimabom u pedijatrijskih bolesnika koji nisu odgovorili na terapiju u prvih 8 tjedana (vidjeti dio 5.1).

Sigurnost i djelotvornost infliksimaba nisu ispitivani u djece mlađe od 6 godina koja boluju od ulceroznog kolitisa. Do sada dostupni farmakokinetički podaci opisani su u dijelu 5.2, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje u djece mlađe od 6 godina.

Psorijaza
Sigurnost i djelotvornost infliksimaba nisu ustanovljene u djece i adolescenata mlađih od 18 godina koji boluju od psorijaze. Do sada dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Juvenilni idiopatski artritis, psorijatični artritis i ankilozantni spondilitis
Sigurnost i djelotvornost infliksimaba nisu ustanovljene u djece i adolescenata mlađih od 18 godina koji boluju od juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2, ali ne moguće dati preporuke za doziranje.

Juvenilni reumatoidni artritis
Sigurnost i djelotvornost infliksimaba nisu ustanovljene u djece i adolescenata mlađih od 18 godina koji boluju od juvenilnog reumatoidnog artritisa. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.2, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Način primjene

Infliksimab se primjenjuje intravenski tijekom razdoblja od 2 sata. Svi bolesnici koji primaju infliksimab moraju biti pod nadzorom najmanje 1 – 2 sata nakon infuzije, za slučaj akutne reakcije vezane uz infuziju. Na raspolaganju mora biti oprema za hitne intervencije kao što je adrenalin, antihistaminici, kortikosteroidi i oprema za umjetnu ventilaciju. Bolesnicima se prije infuzije može dati premedikacija npr. antihistaminik, hidrokortizon i/ili paracetamol te se infuzija može usporiti kako bi se smanjio rizik od reakcija vezanih uz infuziju, osobito ako je bolesnik prethodno imao reakcije vezane uz infuziju (vidjeti dio 4.4).

Skraćeno trajanje infuzije u odraslih bolesnika za sve indikacije

U pažljivo odabranih odraslih bolesnika koji su dobro podnijeli najmanje 3 početne dvosatne infuzije infliksimaba (faza uvodnog liječenja) te su sada na terapiji održavanja, može se razmotriti primjena daljnjih infuzija tijekom najmanje jednog sata. Pojavi li se kod skraćene infuzije reakcija vezana uz infuziju, može se razmotriti sporija brzina za buduće infuzije, ako se terapija nastavlja. Nisu provedena ispitivanja s kraćim trajanjem infuzije kod doza > 6 mg/kg (vidjeti dio 4.8).

Za upute o pripremi i primjeni vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge mišje proteine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s tuberkulozom ili drugim teškim infekcijama poput sepse, apscesa i oportunističkih infekcija (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s umjerenim ili teškim zatajenjem srca (NYHA stupanj III/IV) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije vezane uz infuziju i preosjetljivost

Infliksimab se povezuje s akutnim reakcijama vezanima uz infuziju, uključujući anafilaktički šok te reakcije kasne preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8).

Akutne reakcije vezane uz infuziju, uključujući anafilaktičke reakcije, mogu se razviti tijekom (u roku od nekoliko sekundi) ili unutar nekoliko sati nakon infuzije. Ako se pojave akutne reakcije vezane uz infuziju, infuzija se mora odmah prekinuti. Na raspolaganju mora biti oprema za hitne intervencije kao što je adrenalin, antihistaminici, kortikosteroidi i oprema za umjetnu ventilaciju. Bolesnicima se prije infuzije može dati premedikacija npr. antihistaminik, hidrokortizon i/ili paracetamol kako bi se spriječili blagi i prolazni učinci.
Mogu se razviti protutijela na infliksimab koja su povezana s povećanom učestalošću reakcija vezanih uz infuziju. Mali udio reakcija vezanih uz infuziju činile su ozbiljne alergijske reakcije. Uočena je i povezanost između razvoja protutijela na infliksimab i kraćeg trajanja odgovora na terapiju. Istodobna primjena imunomodulatora povezana je s nižom incidencijom protutijela na infliksimab i smanjenom

učestalošću reakcija vezanih uz infuziju. Učinak istodobne terapije imunomodulatora bio je intenzivniji u bolesnika liječenih epizodički nego u onih koji su primali terapiju održavanja. Bolesnici koji prekinu s uzimanjem imunosupresiva prije ili za vrijeme liječenja infliksimabom izloženi su većem riziku za razvoj tih protutijela. Protutijela na infliksimab ne mogu se uvijek otkriti u uzorcima seruma. Ako se pojave ozbiljne reakcije, mora se primijeniti simptomatska terapija i više se ne smiju davati infuzije infliksimaba (vidjeti dio 4.8).

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su reakcije kasne preosjetljivosti. Dostupni podaci ukazuju na povećanje rizika od razvoja reakcija kasne preosjetljivosti što je dulje razdoblje u kojemu se infliksimab ne primjenjuje. Bolesnike treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako se pojavi bilo koja kasna nuspojava (vidjeti dio 4.8). Kada se liječenje ponavlja nakon dulje stanke, bolesnici se moraju pomno nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma reakcija kasne preosjetljivosti.

Infekcije

Prije, tijekom i nakon liječenja infliksimabom bolesnike se mora pomno nadzirati kako bi se uočile infekcije, uključujući tuberkulozu. Budući da eliminacija infliksimaba može potrajati i do 6 mjeseci, bolesnik mora biti pod nadzorom i tijekom tog razdoblja. Ako se u bolesnika razvije teška infekcija ili sepsa, liječenje infliksimabom ne smije se nastaviti.

Potreban je oprez kad se razmatra mogućnost primjene infliksimaba u bolesnika s kroničnim ili rekurirajućim infekcijama, uključujući one koji istodobno primaju imunosupresive. Bolesnike treba upoznati s potencijalnim čimbenicima rizika za razvoj infekcije i savjetovati im njihovo izbjegavanje na odgovarajući način.

Faktor nekroze tumora alfa (TNF_{α}) posreduje upalu i modulira stanične imunološke odgovore. Eksperimentalni podaci pokazuju da je TNF_{α} neophodan za uklanjanje unutarstanične infekcije. Kliničko iskustvo je pokazalo narušenost obrane domaćina protiv infekcije u nekih bolesnika liječenih infliksimabom.

Treba napomenuti da supresija TNF_{α} može prikriti simptome infekcije poput vrućice. Rano prepoznavanje atipične kliničke slike teške infekcije kao i tipične kliničke slike rijetke i neuobičajene infekcije od ključne je važnosti kako bi se smanjilo kašnjenje s dijagnozom i liječenjem.

Bolesnici koji uzimaju blokatore TNF-a skloniji su ozbiljnim infekcijama.

U bolesnika liječenih infliksimabom opažene su tuberkuloza, bakterijske infekcije uključujući sepsu i pneumoniju, invazivne gljivične, virusne i druge oportunističke infekcije. Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. Najčešće prijavljene oportunističke infekcije sa stopom smrtnosti > 5% uključuju pneumocistozu, kandidijazu, listeriozu i aspergilozu.

Bolesnike koji tijekom liječenja infliksimabom razviju novu infekciju treba pažljivo nadzirati i podvrgnuti cjelovitom dijagnostičkom postupku. Ako bolesnik razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu, treba prekinuti liječenje infliksimabom i uvesti odgovarajuću antimikrobnu ili antimikotičku terapiju sve dok infekcija ne bude pod kontrolom.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih infliksimabom prijavljeni su slučajevi aktivne tuberkuloze. Treba naglasiti da je u većini slučajeva ustanovljena ekstrapulmonalna tuberkuloza te da se radilo o lokaliziranom ili diseminiranom obliku bolesti.

Prije početka liječenja infliksimabom sve bolesnike treba provjeriti na aktivnu i neaktivnu („latentnu”) tuberkulozu. Ta provjera treba obuhvatiti detaljnu anamnezu s podacima o obolijevanju od tuberkuloze ili mogućem prijašnjem kontaktu s tuberkulozom i prijašnjoj i/ili sadašnjoj imunosupresivnoj terapiji. U svih bolesnika treba provesti odgovarajuće pretrage (npr. kožni tuberkulinski test, rendgen pluća i/ili test oslobađanja interferona gama) (sukladno lokalnim

preporukama). Preporučuje se zabilježiti te pretrage u kartici s podsjetnikom za bolesnika. Potrebno je upozoriti na rizik lažno negativnih tuberkulinskih testova, osobito u teško bolesnih i imunokompromitiranih bolesnika.

Ako se dijagnosticira aktivna tuberkuloza, ne smije se započeti liječenje infliksimabom (vidjeti dio 4.3).

Ako se sumnja na latentnu tuberkulozu, treba potražiti savjet liječnika s iskustvom u liječenju tuberkuloze. U svim situacijama opisanima u daljnjem tekstu potrebno je vrlo pažljivo odvagnuti omjer rizika i koristi liječenja infliksimabom.

Ako se dijagnosticira neaktivna („latentna") tuberkuloza, prije uvođenja infliksimaba mora se započeti liječenje latentne tuberkuloze antituberkuloznom terapijom sukladno lokalnim preporukama.

Treba razmotriti primjenu antituberkulozne terapije prije početka liječenja lijekom infliksimabom u bolesnika koji imaju brojne ili značajne čimbenike rizika za tuberkulozu, a rezultati testa na latentnu tuberkulozu su im negativni.

Primjenu antituberkulozne terapije treba razmotriti prije početka liječenja infliksimabom i u bolesnika koji u anamnezi imaju latentnu ili aktivnu tuberkulozu, a u kojih se ne može potvrditi da su bili liječeni na odgovarajući način.

Prijavljeno je nekoliko slučajeva aktivne tuberkuloze u bolesnika liječenih infliksimabom tijekom i nakon liječenja latentne tuberkuloze.

Sve bolesnike treba uputiti da se jave liječniku ako se tijekom ili nakon liječenja infliksimabom pojave znakovi/simptomi koji bi mogli ukazivati na tuberkulozu (npr. perzistirajući kašalj, gubitak tjelesne težine, subfebrilnost).

Invazivne gljivične infekcije

U bolesnika liječenih infliksimabom u kojih se razvije ozbiljna sistemska bolest treba posumnjati na neku invazivnu gljivičnu infekciju poput aspergiloze, kandidijaze, pneumocistoze, histoplazmoze, kokcidioidomikoze ili blastomikoze. Kod obrade takvih bolesnika treba se u ranoj fazi posavjetovati s liječnikom koji ima iskustva u dijagnosticiranju i liječenju invazivnih gljivičnih infekcija.

Invazivne gljivične infekcije manifestiraju se prije kao diseminirane nego lokalizirane bolesti, a testovi na antigene i protutijela mogu u nekih bolesnika biti negativni unatoč postojanju aktivne infekcije. Uzimajući u obzir rizike teške gljivične infekcije kao i rizike antimikotičke terapije, treba razmotriti primjenu odgovarajuće empirijske antimikotičke terapije tijekom dijagnostičkog postupka.

Prije uvođenja infliksimaba treba pažljivo ocijeniti koristi i rizike liječenja infliksimabom u bolesnika koji su boravili ili putovali u područja za koja su karakteristične endemske invazivne gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza.

Fistulirajuća Crohnova bolest
Bolesnici s fistulirajućim oblikom Crohnove bolesti s akutnim, gnojnim fistulama ne smiju započeti liječenje infliksimabom dok se ne otkloni izvor moguće infekcije, osobito apsces (vidjeti dio 4.3).

Reaktivacija hepatitisa B (HBV)

Reaktivacija hepatitisa B dogodila se u bolesnika koji su primali antagonist TNF-a uključujući infliksimab, a kronični su nositelji tog virusa. Neki su slučajevi imali smrtni ishod.

Bolesnici se moraju testirati na HBV infekciju prije početka liječenja infliksimabom. Za bolesnike u kojih je rezultat pretrage na HBV infekciju pozitivan preporučuje se potražiti savjet liječnika s iskustvom u liječenju hepatitisa B. Nositelje virusa hepatitisa B koji se moraju liječiti infliksimabom

treba pažljivo nadzirati za vrijeme i nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi aktivne HBV infekcije. Nema odgovarajućih podataka o bolesnicima nositeljima HBV-a koji su uz TNF-antagonist primali i antivirusne lijekove radi sprječavanja reaktivacije hepatitisa B. U bolesnika u kojih se ponovno aktivira HBV treba prekinuti primjenu infliksimaba te uvesti učinkovite antivirusne lijekove uz odgovarajuće suportivno liječenje.

Hepatobilijarni događaji

Nakon stavljanja infliksimaba u promet, primijećeni su slučajevi žutice i neinfektivnog hepatitisa, koji je ponekad imao značajke autoimunog hepatitisa. Zabilježeni su i izolirani slučajevi zatajenja jetre koji su rezultirali transplantacijom jetre ili smrću. Bolesnike sa znakovima ili simptomima poremećaja jetrene funkcije treba pregledati i utvrditi postoji li oštećenje jetre. Ako se razvije žutica i/ili je koncentracija ALT $\geq$ 5 puta veća od gornje granice normale, liječenje infliksimabom treba prekinuti te provesti temeljite pretrage i utvrditi razlog poremećaja.

Istodobna primjena inhibitora TNF-alfa i anakinre

Ozbiljne infekcije i neutropenija zabilježene su u kliničkim ispitivanjima istodobne primjene anakinre i drugog inhibitora TNF_{α}, etanercepta, koja nije dovela do dodatnog kliničkog poboljšanja u odnosu na primjenu samo etanercepta. Zbog prirode nuspojava primijećenih kod istodobne primjene etanercepta i anakinre, slična toksičnost mogla bi se javiti i kod istodobne primjene anakinre i nekog drugog inhibitora TNF_{α}. Stoga se ne preporučuje kombinirana primjena infliksimaba i anakinre.

Istodobna primjena inhibitora TNF-alfa i abatacepta

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena inhibitora TNF-a i abatacepta bila je povezana s povećanim rizikom od razvoja infekcija, uključujući i ozbiljne infekcije, u odnosu na primjenu samo TNF-antagonista, a pritom nije došlo do povećanja kliničkog učinka. Ne preporučuje se kombinirana primjena infliksimaba i abatacepta.

Istodobna primjena s drugim biološkim lijekovima

Nema dovoljno podataka o istodobnoj primjeni infliksimaba s drugim biološkim lijekovima koji se primjenjuju za liječenje istih stanja kao i infliksimab. Istodobna primjena infliksimaba s drugim biološkim lijekovima se ne preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od infekcije i drugih mogućih farmakoloških interakcija.

Zamjena jednog biološkog antireumatskog lijeka koji modificira tijek bolesti drugim

Potreban je oprez i kontinuirani nadzor bolesnika kod prelaska s jednog biološkog lijeka na drugi jer preklapanje bioloških aktivnosti može dodatno povećati rizik od nuspojava, uključujući infekciju.

Cijepljenje

Preporučuje se da, ako je to moguće, prije početka liječenja lijekom Remsima bolesnici prime sva cjepiva u skladu s važećim smjernicama za cijepljenje. Bolesnici koji se liječe infliksimabom mogu istodobno primati cjepiva, osim živih cjepiva (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

U podskupini od 90 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom iz ispitivanja ASPIRE, sličan je udio bolesnika u svim liječenim skupinama (metotreksat plus: placebo [n = 17], infliksimab u dozi od 3 mg/kg [n = 27] ili infliksimab u dozi od 6 mg/kg [n = 46]) ostvario učinkovito dvostruko povećanje titra kao odgovor na polivalentno pneumokokno cjepivo, što ukazuje na to da infliksimab nije utjecao na humoralne imunološke odgovore neovisne o T-stanicama. Međutim, ispitivanja iz objavljene literature kod različitih indikacija (npr. reumatoidni artritis, psorijaza, Crohnova bolest) ukazuju na to da neživa cjepiva primljena tijekom liječenja anti-TNF lijekovima, uključujući infliksimab, mogu dovesti do slabijeg imunološkog odgovora nego u bolesnika koji ne primaju anti-TNF terapiju.

Živa cjepiva/terapijski infektivni agensi

Ograničeni su podaci o odgovoru na cijepljenje živim cjepivima ili o sekundarnom prijenosu infekcije živim cjepivom u bolesnika koji primaju anti-TNF terapiju. Primjena živih cjepiva može dovesti do kliničkih infekcija, uključujući diseminirane infekcije.Ne preporučuje se istodobna primjena živih cjepiva s infliksimabom.

Izloženost dojenčadi *in utero*

U dojenčadi koja je bila izložena infliksimabu *in utero* prijavljen je smrtni ishod zbog diseminirane infekcije *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) nakon primjene BCG-cjepiva nakon rođenja. Preporučuje se pričekati 12 mjeseci od rođenja prije primjene živih cjepiva u dojenčadi izloženoj infliksimabu *in utero*. Ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive ili je primjena infliksimaba bila ograničena na prvo tromjesečje trudnoće, možda bi se mogla razmotriti ranija primjena živog cjepiva u slučaju da postoji jasna klinička korist za pojedino dojenče (vidjeti dio 4.6).

Izloženost dojenčadi putem majčinog mlijeka

Ne preporučuje se primjena živog cjepiva dojenčetu na majčinom mlijeku dok majka prima infliksimab, osim ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive (vidjeti dio 4.6).

Terapijski infektivni agensi

Primjena terapijskih infektivnih agenasa, poput živih atenuiranih bakterija, u druge svrhe (npr. intravezikalna instilacija BCG-a za liječenje raka) mogla bi dovesti do kliničkih infekcija, uključujući diseminirane infekcije. Ne preporučuje se primjenjivati terapijske infektivne agense istodobno s infliksimabom.

Autoimuni procesi

Relativni nedostatak TNF_{α} prouzročen anti-TNF terapijom može pokrenuti autoimuni proces. Ako bolesnik nakon liječenja infliksimabom razvije simptome koji ukazuju na sindrom sličan lupusu i ako ima pozitivan nalaz protutijela na dvolančanu DNA, ne smije nastaviti liječenje infliksimabom (vidjeti dio 4.8).

Neurološki događaji

Primjena lijekova koji inhibiraju TNF, uključujući infliksimab, dovodi se u vezu sa slučajevima nastajanja novih ili egzacerbacijom postojećih kliničkih simptoma i/ili radioloških nalaza demijelinizacijskih bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu, te demijelinizacijskih poremećaja perifernog živčanog sustava, uključujući Guillain–Barréov sindrom. U bolesnika s već postojećim ili novonastalim demijelinizacijskim bolestima treba pažljivo procijeniti rizike i koristi anti-TNF terapije prije početka liječenja infliksimabom. Ako se razviju ovakvi poremećaji, treba razmotriti prekid primjene infliksimaba.

Zloćudne i limfoproliferativne bolesti

U kontroliranim dijelovima kliničkih ispitivanja TNF–blokatora zabilježeno je više slučajeva zloćudnih bolesti, uključujući limfome, u bolesnika koji su primali TNF-blokator u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika. Tijekom kliničkih ispitivanja primjene lijeka infliksimab u svim odobrenim indikacijama incidencija limfoma u bolesnika koji su primali infliksimab bila je viša od one očekivane u općoj populaciji, ali je pojava limfoma bila rijetka. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih TNF-antagonistom prijavljeni su slučajevi leukemije. Osnovni rizik za pojavu limfoma i leukemije povećan je u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji imaju dugotrajnu, vrlo aktivnu upalnu bolest, što otežava procjenu rizika.

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju u kojem se ocjenjivala primjena lijeka infliksimab u bolesnika sa srednje teškom do teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB), prijavljeno je više slučajeva zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih lijekom infliksimab nego u bolesnika u kontrolnoj skupini. Svi su bolesnici bili teški pušači. U bolesnika koji imaju povećan rizik za razvoj maligne bolesti jer su teški pušači, mogućnost liječenja treba razmotriti uz oprez.

S obzirom na dosadašnje spoznaje, ne može se isključiti rizik od pojave limfoma ili drugih zloćudnih bolesti u bolesnika koji se liječe TNF-blokatorom (vidjeti dio 4.8). Potreban je oprez kada se razmatra liječenje TNF-blokatorom u bolesnika koji su bolovali od zloćudne bolesti odnosno kada se razmatra nastavak liječenja bolesnika u kojih se razvila zloćudna bolest.

Oprez je potreban i u bolesnika s psorijazom koji su primali opsežnu imunosupresivnu terapiju ili su dugo liječeni PUVA terapijom.

Zloćudne bolesti, neke sa smrtnim ishodom, prijavljene su u djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (do 22 godine starosti) koji su liječeni TNF-blokatorima (liječenje započeto u dobi ≤ 18 godina), uključujući infliksimab nakon stavljanja u promet. Otprilike polovica tih slučajeva bili su limfomi. Ostali slučajevi predstavljaju mnoštvo različitih zloćudnih bolesti te uključuju rijetke zloćudne bolesti obično povezane s imunosupresijom. U bolesnika koji se liječe TNF-blokatorima ne može se isključiti rizik od razvoja zloćudnih bolesti.

Nakon stavljanja u promet prijavljeni su slučajevi hepatospleničkog limfoma T-stanica (engl. *hepatosplenic T-cell lymphoma,* HSTCL) u bolesnika liječenih TNF-blokatorima uključujući infliksimab. Ova rijetka vrsta limfoma T-stanica ima vrlo agresivan tijek i obično smrtni ishod. Gotovo svi ti bolesnici liječeni su azatioprinom (AZA) ili 6-MP istodobno ili neposredno prije primjene TNF-blokatora. Velika većina ovih slučajeva među bolesnicima liječenim infliksimabom, pojavila se u bolesnika s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom, a većinom su prijavljeni u adolescenata ili mlađih odraslih muškaraca. Treba pomno razmotriti potencijalni rizik primjene kombinacije AZA odnosno 6-MP i infliksimaba. Ne može se isključiti rizik od razvoja hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika koji se liječe infliksimabom (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika liječenih TNF-blokatorima, uključujući infliksimab, prijavljeni su melanom i karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se periodički pregled kože, osobito u bolesnika koji imaju čimbenike rizika za rak kože.

Populacijsko retrospektivno kohortno ispitivanje, koje je koristilo podatke iz švedskih nacionalnih zdravstvenih registara, pokazalo je povećanu incidenciju raka cerviksa u žena s reumatoidnim artritisom liječenih infliksimabom u usporedbi s bolesnicama koje nisu bile liječene biološkim lijekovima ili općom populacijom, uključujući i one starije od 60 godina. Potrebno je nastaviti s periodičkim probirnim pregledima žena liječenih infliksimabom, uključujući i one starije od 60 godina.

U svih bolesnika s ulceroznim kolitisom koji imaju povećan rizik za razvoj displazije ili karcinoma debelog crijeva (primjerice, bolesnici s dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim sklerozirajućim kolangitisom) ili su ranije imali displaziju ili karcinom debelog crijeva mora se u redovitim intervalima prije početka liječenja i tijekom čitavog trajanja bolesti vršiti probir na displaziju. Kontrolni pregledi moraju obuhvatiti kolonoskopiju i biopsiju sukladno lokalnim preporukama. Trenutno dostupni podaci ne upućuju na to da liječenje infliksimabom utječe na rizik od razvoja displazije ili raka debelog crijeva.

Budući da u bolesnika s novodijagnosticiranom displazijom koji su liječeni infliksimabom nije utvrđena mogućnost povećanog rizika od razvoja raka, kliničar treba pažljivo razmotriti rizik i koristi nastavka liječenja za svakog bolesnika.

Zatajenje srca

Infliksimab treba davati uz oprez bolesnicima s blagim zatajenjem srca (NYHA stupanj I/II). Bolesnike treba pomno nadzirati, a primjena infliksimaba ne smije se nastaviti u onih bolesnika u kojih se pojave novi ili pogoršaju postojeći simptomi zatajenja srca (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Hematološke reakcije

U bolesnika liječenih TNF-blokatorima, uključujući infliksimab, prijavljene su pancitopenija, leukopenija, neutropenija i trombocitopenija. Sve bolesnike treba upozoriti da odmah potraže liječničku pomoć ako razviju znakove i simptome koji ukazuju na krvnu diskraziju (npr. perzistirajuća vrućica, modrice, krvarenje, bljedilo). U bolesnika s potvrđenim značajnim hematološkim poremećajima treba razmotriti prekid liječenja infliksimabom.

Ostalo

Planira li se kirurški zahvat, treba voditi računa o dugom poluvijeku infliksimaba. Bolesnika kojemu je za vrijeme liječenja infliksimabom potrebna operacija nužno je pomno nadzirati kako bi se utvrdile eventualne infektivne i neinfektivne komplikacije i poduzele odgovarajuće mjere (vidjeti dio 4.8).

U liječenju Crohnove bolesti, izostanak odgovora na terapiju može ukazivati na prisutnost fiksne fibrozne strikture, koja može zahtijevati kirurško liječenje. Nema dokaza koji bi ukazivali da infliksimab pogoršava ili uzrokuje fibrozne strikture.

Posebne populacije

Starije osobe
Incidencija ozbiljnih infekcija u bolesnika u dobi od 65 ili više godina koji su liječeni lijekom infliksimab bila je veća nego u bolesnika mlađih od 65 godina. Neke od njih završile su smrtnim ishodom. U liječenju starijih bolesnika osobitu pozornost treba posvetiti riziku od razvoja infekcije (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Infekcije
U kliničkim ispitivanjima prijavljen je veći udio infekcija u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odrasle bolesnike (vidjeti dio 4.8).

Cijepljenje
Prije početka terapije infliksimabom, preporučuje se po mogućnosti cijepiti pedijatrijske bolesnike u skladu s važećim programom cijepljenja. Pedijatrijski bolesnici koji se liječe infliksimabom mogu istodobno primati cjepiva, osim živih cjepiva (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Zloćudne i limfoproliferativne bolesti
Zloćudne bolesti, neke sa smrtnim ishodom, prijavljene su u djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (do 22 godine starosti) koji su liječeni TNF-blokatorima (liječenje započeto u dobi ≤ 18 godina), uključujući infliksimab nakon stavljanja u promet. Otprilike polovica tih slučajeva bili su limfomi. Ostali slučajevi predstavljaju mnoštvo različitih zloćudnih bolesti te uključuju rijetke zloćudne bolesti obično povezane s imunosupresijom. U djece i adolescenata koji se liječe TNF-blokatorima ne može se isključiti rizik od razvoja zloćudnih bolesti.

Nakon stavljanja u promet prijavljeni su slučajevi hepatospleničkog limfoma T-stanica (HSTCL, engl. hepatosplenic T-cell lymphoma) u bolesnika liječenih TNF-blokatorima uključujući infliksimab. Ova rijetka vrsta limfoma T-stanica ima vrlo agresivan tijek i obično smrtni ishod. Gotovo svi ti bolesnici liječeni su azatioprinom (AZA) ili 6-MP istodobno ili neposredno prije primjene TNF-blokatora. Velika većina ovih slučajeva među bolesnicima liječenim infliksimabom pojavila se u bolesnika s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom a većinom su prijavljeni u adolescenata ili mlađih

odraslih muškaraca. Treba pomno razmotriti potencijalni rizik primjene kombinacije AZA odnosno 6-MP iinfliksimaba. Ne može se isključiti rizik od razvoja hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika koji se liječe infliksimabom (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Sadržaj natrija

Remsima sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, Remsima se razrjeđuje u 9 mg/ml (0,9%-tnoj) otopini natrijeva klorida za infuziju. O tome treba voditi računa u bolesnika na prehranis ograničenim udjelom natrija (vidjeti dio 6.6).

Polisorbat 80

Ovaj lijek sadrži 0,5 mg polisorbata 80 u jednoj bočici, što odgovara 0,05 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Ima naznaka da istodobna primjena metotreksata i drugih imunomodulatora u bolesnika s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom i Crohnovom bolešću smanjuje stvaranje protutijela protiv infliksimaba i povećava koncentraciju infliksimaba u plazmi. Međutim, ti rezultati nisu pouzdani zbog ograničenja metoda koje se koriste u analizi infliksimaba i protutijela protiv infliksimaba u serumu.

Čini se da kortikosteroidi nemaju klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku infliksimaba.

Ne preporučuje se primjena infliksimaba u kombinaciji s drugim biološkim lijekovima koji se primjenjuju za liječenje istih stanja kao i infliksimab, uključujući anakinru i abatacept (vidjeti dio 4.4)

Ne preporučuje se istodobna primjena živih cjepiva s infliksimabom. Također se ne preporučuje davati živa cjepiva prvih 12 mjeseci nakon rođenja u dojenčadi koja su *in utero* bila izložena infliksimabu. Ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive ili je primjena infliksimaba bila ograničena na prvo tromjesečje trudnoće, možda bi se mogla razmotriti ranija primjena živog cjepiva u slučaju da postoji jasna klinička korist za pojedino dojenče (vidjeti dio 4.4).

Ne preporučuje se primjena živog cjepiva dojenčetu na majčinom mlijeku dok majka prima infliksimab, osim ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Ne preporučuje se istodobna primjena terapijskih infektivnih agenasa istodobno s infliksimabom (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju razmotriti uporabu odgovarajuće kontracepcije kako bi se spriječila trudnoća i nastaviti je koristiti najmanje 6 mjeseci nakon primjene posljednje doze infliksimaba.

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o umjereno velikom broju trudnoća s poznatim ishodom tijekom kojih je žena bila izložena infliksimabu, a koje su završile rođenjem živog djeteta, uključujući približno

1100 trudnoća tijekom kojih je žena bila izložena infliksimabu tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na porast stope malformacija u novorođenčadi.

Na temelju opservacijskog ispitivanja provedenog u sjevernoj Europi, opažen je povećan rizik (OR, 95% CI; p-vrijednost) za carski rez (1,50; 1,14-1,96; p = 0,0032), prijevremeni porođaj (1,48; 1,05-2,09; p = 0,024), malu veličinu ploda za gestacijsku dob (2,79; 1,54-5,04; p = 0,0007) i novorođenče niske porođajne težine (2,03; 1,41-2,94; p = 0,0002) u žena koje su tijekom trudnoće bile izložene infliksimabu (u kombinaciji s imunomodulatorima/kortikosteroidima ili bez njih, 270 trudnoća) u usporedbi sa ženama koje su bile izložene samo imunomodulatorima i/ili kortikosteroidima (6460 trudnoća). Nije razjašnjeno pridonose li tim ishodima izloženost infliksimabu i/ili težina osnovne bolesti.

Budući da inhibira TNFα, primjena infliksimaba tijekom trudnoće može utjecati na normalan imunološki odgovor novorođenčeta. U istraživanju razvojne toksičnosti provedenom na miševima pomoću analognog protutijela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost mišjeg TNF_{α}, nije bilo znakova toksičnosti za majku, embriotoksičnosti ni teratogenosti (vidjeti dio 5.3).

Kliničko iskustvo je ograničeno. Infliksimab se u trudnoći smije primjenjivati samo ako je neophodno.

Infliksimab prolazi kroz placentu i pronađen je u serumu dojenčadi do 12 mjeseci nakon rođenja. Nakon izlaganja infliksimabu *in utero*, dojenčad može biti pod povećanim rizikom od razvoja infekcije, uključujući ozbiljnu diseminiranu infekciju koja može dovesti do smrtnog ishoda. Ne preporučuje se primjena živih cjepiva (npr. BCG cjepiva) prvih 12 mjeseci nakon rođenja u dojenčadi izloženoj infliksimabu *in utero* (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive ili je primjena infliksimaba bila ograničena na prvo tromjesečje trudnoće, možda bi se mogla razmotriti ranija primjena živog cjepiva u slučaju da postoji jasna klinička korist za pojedino dojenče. Također su prijavljeni i slučajevi agranulocitoze (vidjeti dio 4.8).

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature pokazuju da su u majčinom mlijeku utvrđene niske razine infliksimaba, u koncentracijama do 5% onih u serumu majke. Infliksimab je pronađen i u serumu dojenčadi nakon izlaganja infliksimabu putem majčinog mlijeka. Iako se očekuje da će sistemska izloženost dojenčeta na majčinom mlijeku biti mala jer se infliksimab u velikoj mjeri razgrađuje u gastrointestinalnom traktu, primjena živih cjepiva dojenčetu na majčinom mlijeku dok majka prima infliksimab se ne preporučuje, osim ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive. Može se razmotriti primjena infliksimaba tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dovoljno nekliničkih podataka da bi se donio zaključak o utjecaju infliksimaba na plodnost i opću reproduktivnu funkciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Remsima malo utječe sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene infliksimaba može nastupiti omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima bile su infekcije gornjih dišnih puteva, koje su nastupile u 25,3% bolesnika liječenih infliksimabom u odnosu na 16,5% bolesnika u kontrolnoj skupini. Najozbiljnije nuspojave povezane s primjenom TNF-blokatora, koje su prijavljene za infliksimab, uključuju reaktivaciju hepatitisa B (HBV), kongestivno zatajenje srca, teške infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), serumsku bolest (reakcija kasne

preosjetljivosti), hematološke reakcije, sistemski eritematozni lupus/sindrom sličan lupusu, demijelinizacijske poremećaje, poremećaje jetre i žuči, limfom, hepatosplenički limfom T-stanica, leukemiju, karcinom Merkelovih stanica, melanom, zloćudne bolesti u pedijatrijskih bolesnika, sarkoidozu/ reakciju nalik na sarkoidozu, intestinalne ili perianalne apscese (kod Crohnove bolesti) i ozbiljne reakcije vezane uz infuziju (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 navedene su nuspojave koje se temelje na iskustvu iz kliničkih ispitivanja kao i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, od kojih su neke imale smrtni ishod. Unutar klasifikacije organskih sustava, nuspojave su navedene prema sljedećim kategorijama učestalosti pojavljivanja: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1
Nuspojave u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet

Infekcije i infestacije	
Vrlo često:	virusne infekcije (npr. gripa, infekcija virusom herpesa, COVID-19*)
Često:	bakterijske infekcije (npr. sepsa, celulitis, apsces)
Manje često:	tuberkuloza, gljivične infekcije (npr. kandidijaza, onihomikoza)
Rijetko:	meningitis, oportunističke infekcije (kao što su invazivne gljivične infekcije [pneumocistoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcidioidomikoza, kriptokokoza, blastomikoza], bakterijske infekcije [atipična mikobakterijska infekcija, listerioza, salmoneloza] i virusne infekcije [citomegalovirus]), parazitske infekcije, reaktivacija hepatitisa B
Nepoznato:	probojna infekcija uzrokovana cjepivom (nakon izlaganja infliksimabu *in utero*)**
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Rijetko:	limfom, ne-Hodgkinov limfom, Hodgkinova bolest, leukemija, melanom, rak cerviksa
Nepoznato:	hepatosplenički limfom T-stanica (prvenstveno u adolescenata i mlađih odraslih muškaraca s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom), karcinom Merkelovih stanica, Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često:	neutropenija, leukopenija, anemija, limfadenopatija
Manje često:	trombocitopenija, limfopenija, limfocitoza
Rijetko:	Agranulocitoza (uključujući dojenčad izloženu infliksimabu *in utero*), trombotička trombocitopenična purpura, pancitopenija, hemolitička anemija, idiopatska trombocitopenična purpura
Poremećaji imunološkog sustava	
Često:	alergijske reakcije dišnog sustava
Manje često:	anafilaktička reakcija, sindrom sličan lupusu, serumska bolest ili reakcije nalik serumskoj bolesti
Rijetko:	anafilaktički šok, vaskulitis, reakcija nalik na sarkoidozu
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Manje često:	dislipidemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	depresija, nesanica
Manje često:	amnezija, agitacija, konfuzija, somnolencija, nervoza
Rijetko:	apatija
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često:	glavobolja
Često:	vrtoglavica, omaglica, hipoestezija, parestezija
Manje često:	napadaji, neuropatija

Rijetko:	transverzalni mijelitis, demijelinizacijski poremećaji središnjeg živčanog sustava (bolest nalik multiploj sklerozi i optički neuritis), demijelinizacijski poremećaji perifernog živčanog sustava (kao što su Guillain–Barréov sindrom, kronična upalna demijelinizacijska polineuropatija i multifokalna motorička neuropatija)
Nepoznato:	cerebrovaskularni incidenti vremenski usko povezani s infuzijom
Poremećaji oka	
Često:	konjunktivitis
Manje često:	keratitis, periorbitalni edem, hordeolum
Rijetko:	endoftalmitis
Nepoznato:	prolazan gubitak vida koji se javlja tijekom ili do 2 sata nakon infuzije
Srčani poremećaji	
Često:	tahikardija, palpitacije
Manje često:	zatajenje srca (novonastalo ili pogoršanje postojećeg), aritmija, sinkopa, bradikardija
Rijetko:	cijanoza, perikardijalni izljev
Nepoznato:	ishemija miokarda/infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	
Često:	hipotenzija, hipertenzija, ekhimoza, navala vrućine, navale crvenila
Manje često:	periferna ishemija, tromboflebitis, hematom
Rijetko:	zatajenje cirkulacije, petehije, vazospazam
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često:	infekcija gornjih dišnih puteva, sinusitis
Često:	infekcija donjih dišnih puteva (npr. bronhitis, pneumonija), dispneja, epistaksa
Manje često:	edem pluća, bronhospazam, pleuritis, pleuralni izljev
Rijetko:	intersticijska bolest pluća (uključujući brzu progresivnu bolest, fibrozu pluća i pneumonitis)
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	bol u abdomenu, mučnina
Često:	gastrointestinalno krvarenje, proljev, dispepsija, gastroezofagealni refluks, konstipacija
Manje često:	perforacija crijeva, stenoza crijeva, divertikulitis, pankreatitis, heilitis
Poremećaji jetre i žuči	
Često:	poremećaj funkcije jetre, povišene transaminaze
Manje često:	hepatitis, hepatocelularna oštećenja, kolecistitis
Rijetko:	autoimuni hepatitis, žutica
Nepoznato:	zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često:	novonastala psorijaza ili pogoršanje postojeće uključujući pustularnu psorijazu (primarno palmarnu i plantarnu), urtikarija, osip, svrbež, hiperhidroza, suha koža, gljivični dermatitis, ekcem, alopecija
Manje često:	bulozne erupcije, seboreja, rozacea, papilomi, hiperkeratoza, poremećaj pigmentacije
Rijetko:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, furunkuloza, linearna IgA bulozna dermatoza (LABD), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), lihenoidne reakcije
Nepoznato:	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često:	artralgija, mialgija, bol u leđima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često:	infekcija mokraćnih puteva
Manje često:	pijelonefritis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često:	vaginitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često:	reakcije vezane uz infuziju, bol
Često:	bol u prsištu, umor, vrućica, reakcije na mjestu injekcije, zimica, edem

Manje često:	otežano zacjeljivanje
Rijetko:	granulomatozna lezija
Pretrage	
Manje često:	pozitivan nalaz na autoprotutijela, porast tjelesne težine[1]
Rijetko:	odstupanje od normalne vrijednosti faktora komplementa
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Nepoznato:	post proceduralnae komplikacijae (uključujući infektivne i neinfektivne komplikacije)

* bolest COVID-19 zabilježena je uz supkutanu primjenu lijeka Remsima

** uključujući goveđu tuberkulozu (diseminiranu BCG infekciju), vidjeti dio 4.4.

[1] U 12. mjesecu kontroliranog razdoblja kliničkih ispitivanja u odraslih u svim indikacijama, medijan porasta tjelesne težine iznosio je 3,50 kg za ispitanike liječene infliksimabom u odnosu na 3,00 kg za ispitanike koji su primali placebo. Medijan porasta tjelesne težine kod liječenja upalnih bolesti crijeva iznosio je 4,14 kg za ispitanike liječene infliksimabom u odnosu na 3,00 kg za ispitanike koji su primali placebo, dok je kod reumatoloških indikacija medijan porasta tjelesne težine iznosio 3,40 kg za ispitanike liječene infliksimabom u odnosu na 3,00 kg za ispitanike koji su primali placebo.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije vezane uz infuziju

Reakcija vezana uz infuziju u kliničkim je ispitivanjima definirana kao svaki štetan događaj koji nastupi tijekom davanja infuzije ili u roku od jednog sata nakon infuzije. U kliničkim ispitivanjima faze III reakciju vezanu uz infuziju razvilo je 18% bolesnika liječenih infliksimabom u odnosu na 5% bolesnika koji su dobivali placebo. Sveukupno je reakciju vezanu uz infuziju imao veći udio bolesnika koji su primali infliksimab kao monoterapiju u odnosu na bolesnike koji su primali infliksimab istodobno s imunomodulatorima. U oko 3% bolesnika liječenje je prekinuto zbog reakcija vezanih uz infuziju i svi su se bolesnici oporavili s ili bez medicinskog liječenja. Među bolesnicima koji su primali infliksimab i imali reakciju na infuziju u uvodnom razdoblju liječenja do 6. tjedna, njih je 27% imalo reakciju na infuziju i tijekom terapije održavanja od 7. do 54. tjedna. Među bolesnicima koji nisu imali reakciju na infuziju u uvodnom razdoblju liječenja, 9% ih je imalo reakciju na infuziju tijekom terapije održavanja.

U kliničkom ispitivanju bolesnika s reumatoidnim artritisom (ASPIRE) prve 3 infuzije morale su se davati tijekom 2 sata. U bolesnika koji nisu imali ozbiljne reakcije na infuziju trajanje sljedećih infuzija moglo se smanjiti na najmanje 40 minuta. U ovom je ispitivanju 66% bolesnika (686 od 1040) primilo barem jednu infuziju u skraćenom trajanju od 90 minuta ili manje, a 44% bolesnika (454 od 1040) barem jednu infuziju u skraćenom trajanju od 60 minuta ili manje. Među bolesnicima liječenima infliksimabom koji su primili barem jednu infuziju u skraćenom trajanju, reakcije vezane uz infuziju javile su se u njih 15%, dok su se ozbiljne reakcije na infuziju javile u 0,4% bolesnika.

U kliničkom ispitivanju bolesnika s Crohnovom bolešću (SONIC), reakcije vezane uz infuziju javile su se u 16,6% (27/163) bolesnika koji su primali monoterapiju infliksimabom, 5% (9/179) bolesnika koji su primali infliksimab u kombinaciji s AZA i 5,6% (9/161) bolesnika koji su primali AZA kao monoterapiju. Nastupila je jedna ozbiljna reakcija na infuziju (< 1%) u bolesnika koji je primao monoterapiju infliksimabom.

Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je slučajeva reakcija nalik anafilaksiji, uključujući edem grkljana/ždrijela i teški bronhospazam te napadaje, koje su se povezivale s primjenom lijeka infliksimab (vidjeti dio 4.4).
Prijavljeni su slučajevi prolaznog gubitka vida koji su se javljali tijekom ili do 2 sata nakon primanja infuzije lijeka infliksimab. Prijavljeni su događaji (neki sa smrtnim ishodom) ishemije/infarkta miokarda i aritmije, od kojih su neki bili vremenski usko povezani s infuzijom infliksimaba; prijavljeni su i cerebrovaskularni incidenti vremenski usko povezani s infuzijom infliksimaba.

Reakcije na infuziju nakon ponovne primjene lijeka infliksimab

Provedeno je kliničko ispitivanje bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom kako bi se ocijenile djelotvornost i sigurnost dugotrajne terapije održavanja u odnosu na ponovno davanje uvodnog režima liječenja lijekom infliksimab (najviše četiri infuzije u 0., 2., 6. i 14. tjednu) nakon ponovnog izbijanja bolesti. Bolesnici nisu istodobno primali terapiju imunosupresivima. U skupini u kojoj je ponovljena uvodna shema liječenja ozbiljnu reakciju na infuziju razvilo je 4% (8/219) bolesnika u odnosu na < 1% bolesnika (1/222) koji su primali terapiju održavanja. Većina ozbiljnih reakcija na infuziju pojavila se tijekom druge infuzije u 2. tjednu. Interval između zadnje doze održavanja i prve doze ponovljenog uvodnog režima liječenja kretao se od 35 do 231 dana. Simptomi su uključivali, ali nisu bili ograničeni na dispneju, urtikariju, edem lica i hipotenziju. U svim je slučajevima liječenje lijekom infliksimab bilo prekinuto i/ili uvedeno drugo liječenje, uz potpuno povlačenje znakova i simptoma.

Reakcije kasne preosjetljivosti

U kliničkim su ispitivanjima reakcije kasne preosjetljivosti bile manje česte i javljale su se nakon što se infliksimab nije primjenjivao u razdoblju kraćem od godinu dana. U ispitivanjima psorijaze reakcije kasne preosjetljivosti događale su se u ranoj fazi liječenja. Znakovi i simptomi obuhvaćali su mialgiju i/ili artralgiju s vrućicom i/ili osipom, dok su neki bolesnici razvili pruritus, edem lica, šaka ili usana, disfagiju, urtikariju, grlobolju i glavobolju.

Nema dovoljno podataka o incidenciji reakcija kasne preosjetljivosti nakon prekida davanja infliksimaba u trajanju duljem od jedne godine, ali ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na povećanje rizika od kasne preosjetljivosti što je dulje razdoblje u kojemu se infliksimab ne primjenjuje (vidjeti dio 4.4).

U jednogodišnjem kliničkom ispitivanju u kojemu se ispitivalo ponovljeno davanje infuzije bolesnicima s Crohnovom bolešću (kliničko ispitivanje ACCENT I), incidencija reakcija nalik serumskoj bolesti iznosila je 2,4%.

Imunogenost

U bolesnika koji su razvili protutijela protiv infliksimaba vjerojatnost pojave reakcija vezanih uz infuziju bila je veća (približno 2 do 3 puta). Čini se da istodobna primjena imunosupresiva smanjuje učestalost reakcija vezanih uz infuziju.

U kliničkim ispitivanjima primjene jednokratnih i višekratnih doza infliksimaba od 1 do 20 mg/kg, protutijela protiv infliksimaba otkrivena su u 14% bolesnika koji su primali neku imunosupresivnu terapiju te u 24% bolesnika koji nisu primali imunosupresivnu terapiju. Protutijela protiv infliksimaba razvila su se u 8% bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su liječeni po preporučenom režimu ponavljane primjene s metotreksatom. U bolesnika s psorijatičnim artritisom koji su primali dozu od 5 mg/kg s ili bez metotreksata, protutijela su se pojavila u ukupno 15% bolesnika (protutijela su se pojavila u 4% bolesnika koji su primali metotreksat i u 26% bolesnika koji nisu početno primali metotreksat). Među bolesnicima s Crohnovom bolešću koji su primali terapiju održavanja ukupno je 3,3% bolesnika koji su primali imunosupresive i 13,3% bolesnika koji nisu primali imunosupresive razvilo protutijela protiv infliksimaba. Incidencija razvoja protutijela bila je 2-3 puta veća u bolesnika koji su povremeno liječeni. Zbog ograničenja metode negativni rezultati testa ne isključuju prisutnost protutijela protiv infliksimaba.

U nekih bolesnika koji su razvili visoki titar protutijela protiv infliksimaba bilo je dokaza smanjene djelotvornosti lijeka. Približno 28% bolesnika s psorijazom liječenih infliksimabom kao terapijom održavanja bez istodobnog liječenja imunomodulatorima razvilo je protutijela protiv infliksimaba (vidjeti dio 4.4: „Reakcije na infuziju i preosjetljivost”).

Infekcije

U bolesnika liječenih lijekom infliksimab opažene su tuberkuloza, bakterijske infekcije uključujući sepsu i pneumoniju, invazivne gljivične, virusne i druge oportunističke infekcije. Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. Najčešće prijavljene oportunističke infekcije sa stopom smrtnosti > 5% uključuju pneumocistozu, kandidijazu, listeriozu i aspergilozu (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim su se ispitivanjima infekcije pojavile u 36% bolesnika liječenih infliksimabom, u odnosu na 25% bolesnika koji su dobivali placebo.

U kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, incidencija teških infekcija, uključujući pneumoniju, bila je veća u skupini bolesnika liječenih infliksimabom i metotreksatom nego u skupini koja je primala samo metotreksat, osobito pri dozama od 6 mg/kg ili višim (vidjeti dio 4.4).

Nakon stavljanja lijeka u promet infekcije su bile najčešća spontano prijavljena ozbiljna nuspojava. Neki su slučajevi imali smrtni ishod. Gotovo 50% prijavljenih smrtnih slučajeva bilo je povezano s infekcijom. Prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, ponekad sa smrtnim ishodom, uključujući milijarnu tuberkulozu i ekstrapulmonalnu tuberkulozu (vidjeti dio 4.4).

Zloćudne i limfoproliferativne bolesti

U kliničkim ispitivanjima s infliksimabom u kojima je liječeno 5780 bolesnika, što predstavlja ukupno 5494 bolesnik-godina, otkriveno je 5 slučajeva limfoma i 26 slučajeva zloćudnih bolesti koje nisu bili limfomi, u odnosu na niti jedan slučaj limfoma i jedan slučaj zloćudne bolesti koja nije bila limfom u 1600 bolesnika koji su primali placebo, što predstavlja ukupno 941 bolesnik-godinu.

Dugoročnim praćenjem sigurnosti u nastavku kliničkih ispitivanja infliksimaba u trajanju do 5 godina, što predstavlja ukupno 6234 bolesnik-godina (3210 bolesnika), prijavljeno je 5 slučajeva limfoma i 38 slučajeva zloćudne bolesti koja nije bila limfom.

Slučajevi zloćudnih bolesti, uključujući limfom, prijavljeni su i nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4.).

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju u bolesnika sa srednje teškim do teškim KOPB-om koji su bili aktivni ili bivši pušači, 157 odraslih bolesnika liječilo se sličnim dozama lijeka infliksimaba kakve su se primjenjivale u bolesnika s reumatoidnim artritisom i onih s Crohnovom bolešću. Devet bolesnika razvilo je zloćudnu bolest, uključujući limfom u jednom slučaju. Medijan trajanja praćenja iznosio je 0,8 godina (incidencija 5,7% [95% CI 2,65%-10,6%]). U kontrolnoj skupini od 77 bolesnika prijavljen je jedan slučaj zloćudne bolesti (medijan trajanja praćenja bio je 0,8 godina; incidencija 1,3% [95% CI 0,03%-7,0%]). Većina zloćudnih promjena razvila se na plućima, glavi i vratu.

Populacijsko retrospektivno kohortno ispitivanje pokazalo je povećanu incidenciju raka cerviksa u žena s reumatoidnim artritisom liječenih infliksimabom u usporedbi s bolesnicama koje nisu bile liječene biološkim lijekovima ili općom populacijom, uključujući i one starije od 60 godina (vidjeti dio 4.4).

Nadalje, nakon stavljanja u promet prijavljeni su slučajevi hepatosplenič kog limfoma T-stanica u bolesnika liječenih lijekom infliksimab, s time da se većina slučajeva javila u bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom i to većinom u adolescenata i mlađih odraslih muškaraca (vidjeti dio 4.4).

Zatajenje srca

U kliničkom ispitivanju faze II s ciljem procjene učinka lijeka infliksimab na kongestivno zatajenje srca uočena je veća incidencija mortaliteta uslijed pogoršanja srčane funkcije u bolesnika liječenih lijekom infliksimab, osobito u onih koji su primali dozu veću od 10 mg/kg (tj. dvostruko veću od maksimalne odobrene doze). U tom je ispitivanju 150 bolesnika s kroničnim zatajenjem srca NYHA

stupnja III-IV (ejekcijska frakcija lijeve klijetke ≤ 35%) liječeno sa 3 infuzije lijeka infliksimab u dozi od 5 mg/kg odnosno 10 mg/kg ili je primalo placebo tijekom 6 tjedana. Nakon 38 tjedana umrlo je 9 od 101 bolesnika liječenih lijekom infliksimab (dvoje koji su primali dozu od 5 mg/kg i sedmero koji su primali dozu od 10 mg/kg), dok je među 49 bolesnika koji su primali placebo zabilježen samo jedan smrtni slučaj.

Nakon stavljanja u promet bilo je prijava pogoršanja zatajenja srca u bolesnika s ili bez utvrđenih precipitirajućih čimbenika koji su primali infliksimab. Također su nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni slučajevi novonastalog zatajenja srca, uključujući zatajenje srca u bolesnika u kojih prethodno nije bila utvrđena kardiovaskularna bolest. Neki od tih bolesnika bili su mlađi od 50 godina.

Hepatobilijarni događaji

U kliničkim ispitivanjima opažen je blagi do umjereni porast vrijednosti ALT-a i AST-a u bolesnika koji su primali infliksimab, ali nije došlo do razvoja teškog oštećenja jetre. Opažen je povišen ALT ≥ 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) (vidjeti Tablicu 2). Povišene aminotransferaze (češće ALT nego AST) primijećene su u većem postotku u bolesnika koji su primali infliksimab nego u kontrolnim skupinama, kako pri primjeni lijeka infliksimab u monoterapiji, tako i pri primjeni u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Poremećaji vrijednosti aminotransferaza većinom su bili prolaznog karaktera, iako je u manjeg broja bolesnika povišenje koncentracije tih enzima trajalo dulje. Bolesnici s povišenim ALT-om i AST-om u pravilu nisu imali simptoma, a odstupanja bi se smanjila ili vratila na normalne vrijednosti bilo s nastavkom ili prekidom davanja lijeka infliksimab ili modifikacijom istodobno primijenjenih lijekova. Nakon stavljanja u promet, u bolesnika koji su primali infliksimab prijavljeni su slučajevi žutice i hepatitisa, koji je u nekim slučajevima imao obilježja autoimunog hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Tablica 2
Udio bolesnika s povišenom aktivnošću ALT-a u kliničkim ispitivanjima

Indikacija	Broj bolesnika[3]		Medijan praćenja (tjedni)[4]		≥ 3 x GGN		≥ 5 x GGN	
	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab
Reumatoidni artritis[1]	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Crohnova bolest[2]	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika	N/P	139	N/P	53,0	N/P	4,4%	N/P	1,5%
Ulcerozni kolitis	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Ulcerozni kolitis u pedijatrijskih bolesnika	N/P	60	N/P	49,4	N/P	6,7%	N/P	1,7%
Ankilozantni spondilitis	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Psorijatični artritis	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Plak psorijaza	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

Indikacija	Broj bolesnika[3]		Medijan praćenja (tjedni)[4]		≥ 3 x GGN		≥ 5 x GGN	
	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab

1 Bolesnici u placebo skupini primali su metotreksat, dok su bolesnici u infliksimab skupini primali i infliksimab i metotreksat.
2 Bolesnici u placebo skupini u dva klinička ispitivanja faze III u Crohnovoj bolesti, ACCENT I i ACCENT II, primili su inicijalnu dozu infliksimaba od 5 mg/kg na početku ispitivanja, dok su u fazi održavanja primali placebo. Bolesnici koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala placebo tijekom terapije održavanja, a kasnije prebačeni u skupinu koja je primala infliksimab, u svrhu analize ALT-a uključeni su u skupinu koja je primala infliksimab. U kliničkom ispitivanju faze IIIb u Crohnovoj bolesti, pod nazivom SONIC, bolesnici u placebo skupini primali su AZA u dozi od 2,5 mg/kg/dan kao aktivnu kontrolu uz placebo infuzije infliksimaba.
3 Broj bolesnika uključenih u analizu ALT-a.
4 Medijan praćenja temelji se na broju liječenih bolesnika.
N/P nije primjenjivo

Antinuklearna protutijela (ANA)/protutijela protiv dvolančane DNA (dsDNA)

Otprilike polovica bolesnika liječenih infliksimabom u kliničkim ispitivanjima koji su na početku ispitivanja bili negativni na ANA postali su pozitivni na ANA tijekom ispitivanja, u odnosu na približno jednu petinu bolesnika koji su primali placebo. Protutijela protiv dvolančane DNA po prvi puta su otkrivena u oko 17% bolesnika liječenih infliksimabom, u odnosu na 0% bolesnika koji su primali placebo. Na zadnjem je pregledu 57% bolesnika liječenih infliksimabom imalo pozitivan nalaz protutijela protiv dvolančane DNA. Ipak, učestalost prijavljivanja lupusa i sindroma nalik lupusu i dalje je manje česta (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Bolesnici s juvenilnim reumatoidnim artritisom

Kliničko ispitivanje lijeka infliksimab provedeno je u 120 bolesnika (dobni raspon: 4-17 godina) s aktivnim juvenilnim reumatoidnim artritisom usprkos liječenju metotreksatom. Bolesnici su kao uvodnu terapiju primili 3 doze infliksimaba u dozi od 3 mg/kg (u 0., 2. i 6. tjednu) ili 6 mg/kg (u 14., 16. i 20. tjednu), a nakon toga se provodila terapija održavanja svakih 8 tjedana, u kombinaciji s metotreksatom.

Reakcije na infuziju
Reakcije na infuziju javile su se u 35% bolesnika s juvenilnim reumatoidnim artritisom koji su primali dozu od 3 mg/kg i u 17,5% bolesnika koji su primali dozu od 6 mg/kg. U skupini koja je primala dozu od 3 mg/kg lijeka infliksimab, 4 od 60 bolesnika imala su ozbiljnu reakciju na infuziju dok su 3 bolesnika prijavila moguću anafilaktičku reakciju (od kojih su 2 bile među ozbiljnim reakcijama na infuziju). U skupini koja je primala dozu od 6 mg/kg, 2 od 57 bolesnika imala su ozbiljnu reakciju na infuziju, od kojih se u jednog moglo raditi o anafilaktičkoj reakciji (vidjeti dio 4.4).

Imunogenost
Protutijela protiv infliksimaba razvila su se u 38% bolesnika koji su primali dozu od 3 mg/kg te u 12% bolesnika koji su primali dozu od 6 mg/kg. Titar protutijela bio je zamjetno viši u skupini koja je primala dozu od 3 mg/kg u odnosu na skupinu koja je primala dozu od 6 mg/kg.

Infekcije
Infekcije su se javile u 68% djece (41/60) koja su primala infliksimab u dozi od 3 mg/kg tijekom 52 tjedna, u 65% djece (37/57) koja su primala infliksimab u dozi od 6 mg/kg tijekom 38 tjedana i u 47% djece (28/60) koja su primala placebo tijekom 14 tjedana (vidjeti dio 4.4).

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika

Sljedeće nuspojave prijavljene su češće u djece s Crohnovom bolešću uključene u kliničko ispitivanje REACH (vidjeti dio 5.1) nego u odraslih bolesnika s Crohnovom bolešću: anemija (10,7%), krv u stolici (9,7%), leukopenija (8,7%), navale crvenila (8,7%), virusne infekcije (7,8%), neutropenija (6,8%), bakterijske infekcije (5,8%) i alergijske reakcije dišnog sustava (5,8%). Osim toga, prijavljeni su i prijelomi kostiju (6,8%) ali nije utvrđena uzročna povezanost. O ostalim posebnostima raspravlja se u daljnjem tekstu.

Reakcije vezane uz infuziju
U ispitivanju REACH ukupno je 17,5% randomiziranih bolesnika imalo jednu ili više reakcija na infuziju. Ozbiljnih reakcija na infuziju nije bilo, a 2 su ispitanika u ispitivanju REACH imala anafilaktičke reakcije koje nisu bile ozbiljne.

Imunogenost
Protutijela protiv infliksimaba otkrivena su u 3 pedijatrijska bolesnika (2,9%).

Infekcije
U ispitivanju REACH infekcije su prijavljene u 56,3% randomiziranih ispitanika liječenih infliksimabom. Infekcije su prijavljene češće u ispitanika koji su primali infuzije svakih 8 tjedana (73,6%), nego u onih koji su ih primali svakih 12 tjedana (38,0%), dok su ozbiljne infekcije prijavljene u 3 ispitanika koji su terapiju održavanja primali svakih 8 tjedana i u 4 ispitanika koji su je primali svakih 12 tjedana. Najčešće prijavljene infekcije bile su infekcije gornjih dišnih puteva i faringitis, a najčešće prijavljena ozbiljna infekcija bio je apsces. Prijavljena su i 3 slučaja pneumonije (1 ozbiljan) i 2 slučaja herpesa zoster (niti jedan ozbiljan).

Ulcerozni kolitis u pedijatrijskih bolesnika

Ukupno uzevši, nuspojave prijavljene u ispitivanjima ulceroznog kolitisa u pedijatrijskih bolesnika (C0168T72) i odraslih (ACT 1 i ACT 2) općenito su bile konzistentne. U ispitivanju C0168T72 najčešće nuspojave bile su infekcije gornjih dišnih puteva, faringitis, bol u abdomenu, vrućica i glavobolja. Najčešći štetni događaj bilo je pogoršanje ulceroznog kolitisa, čija je incidencija bila viša u bolesnika koji su terapiju primali svakih 12 tjedana nego u onih koji su je primali svakih 8 tjedana.

Reakcije vezane uz infuziju
Ukupno je 8 od 60 liječenih bolesnika (13,3%) imalo jednu ili više reakcija na infuziju. Reakcije su se javile u 4 od 22 bolesnika (18,2%) u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 8 tjedana te u 3 od 23 bolesnika (13,0%) koji su terapiju primali svakih 12 tjedana. Nisu prijavljene ozbiljne reakcije na infuziju. Sve su reakcije na infuziju bile blagog ili umjerenog intenziteta.

Imunogenost
Protutijela protiv infliksimaba su do kraja 54. tjedna otkrivena u 4 bolesnika (7,7%).

Infekcije
Infekcije su prijavljene u 31 od 60 liječenih bolesnika (51,7%) u ispitivanju C0168T72, od kojih je u njih 22 (36,7%) bila potrebna peroralna ili parenteralna antibiotska terapija. Udio bolesnika s infekcijama u ispitivanju C0168T72 bio je sličan kao u ispitivanju Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika (REACH), ali veći nego udio u ispitivanjima ulceroznog kolitisa u odraslih (ACT 1 i ACT 2). Ukupna incidencija infekcija u ispitivanju C0168T72 bila je 13/22 (59%) u skupini koja je primala terapiju održavanja svakih 8 tjedana, a 14/23 (60,9%) u skupini koja je tu terapiju primala svakih 12 tjedana. Najčešće prijavljene infekcije dišnog sustava bile su infekcije gornjih dišnih puteva (7/60 [12%]) i faringitis (5/60 [8%]). Ozbiljne infekcije prijavljene su u 12% svih liječenih bolesnika (7/60).

U ovom je ispitivanju bilo više bolesnika u dobnoj skupini od 12 do 17 godina (45/60 [75,0%]) nego u dobnoj skupini od 6 do 11 godina (15/60 [25,0%]). Iako je broj bolesnika u svakoj podskupini premalen da bi omogućio donošenje konačnih zaključaka o utjecaju dobi na sigurnost primjene, u

mlađoj je dobnoj skupini bio veći udio bolesnika s ozbiljnim štetnim događajima zbog primjene lijeka kao i veći udio onih koji su prekinuli liječenje zbog tih događaja nego u starijoj skupini. Iako je postotak bolesnika koji su dobili infekciju također bio veći u mlađoj dobnoj skupini, udio ozbiljnih infekcija bio je sličan u obje dobne skupine. Ukupni udjeli štetnih događaja i reakcija na infuziju bili su slični u dobnoj skupini od 6 do11 godina i onoj od 12 do 17 godina.

Razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet

Ozbiljne nuspojave infliksimaba u pedijatrijskih bolesnika spontano prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet uključivale su zloćudne bolesti među kojima i hepatosplenički limfom T-stanica, prolazne poremećaje vrijednosti jetrenih enzima, sindrome slične lupusu i pozitivan nalaz autoprotutijela (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Druge posebne populacije

Starije osobe

U kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, incidencija ozbiljnih infekcija u skupini koja je liječena infliksimabom i metotreksatom bila je veća u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (11,3%) nego u onih mlađih od 65 godina (4,6%). U bolesnika koji su liječeni samo metotreksatom, incidencija ozbiljnih infekcija bila je 5,2% u bolesnika u dobi od 65 ili više godina u odnosu na 2,7% u bolesnika mlađih od 65 godina (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja. Primjena jednokratnih doza do 20 mg/kg nije izazvala toksične učinke.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori faktora nekroze tumora alfa (TNFα), ATK oznaka: L04AB02

Remsima je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Mehanizam djelovanja

Infliksimab je kimerično ljudsko-mišje monoklonsko protutijelo koje se vezuje s velikim afinitetom za topive i transmembranske oblike faktora nekroze tumora alfa (TNFα), ali ne i za limfotoksin alfa (TNF_{β}).

Farmakodinamički učinci

Infliksimab inhibira funkcionalno djelovanje TNFα u raznim vrstama bioloških pokusa *in vitro.* Infliksimab je spriječio bolest u transgeničnih miševa koji razvijaju poliartritis kao posljedicu konstitutivne ekspresije humanog TNFα, a kada je primijenjen nakon nastupa bolesti, omogućio je

cijeljenje erodiranih zglobova. *In vivo*, infliksimab brzo stvara stabilne komplekse s humanim TNFα, što se događa usporedno s gubitkom bioaktivnosti TNFα.

Povišene koncentracije TNFα pronađene su u zglobovima bolesnika s reumatoidnim artritisom i povezane su s pojačanom aktivnošću bolesti. Tijekom liječenja reumatoidnog artritisa infliksimabom smanjili su se infiltrati upalnih stanica u područjima upale u zglobu kao i ekspresija molekula koje posreduju pri staničnoj adheziji, kemoatrakciji i razgradnji tkiva. Nakon liječenja infliksimabom, bolesnici su imali snižene koncentracije interleukina 6 (IL-6) i C-reaktivnog proteina (CRP) u serumu u odnosu na vrijednosti na početku liječenja, dok je u bolesnika s reumatoidnim artritisom i sniženom koncentracijom hemoglobina na početku liječenja došlo do povišenja koncentracije hemoglobina. U odnosu na stanice neliječenih bolesnika nije opaženo značajno smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi bolesnika koji su primali infliksimab niti njihovog proliferativnog odgovora na mitogenu stimulaciju *in vitro*. U bolesnika s psorijazom, liječenje infliksimabom dovelo je do smanjenja upale u epidermalnom sloju i normalizacije diferencijacije keratocita u psorijatičnim plakovima. U bolesnika s psorijatičnim artritisom kratkotrajno liječenje lijekom infliksimab smanjilo je broj T-stanica i krvnih žila u sinovijalnoj membrani i koži zahvaćenoj psorijazom.

Histološka analiza uzoraka kolona uzetih biopsijom prije i 4 tjedna nakon primjene infliksimaba pokazala je značajno smanjenje mjerljivog TNF_{α}. Liječenje bolesnika s Crohnovom bolešću infliksimabom također je bilo povezano sa značajnim smanjenjem CRP-a, upalnog biljega čija je koncentracija u serumu tih bolesnika često povećana. Ukupan broj perifernih bijelih krvnih stanica bio je minimalno promijenjen u bolesnika liječenih infliksimabom, iako su promjene u limfocitima, monocitima i neutrofilima odražavale pomak prema normalnim rasponima. Mononuklearne stanice u perifernoj krvi bolesnika liječenih infliksimabom pokazale su neumanjenu proliferativnu sposobnost odgovora na stimulaciju u odnosu na neliječene bolesnike. Nakon liječenja infliksimabom nisu primijećene značajne promjene u proizvodnji citokina od strane stimuliranih mononuklearnih stanica u perifernoj krvi. Analiza mononuklearnih stanica u lamini propriji, dobivenih biopsijom sluznice crijeva, pokazala je da je liječenje infliksimabom dovelo do smanjenja broja stanica koje mogu izraziti TNF_{α} i interferon γ. Dodatna histološka istraživanja pružila su dokaze da liječenje infliksimabom smanjuje infiltraciju upalnih stanica u zahvaćena područja crijeva te prisutnost upalnih biljega na tim mjestima. Endoskopska istraživanja sluznice crijeva pokazala su znakove zacjeljenja sluznice u bolesnika liječenih infliksimabom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis u odraslih bolesnika

Djelotvornost infliksimaba ispitivana je u dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, pivotalna klinička ispitivanja: ATTRACT i ASPIRE. U oba je ispitivanja bila dopuštena istodobna primjena ustaljenih doza folatne kiseline, peroralnih kortikosteroida (≤ 10 mg na dan) i/ili nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Primarne mjere ishoda bile su smanjenje znakova i simptoma prema kriterijima Američkog reumatološkog društva (engl. *American College of Rheumatology*, ACR) (ACR20 za ATTRACT, granična vrijednost ACR-N za ASPIRE), sprečavanje strukturnog oštećenja zglobova te poboljšanje funkcionalne sposobnosti. Smanjenje znakova i simptoma bilo je definirano kao najmanje 20%-tno poboljšanje (ACR20) s obzirom na broj osjetljivih i otečenih zglobova te poboljšanje u 3 od sljedećih 5 kriterija: (1) općoj ocjeni ispitivača, (2) općoj ocjeni bolesnika, (3) mjerilu funkcije/ograničenja, (4) vizualnoj analognoj skali boli i (5) brzini sedimentacije eritrocita ili C-reaktivnog proteina. Za ACR-N su korišteni isti kriteriji kao i za ACR20, a rezultat je dobiven izračunavanjem najmanjeg postotka poboljšanja broja otečenih zglobova, broja osjetljivih zglobova i medijana vrijednosti preostalih pet komponenti ACR odgovora. Oštećenje strukture zgloba (erozije i sužavanje zglobnog prostora) kako na šakama tako i na stopalima mjerilo se u odnosu na početne vrijednosti prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove bodovne skale (0-440). Za mjerenje prosječne promjene fizičke funkcije bolesnika tijekom vremena u odnosu na funkciju na početku ispitivanja rabio se Upitnik za procjenu zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ; skala 0-3).

U placebom kontroliranom ispitivanju ATTRACT procjenjivan je odgovor na liječenje nakon 30., 54. i 102. tjedna u 428 bolesnika koji su imali aktivni reumatoidni artritis usprkos liječenju metotreksatom. Približno 50% bolesnika pripadalo je funkcionalnoj klasi III. Bolesnici su primali ili placebo ili infliksimab u dozi od 3 mg/kg odnosno 10 mg/kg 0., 2. i 6. tjedna ispitivanja, a zatim svakih 4 ili 8 tjedana. Svi su bolesnici uzimali ustaljenu dozu metotreksata (medijan 15 mg na tjedan) tijekom 6 mjeseci prije uključenja u ispitivanje i trebali su nastaviti s uzimanjem istih doza tijekom čitavog ispitivanja.

Rezultati nakon 54 tjedana (ACR20, HAQ i ukupan rezultat prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove bodovne skale) prikazani su u Tablici 3. Opažen je veći stupanj kliničkog odgovora (ACR50 i ACR70) u svim skupinama bolesnika koji su primali infliksimab nakon 30 i 54 tjedana u odnosu na bolesnike koji su primali samo metotreksat.

Smanjenje brzine napredovanja strukturnog oštećenja zglobova (erozije i sužavanje zglobnog prostora) primijećeno je nakon 54 tjedana u svim skupinama bolesnika koji su primali infliksimab (Tablica 3).

Učinci opaženi nakon 54 tjedna održali su se tijekom 102 tjedna. Budući da je veći broj bolesnika prekinuo liječenje, ne može se odrediti značaj razlike u učinku infliksimaba i samog metotreksata.

Tablica 3
Učinci na ACR20, strukturna oštećenja zglobova i funkcionalnu sposobnost u 54. tjednu, ATTRACT

		infliksimab[b]				
	Kontrolna skupina[a]	3 mg/kg svakih 8 tjedana	3 mg/kg svaka 4 tjedna	10 mg/kg svakih 8 tjedana	10 mg/kg svaka 4 tjedna	ukupno infliksimab[b]
Bolesnici s odgovorom ACR20/ evaluirani bolesnici (%)	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Ukupan broj bodova[d] (van der Heijdeova modifikacija Sharpove bodovne skale)						
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost ± SD[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
Medijan (interkvartilni raspon)	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)
Bolesnici bez pogoršanja/evaluirani bolesnici (%)[c]	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
Promjena HAQ-a od početne vrijednosti[e] (evaluirani bolesnici)	87	86	85	87	81	339
Prosječna vrijednost ± SD[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 kontrolna skupina = svi su bolesnici imali aktivni reumatoidni artritis usprkos liječenju ustaljenim dozama metotreksata tijekom 6 mjeseci prije uključenja u ispitivanje i trebali su nastaviti s uzimanjem istih doza tijekom čitavog ispitivanja. Dopuštala se istodobna primjena ustaljenih doza peroralnih kortikosteroida (≤ 10 mg/dan) i/ili nesteroidnih protuupalnih lijekova, a davala se i nadomjesna terapija folatima.

b sve doze infliksimaba davale su se u kombinaciji s metotreksatom i folatima, a u nekim slučajevima i s kortikosteroidima i/ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima

c $p < 0,001$ za svaku skupinu liječenu infliksimabom u usporedbi s kontrolnom skupinom

d veće vrijednosti znače jače oštećenje zgloba

e HAQ = upitnik za procjenu zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire)*; veće vrijednosti označavaju manji stupanj onesposobljenosti.

U ispitivanju ASPIRE ocjenjivali su se odgovori na terapiju nakon 54 tjedna u 1004 bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom (medijan broja otečenih zglobova 19, a osjetljivih zglobova 31) u

ranoj fazi (trajanje bolesti ≤ 3 godine, medijan 0,6 godina), koji nisu prethodno liječeni metotreksatom. Svi su bolesnici primili metotreksat (doza optimizirana na 20 mg tjedno do 8. tjedna) te ili placebo ili 3 mg/kg odnosno 6 mg/kg infliksimaba 0., 2. i 6. tjedna ispitivanja, a zatim svakih 8 tjedana. Rezultati nakon 54 tjedana prikazani su u Tablici 4.

Nakon 54 tjedana liječenja u obje skupine bolesnika koji su primali infliksimab + metotreksat došlo je do statistički značajnog poboljšanja simptoma i znakova bolesti u odnosu na bolesnike koji su primali samo metotreksat, mjereno udjelom bolesnika koji su postigli odgovor ACR20, 50 i 70.

Više od 90% bolesnika uključenih u ASPIRE imalo je barem dvije upotrebljive rendgenske snimke zglobova. Opaženo je smanjenje brzine napredovanja strukturnog oštećenja zglobova u 30. i 54. tjednu u skupinama bolesnika koji su primali infliksimab + metotreksat, u odnosu na bolesnike koji su liječeni samo metotreksatom.

Tablica 4
Učinci na ACRn, strukturna oštećenja zglobova i funkcionalnu sposobnost u 54. tjednu, ASPIRE

		Infliksimab + MTX		
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinirano
Broj randomiziranih ispitanika	282	359	363	722
Postotak poboljšanja ACR odgovora				
Prosječna vrijednost ± SD[a]	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Promjena od početnog ukupnog broja bodova prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove bodovne skale[b]				
Prosječna vrijednost ± SD[a]	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Medijan	0,43	0,00	0,00	0,00
Prosjek poboljšanja HAQ od početne vrijednosti tijekom razdoblja od 30. do 54. tjedna[c]				
Prosječna vrijednost ± SD[d]	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a p < 0,001 za svaku skupinu liječenu infliksimabom u odnosu na kontrolnu skupinu.
b veće vrijednosti znače jače oštećenje zgloba.
c HAQ = upitnik za procjenu zdravlja (engl.*Health Assessment Questionnaire*); veće vrijednosti označavaju manji stupanj onesposobljenosti.
d p = 0,030 za skupinu koja je primala dozu od 3 mg/kg i p < 0,001 za skupinu koja je primala dozu od 6 mg/kg u usporedbi s placebo + MTX.

Titraciju doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom podupiru podaci koji dolaze iz ispitivanja ATTRACT, ASPIRE i START. START je bilo randomizirano, multicentrično, dvostruko slijepo ispitivanje sigurnosti primjene u 3 paralelne skupine bolesnika. U skupini u kojoj su bili bolesnici koji nisu odgovorili na liječenje na odgovarajući način (skupina 2, n = 329) bilo je dozvoljeno postupno povećavati dozu sa 3 mg/kg na najviše 9 mg/kg u koracima od 1,5 mg/kg. U većine bolesnika (67%) nije bila potrebna titracija doze. Među bolesnicima u kojih je bila potrebna titracija doze, klinički je odgovor postiglo njih 80%, pri čemu je u većini slučajeva (64%) trebalo samo jednom prilagođavati doze za 1,5 mg/kg.

Crohnova bolest u odraslih bolesnika

Uvodna terapija u umjerenoj do teškoj, aktivnoj Crohnovoj bolesti
Djelotvornost liječenja jednokratnom dozom infliksimaba ispitana je u 108 bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću (indeks aktivnosti Crohnove bolesti, engl. *Crohn's Disease Activity Index,* CDAI, ≥ 220 i ≤ 400) u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju odgovora na dozu. Od tih 108 bolesnika, 27 je liječeno preporučenom dozom infliksimaba od 5 mg/kg. Svi su bolesnici imali neodgovarajući odgovor na prethodno konvencionalno liječenje. Bila je dopuštena istodobna primjena konvencionalne terapije u ustaljenoj dozi, koju je nastavilo primati 92% bolesnika.

Primarnu mjeru ishoda ispitivanja činio je udio bolesnika koji su pokazali klinički odgovor, definiran kao smanjenje CDAI za ≥ 70 bodova u odnosu na početne vrijednosti nakon 4 tjedna, bez povećanja doza lijekova koji se daju u Crohnovoj bolesti ili kirurškog liječenja Crohnove bolesti. Bolesnici koji su odgovorili na liječenje nakon 4 tjedna praćeni su do 12. tjedna. Sekundarne mjere ishoda obuhvaćale su udio bolesnika u kliničkoj remisiji nakon 4 tjedna liječenja (CDAI < 150) te održanost kliničkog odgovora tijekom vremena.

Četvrtog tjedna nakon primjene jednokratne doze ispitivanog lijeka klinički su odgovor postigla 22 od 27 (81%) bolesnika liječenih infliksimabom u dozi od 5 mg/kg naspram 4 od 25 (16%) bolesnika koji su primili placebo (p < 0,001). Također, u 4. je tjednu 13 od 27 (48%) bolesnika liječenih infliksimabom postiglo kliničku remisiju bolesti (CDAI < 150), naspram jednog od 25 (4%) bolesnika koji su primili placebo. Odgovor na liječenje zabilježen je u roku od dva tjedna, a najjači je bio u 4. tjednu. Na posljednjem pregledu nakon 12 tjedana, 13 od 27 (48%) bolesnika liječenih infliksimabom i dalje je pokazivalo klinički odgovor na liječenje.

Terapija održavanja u umjerenoj do teškoj, aktivnoj Crohnovoj bolesti u odraslih bolesnika
Djelotvornost ponovljenih infuzija infliksimaba ispitivala se u jednogodišnjem kliničkom ispitivanju (ACCENT I).
Ukupno je 573 bolesnika s umjerenom do teškom, aktivnom Crohnovom bolešću (CDAI ≥ 220 i ≤ 400) primilo jednokratnu infuziju infliksimaba u dozi od 5 mg/kg u nultom tjednu. Od 580 uključenih bolesnika 178 (30,7%) je imalo težak oblik bolesti (CDAI rezultat > 300 uz istodobno uzimanje kortikosteroida i/ili imunosupresiva), što je odgovaralo populaciji definiranoj u indikaciji (vidjeti dio 4.1). U drugom tjednu ispitivanja procijenjen je klinički odgovor u svih bolesnika koji su potom randomizirani u jednu od 3 terapijske skupine: skupinu koja je kao terapiju održavanja primala placebo, skupinu koja je primala infuziju u dozi od 5 mg/kg i skupinu koja je primala infuziju u dozi od 10 mg/kg. Bolesnici u sve 3 skupine primili su ponovne infuzije u 2. i 6. tjednu te svakih 8 tjedana nakon toga.

Klinički je odgovor do 2. tjedna nastupio u 335 (58%) od 573 randomizirana bolesnika. Ti su bolesnici klasificirani kao bolesnici s odgovorom u 2. tjednu te su uključeni u primarnu analizu (vidjeti Tablicu 5). Od bolesnika koji su klasificirani kao oni koji nisu odgovorili u 2. tjednu, njih 32% (26/81) u skupini koja je primala placebo i 42% (68/163) u skupini koja je primala infliksimab postiglo je klinički odgovor do 6. tjedna. Nakon toga se skupine nisu razlikovale s obzirom na broj bolesnika koji su imali kasni odgovor.

Dvije primarne mjere ishoda bile su udio bolesnika u kliničkoj remisiji (CDAI < 150) u 30. tjednu i vrijeme do gubitka odgovora do 54. tjedna. Nakon 6. tjedna bilo je dopušteno postupno smanjenje doze kortikosteroida.

Tablica 5
Učinci na stope odgovora i remisije, podaci iz ACCENT I (bolesnici s odgovorom u 2. tjednu)

	ACCENT I (bolesnici s odgovorom u 2. tjednu) % bolesnika		
	Terapija održavanja placebom (n = 110)	Terapija održavanja infliksimabom 5 mg/kg (n = 113) (p-vrijednost)	Terapija održavanja infliksimabom 10 mg/kg (n = 112) (p-vrijednost)
Medijan vremena do gubitka odgovora u razdoblju do 54. tjedna	19 tjedana	38 tjedana (0,002)	> 54 tjedna (< 0,001)
30. tjedan			
Klinički odgovor[a]	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klinička remisija	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remisija bez steroida	10,7 (6/56)	31,0 (18/58)	36,8 (21/57)

		(0,008)	(0,001)
54. tjedan			
Klinički odgovor[a]	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klinička remisija	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Održana remisija bez steroida[b]	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a Smanjenje CDAI ≥ 25% i ≥ 70 bodova.
b CDAI < 150 i u 30. i u 54. tjednu, bez uzimanja kortikosteroida tijekom 3 mjeseca prije 54. tjedna u bolesnika koji su primali kortikosteroide na početku ispitivanja.

Počevši od 14. tjedna, bolesnike koji su odgovorili na liječenje, no u kojih se kliničko poboljšanje kasnije izgubilo, bilo je dopušteno prebaciti na dozu infliksimaba koja je bila za 5 mg/kg veća od one koju su primali nakon randomizacije. Osamdeset i devet posto (50/56) bolesnika u kojih se klinički odgovor na terapiju održavanja infliksimabom u dozi od 5 mg/kg izgubio nakon 14. tjedna reagiralo je na liječenje infliksimabom u dozi od 10 mg/kg.

U odnosu na skupinu koja je primala placebo, u skupinama koje su primale infliksimab kao terapiju održavanja opaženo je poboljšanje u mjerilima kvalitete života, smanjenje hospitalizacija zbog bolesti te smanjena primjena kortikosteroida u 30. i 54. tjednu ispitivanja.

Infliksimab sa ili bez AZA ispitivao se u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom (SONIC) u 508 odraslih bolesnika sa srednje teškom do teškom Crohnovom bolešću (CDAI ≥ 220 i ≤ 450) koji prethodno nisu primali biološke lijekove niti imunosupresive i u kojih je medijan trajanja bolesti iznosio 2,3 godine. Na početku je 27,4% bolesnika primalo sistemskekortikosteroide, 14,2% bolesnika primalo je budezonid, a 54,3% bolesnika primalo je spojeve 5-ASA. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala monoterapiju AZA, skupinu koja je primala monoterapiju infliksimabom ili u skupinu koja je primala kombiniranu terapiju infliksimab + AZA. Infliksimab je primijenjen u dozi od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu, a potom svakih 8 tjedana. AZA se davao u dozi od 2,5 mg/kg na dan.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je klinička remisija bez primjene kortikosteroida u 26. tjednu, što je značilo da bolesnik u kliničkoj remisiji (CDAI < 150) najmanje 3 tjedna nije uzimao peroralne sistemskekortikosteroide (prednizon ili slično) ni budezonid u dozi od > 6 mg/dan. Rezultati su prikazani u Tablici 6. Udio bolesnika kojima je sluznica zacijelila u 26. tjednu bio je značajno veći u skupini koja je primala infliksimab + AZA (43,9%, p < 0,001) i skupini koja je primala monoterapiju infliksimabom (30,1%, p = 0,023) nego u skupini koja je primala monoterapiju AZA (16,5%).

Tablica 6
Postotak bolesnika koji su postigli kliničku remisiju bez kortikosteroida u 26. tjednu, SONIC

	Monoterapija AZA	Monoterapija infliksimabom	Kombinirana terapija infliksimab + AZA
26. tjedan			
Svi randomizirani bolesnici	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) (p = 0,006)*	56,8% (96/169) (p < 0,001)*

* p-vrijednosti odnose se na usporedbu svake skupine koja je primala infliksimab sa skupinom koja je primala monoterapiju AZA.

Slični trendovi u postizanju kliničke remisije bez kortikosteroida opaženi jsu i u 50. tjednu. Osim toga, primijećeno je da je infliksimab poboljšao kvalitetu života mjerenu pomoću upitnika IBDQ.

Uvodna terapija u fistulirajućoj, aktivnoj Crohnovoj bolesti
Djelotvornost lijeka ispitivala se i u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju koje je uključilo 94 bolesnika s fistulirajućim oblikom Crohnove bolesti u kojih su fistule bile prisutne najmanje 3 mjeseca. Trideset i jedan od tih bolesnika liječen je infliksimabom u dozi od 5 mg/kg. Približno 93% bolesnika prethodno je primalo antibiotsku ili imunosupresivnu terapiju.

Bila je dopuštena istodobna primjena konvencionalnih lijekova u ustaljenoj dozi te je 83% bolesnika nastavilo primati najmanje jedan od tih lijekova. Bolesnici su primili tri doze placeba ili infliksimaba u 0., 2. i 6. tjednu. Bolesnici su praćeni tijekom sljedećih 26 tjedana. Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika koji su pokazali klinički odgovor, definiran kao ≥ 50%-tno smanjenje početnog broja fistula koje su se cijedile na lagani pritisak u najmanje dva uzastopna posjeta (u razmaku od 4 tjedna), bez povećanja doze lijekova za Crohnovu bolest ili kirurškog liječenja Crohnove bolesti.

Klinički odgovor postiglo je 68% bolesnika (21/31) liječenih infliksimabom u dozi od 5 mg/kg naspram 26% bolesnika (8/31) koji su primali placebo (p = 0,002). U skupinama liječenima infliksimabom medijan vremena do pojave kliničkog odgovora iznosio je 2 tjedna. Medijan trajanja odgovora bio je 12 tjedana. Uz to, zatvaranje svih fistula postignuto je u 55% bolesnika liječenih infliksimabom, u odnosu na 13% bolesnika koji su primali placebo (p = 0,001).

Terapija održavanja u fistulirajućoj, aktivnoj Crohnovoj bolesti
Djelotvornost ponovljenih infuzija infliksimaba u bolesnika s fistulirajućim oblikom Crohnove bolesti ispitivala se u jednogodišnjem kliničkom ispitivanju (ACCENT II). Ukupno je 306 bolesnika primilo 3 doze infliksimaba u dozi od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu. Na početku ispitivanja 87% bolesnika imalo je perianalne fistule, 14% abdominalne fistule, a 9% rektovaginalne fistule. Medijan aktivnosti mjeren na CDAI skali iznosio je 180. U 14. je tjednu ocijenjen klinički odgovor 282 bolesnika koji su randomizirani da do 46. tjedna primaju ili placebo ili dozu od 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 tjedana.

Bolesnici s odgovorom u 14. tjednu (195/282) bili su uključeni u analizu primarne mjere ishoda, a to je bilo vrijeme od randomizacije do gubitka odgovora (vidjeti Tablicu 7). Nakon 6. tjedna bilo je dopušteno postupno smanjenje doze kortikosteroida.

Tablica 7
Učinci na stopu odgovora, podaci iz ACCENT II (bolesnici s odgovorom u 14. tjednu)

	ACCENT II (bolesnici s odgovorom u 14. tjednu)		
	Terapija održavanja placebom (n = 99)	Terapija održavanja infliksimabom (5 mg/kg) (n = 96)	p-vrijednost
Medijan vremena do gubitka odgovora u razdoblju do 54. tjedna	14 tjedana	> 40 tjedana	< 0,001
54. tjedan			
Odgovor fistula (%)[a]	23,5	46,2	0,001
Potpuni odgovor fistula (%)[b]	19,4	36,3	0,009

a Smanjenje početnog broja fistula iz kojih se cijedi sadržaj za ≥ 50% tijekom razdoblja od ≥ 4 tjedna.
b Nisu prisutne fistule iz kojih se cijedi sadržaj.

Počevši od 22. tjedna, bolesnike koji su prvobitno odgovorili na liječenje, no u kojih se klinički odgovor kasnije izgubio, bilo je dopušteno prebaciti na aktivno ponovno liječenje svakih 8 tjedana, dozom infliksimaba koja je bila za 5 mg/kg veća od one koju su primali nakon randomizacije. Među bolesnicima koji su prvo primali infliksimab u dozi od 5 mg/kg, a zatim se nakon 22. tjedna prebacili na drugu dozu zbog prestanka učinka terapije na fistule, njih je 57% (12/21) reagiralo na ponovnu primjenu infliksimaba u dozi od 10 mg/kg svakih 8 tjedana.

Nije bilo značajne razlike između placeba i infliksimaba s obzirom na udio bolesnika u kojih su fistule ostale zatvorene do kraja 54. tjedna, s obzirom na simptome kao što su proktalgija, apscesi i infekcije mokraćnih puteva, kao ni s obzirom na broj novonastalih fistula tijekom liječenja.

Terapija održavanja infliksimabom svakih 8 tjedana značajno je smanjila broj hospitalizacija i operacija vezanih uz bolest u odnosu na placebo. Osim toga, zabilježeno je smanjenje primjene kortikosteroida te poboljšanje kvalitete života.

Ulcerozni kolitis u odraslih bolesnika

Sigurnost i djelotvornost lijeka infliksimab ispitivane su u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja (ACT 1 i ACT 2) u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim, aktivnim ulceroznim kolitisom (Mayo bodovi 6 do 12; endoskopski ≥ 2), koji nisu odgovorili na konvencionalno liječenje na odgovarajući način [peroralne kortikosteroide, aminosalicilate i/ili imunomodulatore (6-MP, AZA)]. Dopuštala se istodobna primjena stabilnih doza peroralnih aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatora. U oba ispitivanja bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale placebo, infliksimab u dozi od 5 mg/kg ili infliksimab u dozi od 10 mg/kg i to u 0., 2., 6., 14. i 22. tjednu, a u ispitivanju ACT 1 još i u 30., 38. i 46. tjednu. Nakon 8. tjedna bilo je dopušteno postupno smanjenje doze kortikosteroida.

Tablica 8
Učinci na klinički odgovor, kliničku remisiju i cijeljenje sluznice u 8. i 30. tjednu. Zbirni podaci iz ACT 1 i ACT 2

		Infliksimab		
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Zbirni podaci
Broj randomiziranih ispitanika	244	242	242	484
Postotak ispitanika s kliničkim odgovorom i održanim kliničkim odgovorom				
Klinički odgovor u 8. tjednu[a]	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Klinički odgovor u 30. tjednu[a]	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Održani odgovor (klinički odgovor i u 8. i u 30. tjednu)[a]	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Postotak ispitanika u kliničkoj remisiji i održanoj remisiji				
Klinička remisija u 8. tjednu[a]	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Klinička remisija u 30. tjednu[a]	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Održana remisija (u remisiji i u 8. i u 30. tjednu)[a]	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Postotak ispitanika s cijeljenjem sluznice				
Cijeljenje sluznice u 8. tjednu[a]	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Cijeljenje sluznice u 30. tjednu[a]	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

a $p < 0,001$ za svaku skupinu liječenu infliksimabom u usporedbi s placebom.

Djelotvornost lijeka infliksimab tijekom 54 tjedana ispitivala se u kliničkom ispitivanju ACT 1. U 54 je tjedana klinički odgovor imalo 44,9% bolesnika u objema skupinama liječenima infliksimabom, u odnosu na19,8% ispitanika u skupini koja je primala placebo ($p < 0,001$). U skupinama liječenima infliksimabom (zbirni podaci) u 54. je tjednu zabilježen veći udio bolesnika u kliničkoj remisiji u odnosu na skupinu koja je primala placebo (34,6% naspram 16,5%, $p < 0,001$), kao i veći udio bolesnika u kojih je nastupilo cijeljenje sluznice (46,1% liječenih infliksimabom naspram 18,2% bolesnika koji su primali placebo, $p < 0,001$). Udio bolesnika s održanim terapijskim odgovorom i održanom remisijom u 54. tjednu bio je veći u skupinama liječenima infliksimabom (zbirni podaci) nego u skupini koja je primala placebo (37,9% naspram 14,0%, $p < 0,001$; odnosno 20,2% naspram 6,6%, $p < 0,001$).

Udio bolesnika koji su mogli prestati uzimati kortikosteroide i pritom ostati u kliničkoj remisiji bio je veći u zbirnoj skupini bolesnika liječenih infliksimabom u odnosu naskupinu koja je primala placebo, kako u 30. tjednu (22,3% naspram 7,2%, $p < 0,001$, zbirni podaci iz ispitivanja ACT 1 i ACT 2) tako i u 54. tjednu (21,0% naspram 8,9%, $p = 0,022$, podaci iz ispitivanja ACT 1).

Zbirni podaci iz ispitivanja ACT 1 i ACT 2 i njihovih nastavaka, analizirani od početka do kraja 54. tjedna, pokazali su da je pri liječenju infliksimabom smanjen broj hospitalizacija kao i kirurških zahvata vezanih uz ulcerozni kolitis. Broj hospitalizacija vezanih uz ulcerozni kolitis bio je značajno manji u skupinama koje su primale dozu infliksimaba od 5 mg/kg odnosno 10 mg/kg u odnosu na skupinu koja je primala placebo (prosječan broj hospitalizacija na 100 bolesnik-godina: 21 odnosno 19

naspram 40 u placebo skupini, p = 0,019, odnosno p = 0,007). Broj kirurških zahvata zbog ulceroznog kolitisa također je bio manji u skupinama koje su primale dozu infliksimaba od 5 mg/kg odnosno 10 mg/kg u odnosu na skupinu koja je primala placebo (prosječan broj kirurških zahvata na 100 bolesnik-godina: 22 odnosno 19 naspram 34; p = 0,145 odnosno p = 0,022).

Podaci o udjelu ispitanika koji su bili podvrgnuti kolektomiji u bilo kojem trenutku unutar 54 tjedna od prve infuzije ispitivanog lijeka prikupljeni su i objedinjeni iz ispitivanja ACT 1 i ACT 2 i njihovih nastavaka. Kolektomiji je podvrgnut manji broj bolesnika koji su primali infliksimab u dozama od 5 mg/kg (28/242 ili 11, 6% [N.S.]) i 10 mg/kg (18/242 ili 7,4% [p = 0, 011]) nego onih koji su primali placebo (36/244; 14,8%).

Smanjena incidencija kolektomije ispitivana je i u drugom randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju (C0168Y06) u hospitaliziranih bolesnika (n = 45) s umjerenim do teškim, aktivnim ulceroznim kolitisom koji nisu odgovorili na intravensko liječenje kortikosteroidima i koji su stoga imali veći rizik za kolektomiju. Zabilježeno je značajno manje kolektomija tijekom 3 mjeseca od infuzije ispitivanog lijeka u bolesnika koji su primili jednu dozu infliksimaba od 5 mg/kg u odnosu na bolesnike koji su primili placebo (29,2% naspram 66,7%, p = 0,017).

U ispitivanjima ACT 1 i ACT 2 infliksimab je doveo do poboljšanja kvalitete života, što je potvrđeno statistički značajnim poboljšanjem mjerila specifičnog za bolest (IBDQ) kao i poboljšanjem rezultata generičkog kratkog upitnika SF-36, s 36 pitanja.

Ankilozantni spondilitis u odraslih bolesnika

Djelotvornost i sigurnost infliksimaba ocjenjivale su se u dva multicentrična, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom (rezultat ≥ 4 prema Bath indeksu aktivnosti ankilozantnog spondilitisa [engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index,* BASDAI] i ≥ 4 na skali od 1-10 za bol u kralježnici).

U prvom ispitivanju (P01522), u kojemu je dvostruko slijepa faza trajala 3 mjeseca, 70 bolesnika primilo je ili dozu od 5 mg/kg infliksimaba ili placebo u 0., 2. i 6. tjednu (35 bolesnika u svakoj skupini). Bolesnici koji su primali placebo počeli su u 12. tjednu umjesto placeba primati infliksimab u dozi od 5 mg/kg svakih 6 tjedana tijekom ukupno 54 tjedna. Nakon prve godine ispitivanja, 53 bolesnika nastavilo je sudjelovati u otvorenoj fazi ispitivanja do 102. tjedna.

U drugom kliničkom ispitivanju (ASSERT), 279 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala placebo (skupina 1, n = 78) ili u skupinu koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg (skupina 2, n = 201) u 0., 2. i 6. tjednu, a zatim svakih 6 tjedana do ukupno 24 tjedna. Nakon toga su svi ispitanici nastavili primati infliksimab svakih 6 tjedana do ukupno 96. tjedna. Skupina 1 primala je dozu od 5 mg/kg infliksimaba. U skupini 2, nakon infuzije u 36. tjednu, bolesnici koji su imali BASDAI ≥ 3 na dva uzastopna pregleda primali su dozu od 7,5 mg/kg infliksimaba svakih 6 tjedana do 96. tjedna.

U ispitivanju ASSERT, poboljšanje znakova i simptoma opaženo je već u 2. tjednu. U 24. tjednu, klinički odgovor ASAS 20 imalo je 15 od 78 (19%) bolesnika u skupini koja je primala placebo i 123 od 201 (61%) bolesnika u skupini koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg (p < 0,001). U skupini 2 je 95 ispitanika nastavilo primati infliksimab u dozi od 5 mg/kg svakih 6 tjedana. U 102. tjednu infliksimab je i dalje primalo 80 ispitanika, od kojih je 71 (89%) imalo klinički odgovor ASAS 20.

I u ispitivanju P01522, poboljšanje znakova i simptoma bolesti opaženo je već u 2. tjednu. U 12. tjednu, klinički odgovor BASDAI 50 imalo je 3 od 35 (9%) bolesnika u skupini koja je primala placebo i 20 od 35 (57%) bolesnika u skupini koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg (p < 0,01). Pedeset i tri ispitanika nastavila su primati infliksimab u dozi od 5 mg/kg svakih 6 tjedana. U 102. tjednu infliksimab je i dalje primalo 49 ispitanika, od kojih je 30 (61%) imalo klinički odgovor BASDAI 50.

U oba su se ispitivanja značajno poboljšale funkcionalna sposobnost i kvaliteta života mjerene pomoću upitnika BASFI, kao i rezultat na fizičkoj komponenti upitnika SF-36.

Psorijatični artritis u odraslih bolesnika

Djelotvornost i sigurnost primjene infliksimaba ispitivane su u dva multicentrična, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom.

U prvom kliničkom ispitivanju (IMPACT) ispitivane su djelotvornost i sigurnost primjene infliksimaba u 104 bolesnika s aktivnim poliartikularnim psorijatičnim artritisom. Tijekom 16 tjedana dvostruko slijepe faze ispitivanja, bolesnici su primali ili infliksimab u dozi od 5 mg/kg ili placebo u 0., 2., 6. i 14. tjednu (52 bolesnika u svakoj skupini). Od 16. tjedna nadalje bolesnici koji su primali placebo počeli su dobivati infliksimab, tako da su do kraja 46. tjedna svi bolesnici dobivali dozu od 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 tjedana. Nakon prve godine ispitivanja, 78 bolesnika nastavilo je sudjelovati u otvorenoj fazi ispitivanja do 98. tjedna.

U drugom ispitivanju (IMPACT 2), djelotvornost i sigurnost primjene infliksimaba ispitivane su u 200 bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom (≥ 5 otečenih zglobova i ≥ 5 bolnih zglobova). Četrdeset i šest posto bolesnika nastavilo je primati ustaljene doze metotreksata (≤ 25 mg na tjedan). Tijekom 24 tjedana dvostruko slijepe faze ispitivanja, bolesnici su primali ili infliksimab u dozi od 5 mg/kg ili placebo u 0., 2., 6., 14. i 22. tjednu (100 bolesnika u svakoj skupini). U 16. je tjednu 47 bolesnika koji su primali placebo i u odnosu na početno stanje imali < 10% poboljšanja s obzirom na broj otečenih i bolnih zglobova prebačeno na uvodnu terapiju infliksimabom (rani bijeg). U 24. tjednu u svih se bolesnika liječenih placebom počeo primjenjivati uvodni režim liječenja infliksimabom. Svi su bolesnici nastavili primati lijek do 46. tjedna.

Najvažniji rezultati za djelotvornost u ispitivanjima IMPACT i IMPACT 2 prikazani su u Tablici 9:

Tablica 9
Učinci na ACR i PASI u ispitivanjima IMPACT i IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (16. tjedan)	Infliksimab (16. tjedan)	Infliksimab (98. tjedan)	Placebo (24. tjedan)	Infliksimab (24. tjedan)	Infliksimab (54. tjedan)
Randomizirani bolesnici	52	52	N/P[a]	100	100	100
ACR odgovor (% bolesnika)						
N	52	52	78	100	100	100
Odgovor ACR 20*	5 (10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
Odgovor ACR 50*	0 (0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41 (41%)	33 (33%)
Odgovor ACR 70*	0 (0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI odgovor (% bolesnika)[b]						
N				87	83	82
Odgovor PASI 75**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

* ITT-analiza, analiza svih bolesnika koje se namjeravalo liječiti; ispitanici za koje su nedostajali podaci bili uključeni kao oni u kojih nije nastupio odgovor.

a Podaci za 98. tjedan ispitivanja IMPACT uključuju i bolesnike koji su prebačeni sa liječenja placebom i one koji su primali infliksimab i ušli u fazu otvorenog ispitivanja.

b Na temelju broja bolesnika s početnim PASI > 2,5 u ispitivanju IMPACT i bolesnika s početnom zahvaćenošću kože psorijazom > 3% BSA u ispitivanju IMPACT 2.

** Odgovor PASI 75 u ispitivanju IMPACT nije uključen zbog malog N; $p < 0,001$ za infliksimab u usporedbi s placebom u 24. tjednu ispitivanja IMPACT 2.

U ispitivanjima IMPACT i IMPACT 2 klinički su odgovor primijećen već u 2. tjednu i održali su se do 98. tjedna u ispitivanju IMPACT odnosno do 54. tjedna u ispitivanju IMPACT 2. Djelotvornost je potvrđena s ili bez istodobne primjene metotreksata. U bolesnika liječenih infliksimabom primijećene su smanjene vrijednosti parametara periferne aktivnosti karakterističnih za psorijatični artritis (kao što je broj otečenih zglobova, broj bolnih/osjetljivih zglobova, daktilitis i prisutnost entezopatije).

U ispitivanju IMPACT 2 praćene su radiografske promjene zglobova. Radiološke snimke šaka i stopala načinjene su na početku ispitivanja te u 24. i 54. tjednu. Sudeći prema promjeni u ukupnom rezultatu po van der Heijdeu modificiranoj Sharpovoj bodovnoj skali u odnosu na početno stanje (prosječan rezultat ± SD bio je 0,82 ± 2,62 u skupini koja je primala placebo, dok je u skupini koja je primala infliksimab iznosio -0,70 ± 2,53; $p < 0,001$), liječenje infliksimabom je u odnosu na placebo smanjilo brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova, što je bila primarna mjera ishoda u 24. tjednu. U skupini koja je primala infliksimab, prosječna promjena ukupnog rezultata po van der Heijdeu modificiranoj Sharpovoj bodovnoj skali ostala je ispod 0 u 54. tjednu.

U bolesnika liječenih infliksimabom bilo je vidljivo značajno poboljšanje u funkcionalnoj sposobnosti koja se procjenjivala HAQ-om. Dokazano je i značajno poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem, mjereno ukupnim zbrojem rezultata fizičkih i mentalnih parametara u upitniku SF-36 u ispitivanju IMPACT 2.

Psorijaza u odraslih bolesnika

Djelotvornost infliksimaba ispitivana je u dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, ispitivanja: SPIRIT i EXPRESS. U oba su ispitivanja bolesnici imali plak psorijazu (zahvaćenost površine tijela, engl. *Body Surface Area* [BSA] ≥ 10% i indeks proširenosti i težine psorijaze, engl. *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI] ≥ 12). Primarna mjera ishoda u oba ispitivanja bio je postotak bolesnika u kojih se postiglo poboljšanje vrijednosti PASI za ≥ 75% u 10. tjednu u odnosu na početno stanje.

U ispitivanju SPIRIT ocjenjivala se djelotvornost uvodne terapije infliksimabom u 249 bolesnika s plak psorijazom koji su prethodno bili liječeni PUVA ili sistemskomterapijom. Bolesnici su primili infuzije infliksimaba u dozi od 3 mg/kg odnosno 5 mg/kg ili placeba u 0., 2. i 6. tjednu. Bolesnici koji su prema općoj procjeni liječnika (engl. *Physician Global Assessment*, PGA) imali ≥ 3 boda, zadovoljili su kriterije da još jednom prime istu infuziju u 26. tjednu.

U ispitivanju SPIRIT, udio bolesnika koji su postigli PASI 75 u 10. tjednu bio je 71,7% u skupini koja je primala infliksimab u dozi od 3 mg/kg, 87,9% u skupini koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg te 5,9% u skupini koja je primala placebo ($p < 0,001$). Do 26. tjedna, dvadeset tjedana nakon posljednje doze uvodne terapije, odgovor PASI 75 imalo je 30% bolesnika koji su primali dozu od 5 mg/kg i 13,8% bolesnika koji su primali dozu od 3 mg/kg. Između 6. i 26. tjedna simptomi psorijaze postupno su se vratili, uz medijan od > 20 tjedana do povratka bolesti. Nije opisan niti jedan slučaj pogoršanja.

U ispitivanju EXPRESS ocjenjivala se djelotvornost uvodne terapije i terapije održavanja infliksimabom u 378 bolesnika s plak psorijazom. Bolesnici su primili infuziju infliksimaba u dozi od 5 mg/kg ili placeba u 0., 2. i 6. tjednu, nakon čega je slijedila terapija održavanja svakih 8 tjedana koja je trajala do 22. tjedna u placebo skupini, odnosno do 46. tjedna u skupini koja je primala infliksimab. U 24. tjednu skupina koja je primala placebo prebačena je na uvodnu terapiju infliksimaba (5 mg/kg), a zatim na terapiju održavanja infliksimabom (5 mg/kg). Psorijaza noktiju procijenjena je pomoću indeksa težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index,* NAPSI). Prethodno je PUVA terapiju, metotreksat, ciklosporin ili acitretin primalo 71,4% bolesnika, s tim da bolest nije u svih bila rezistentna na takvo liječenje. Najvažniji rezultati prikazani su u Tablici 10. U ispitanika liječenih infliksimabom, značajan odgovor PASI 50 bio je vidljiv pri prvom posjetu liječniku (2. tjedan), a odgovor PASI 75 pri drugom posjetu (6. tjedan). Djelotvornost u podskupini bolesnika koji su prethodno liječeni sistemskomterapijom bila je slična onoj u čitavom uzorku ispitanika.

Tablica 10
Sažeti prikaz PASI odgovora, PGA odgovora i postotka bolesnika bez psorijatičnih promjena na noktima u 10., 24. i 50. tjednu, EXPRESS

	Placebo → infliksimab 5 mg/kg (u 24. tjednu)	infliksimab 5 mg/kg
10. tjedan		
N	77	301
Poboljšanje ≥ 90%	1 (1,3%)	172 (57,1%)[a]
Poboljšanje ≥ 75%	2 (2,6%)	242 (80,4%)[a]
Poboljšanje ≥ 50%	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA čist (0) ili minimalan (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%)[ab]
PGA čist (0), minimalan (1) ili blag (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%)[ab]
24. tjedan		
N	77	276
Poboljšanje ≥ 90%	1 (1,3%)	161 (58,3%)[a]
Poboljšanje ≥ 75%	3 (3,9%)	227 (82,2%)[a]
Poboljšanje ≥ 50%	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA čist (0) ili minimalan (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%)[a]
PGA čist (0), minimalan (1) ili blag (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%)[a]
50. tjedan		
N	68	281
Poboljšanje ≥ 90%	34 (50,0%)	127 (45,2%)
Poboljšanje ≥ 75%	52 (76,5%)	170 (60,5%)
Poboljšanje ≥ 50%	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA čist (0) ili minimalan (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA čist (0), minimalan (1) ili blag (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Svi nokti bez psorijatičnih promjena[c]		
10. tjedan	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
24. tjedan	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%)[a]
50. tjedan	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

a $p < 0,001$ za svaku skupinu liječenu infliksimabom u odnosu na kontrolnu skupinu.
b $n = 292$.
c Analiza je temeljena na bolesnicima s psorijazom noktiju na početku ispitivanja (81,8% bolesnika). Prosječni početni NAPSI rezultati iznosili su 4,6 u skupini liječenoj infliksimabom i 4,3 u placebo skupini.

Značajno poboljšanje u odnosu na početno stanje pokazalo se i u upitniku DLQI ($p < 0,001$) i u rezultatima na fizičkoj i mentalnoj komponenti upitnika SF-36 ($p < 0,001$ za svaku uspoređenu komponentu).

Pedijatrijska populacija

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika (6 do 17 godina)

U kliničkom ispitivanju REACH, 112 bolesnika (raspon dobi: 6-17 godina, medijan 13 godina) s umjerenom do teškom, aktivnom Crohnovom bolešću (srednji pedijatrijski CDAI bio je 40) i neodgovarajućim odgovorom na konvencionalnu terapiju primilo je infliksimab u dozi od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu. Svi su bolesnici morali primati ustaljenu dozu 6-MP, AZA ili MTX (35% ih je na početku ispitivanja primalo i kortikosteroide). Bolesnici koji su po mišljenju ispitivača pokazali

klinički odgovor u 10. tjednu ispitivanja randomizirani su u dvije skupine. Jedna skupina je kao terapiju održavanja primala dozu od 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 tjedana, a druga svakih 12 tjedana. Ako se tijekom terapije održavanja odgovor na terapiju izgubio, dopustio se prelazak na veću dozu (10 mg/kg) i/ili kraći interval između dvije doze (8 tjedana). Terapiju su promijenila 32 pedijatrijska bolesnika (9 ispitanika u skupini koja je primala terapiju održavanja svakih 8 tjedana i 23 ispitanika u skupini koja ju je primala svakih 12 tjedana). Nakon toga se klinički odgovor vratio u 24 bolesnika (75,0%).
Udio ispitanika s kliničkim odgovorom u 10. tjednu iznosio je 88,4% (99/112). Udio ispitanika koji su postigli kliničku remisiju u 10. tjednu iznosio je 58,9% (66/112).
U 30. tjednu je udio ispitanika u kliničkoj remisiji bio veći u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 8 tjedana (59,6%, 31/52) nego u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 12 tjedana (35,3%, 18/51; p = 0,013). U 54. su tjednu navedeni udjeli iznosili 55,8% (29/52) u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 8 tjedana, odnosno 23,5% (12/51) u skupini koja ju je primala svakih 12 tjedana (p < 0,001).
Podaci o fistulama izvedeni su iz pedijatrijskog CDAI rezultata. Među 22 ispitanika u obje skupine (održavanje svakih 8 tjedana i svakih 12 tjedana) koji su imali fistule na početku ispitivanja, fistule su bile potpuno zatvorene u njih 63,6% (14/22) u 10. tjednu, u 59,1% (13/22) u 30. tjednu te u 68,2% (15/22) bolesnika u 54. tjednu.

Uz to, opaženo je statistički i klinički značajno poboljšanje u kvaliteti života i u visini kao i značajno smanjenje primjene kortikosteroida u odnosu na početak liječenja.

Ulcerozni kolitis u pedijatrijskih bolesnika (6 do 17 godina)

Sigurnost primjene i djelotvornost infliksimaba ispitivane su u multicentričnom, randomiziranom otvorenom kliničkom ispitivanju s paralelnim skupinama (C0168T72), provedenom u 60 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina (medijan dobi 14,5 godina) s umjerenim do teškim, aktivnim ulceroznim kolitisom (Mayo rezultat 6-12, endoskopski ≥ 2) koji nisu odgovorili na konvencionalnu terapiju na odgovarajući način. Na početku ispitivanja je 53% bolesnika primalo terapiju imunomodulatorima (6-MP, AZA i/ili MTX), a 62% je primalo kortikosteroide. Nakon 0. tjedna bilo je dopušteno prekinuti primjenu imunomodulatora i postupno smanjivati dozu kortikosteroida.

Svi su bolesnici primili uvodni režim liječenja infliksimabom u dozi od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu. Bolesnici koji nisu odgovorili na infliksimab u 8. tjednu (n = 15) nisu dalje primali lijek i praćeni su radi ocjene sigurnosti primjene. U 8. je tjednu 45 bolesnika randomizirano na terapiju održavanja infliksimabom u dozi od 5 mg/kg svakih 8 tjedana ili svakih 12 tjedana.

Udio bolesnika s kliničkim odgovorom u 8. tjednu iznosio je 73,3% (44/60). Klinički odgovor u 8. tjednu bio je sličan u bolesnika koji su na početku ispitivanja istodobno uzimali imunomodulatore i onih koji nisu. U 8. tjednu je 33,3% bolesnika (17/51) bilo u kliničkoj remisiji, sudeći prema rezultatu indeksa aktivnosti ulceroznog kolitisa u pedijatrijskih bolesnika (engl. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI).

U 54. je tjednu udio bolesnika u kliničkoj remisiji prema PUCAI rezultatu iznosio 38% (8/21) u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 8 tjedana i 18% (4/22) u skupini koja ju je primala svakih 12 tjedana. Među bolesnicima koji su na početku ispitivanja primali kortikosteroide, udio onih koji su u 54. tjednu bili u remisiji, a više nisu uzimali kortikosteroide, bio je 38,5% (5/13) u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 8 tjedana, a 0% (0/13) u skupini koja ju je primala svakih 12 tjedana.

U ovom je ispitivanju bilo više bolesnika u dobnoj skupini od 12 do 17 godina (45/60) nego u dobnoj skupini od 6 do 11 godina (15/60). Iako je broj bolesnika u svakoj podskupini premalen da bi se mogli donijeti konačni zaključci o utjecaju dobi, u mlađoj je dobnoj skupini bilo više bolesnika kojima je povećana doza ili prekinuto liječenje zbog nedovoljne djelotvornosti.

Ostale pedijatrijske indikacije

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži infliksimab u svim podskupinama pedijatrijske populacije u reumatoidnom artritisu, juvenilnom idiopatskom artritisu, psorijatičnom artritisu, ankilozantnom spondilitisu, psorijazi i Crohnovoj bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Jednokratne intravenske infuzije od 1, 3, 5, 10 ili 20 mg/kg infliksimaba rezultirala su povećanjima proporcionalna dozi maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) i površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC). Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (medijan V_d od 3,0 do 4,1 litre) nije ovisio o veličini primijenjene doze i pokazao je da se infliksimab pretežito distribuira unutar vaskularnog odjeljka. Nije primijećena ovisnost farmakokinetike o vremenu. Putevi eliminacije infliksimaba nisu opisani. U mokraći nije pronađen nepromijenjeni infliksimab. Nisu opažene veće razlike u klirensu i volumenu distribucije s obzirom na dob i tjelesnu težinu bolesnika s reumatoidnim artritisom. Nije ispitivana farmakokinetika infliksimaba u starijih bolesnika. Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s bolešću jetre ili bubrega.

Pri jednokratnim dozama od 3, 5 odnosno 10 mg/kg, medijan C_{max} iznosio je 77, 118 odnosno 277 mikrograma/ml. Medijan konačnog poluvijeka pri ovim se dozama kretao u rasponu od 8 do 9,5 dana. U većini se slučajeva infliksimab mogao pronaći u serumu još najmanje 8 tjedana nakon jednokratne primjene preporučene doze od 5 mg/kg u bolesnika s Crohnovom bolešću i doze održavanja od 3 mg/kg primijenjene svakih 8 tjedana u bolesnika s reumatoidnim artritisom.

Ponovna primjena infliksimaba (5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu u fistulirajućem obliku Crohnove bolesti, 3 ili 10 mg/kg svakih 4 ili 8 tjedana u bolesnika s reumatoidnim artritisom) dovela je do blage akumulacije infliksimaba u serumu nakon druge doze. Nije opažena daljnja klinički značajna akumulacija lijeka. U većine bolesnika s fistulirajućim oblikom Crohnove bolesti infliksimab je pronađen u serumu tijekom 12 tjedana (raspon od 4-28 tjedana) nakon primjene protokola.

Pedijatrijska populacija

Populacijska farmakokinetička analiza na temelju podataka prikupljenih u bolesnika s ulceroznim kolitisom (N = 60), Crohnovom bolešću (N = 112), juvenilnim reumatoidnim artritisom (N = 117) i Kawasakijevom bolešću (N = 16), u ukupnom rasponu dobi od 2 mjeseca do 17 godina, pokazala je da izloženost infliksimabu nelinearno ovisi o tjelesnoj težini. Nakon primjene lijeka infliksimab u dozi od 5 mg/kg svakih 8 tjedana, predviđena izloženost infliksimabu u stanju dinamičke ravnoteže (područje pod krivuljom koncentracija-vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže, AUC_{ss}) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina bila je približno 20% niža nego predviđena izloženost u stanju dinamičke ravnoteže u odraslih. Predviđa se za oko 40% niži medijan AUC_{ss} u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina nego u odraslih, iako je broj bolesnika na kojemu se temelji ta procjena malen.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Infliksimab pokazuje križnu reakciju samo s TNFα ljudi i čimpanza, ali ne i drugih vrsta, stoga su konvencionalni neklinički podaci o sigurnosti primjene lijeka ograničeni. U istraživanju razvojne toksičnosti provedenom na miševima pomoću analognog protutijela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost mišjeg TNFα, nije bilo znakova toksičnosti za majku, embriotoksičnosti ni teratogenosti. U istraživanju utjecaja na plodnost i opću reproduktivnu sposobnost, broj skotnih ženki miševa smanjio se nakon primjene istog analognog protutijela. Nije poznato je li ovaj učinak bio posljedica djelovanja na mužjake i/ili ženke. U šestomjesečnom istraživanju toksičnosti ponovljenih doza na miševima pomoću istog analognog protutijela na mišji TNFα, u nekih su mužjaka miševa uočeni kristalični depoziti na kapsuli leće. Nisu provedeni specifični oftalmološki pregledi u bolesnika kako bi se ispitala značajnost tog nalaza za ljude.

Nisu provedena dugotrajna istraživanja radi procjene kancerogenog potencijala infliksimaba. Istraživanja na miševima s deficijencijom TNFα nisu pokazala povećanu pojavu tumora nakon izloženosti poznatim tumorskim inicijatorima i/ili promotorima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
polisorbat 80 (E433)
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Prije rekonstitucije

Pet godina na temperaturi 2°C – 8°C.

Remsima se može čuvati na temperaturi do najviše 25°C neprekinuto tijekom razdoblja od najviše 6 mjeseci, ali ne izvan originalnog roka valjanosti. Novi rok valjanosti se mora napisati na kutiji. Nakon što se izvadi iz hladnjaka, Remsima se ne smije vratiti u hladnjak radi čuvanja.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja:

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine do 60 dana na temperaturi od 2°C do 8°C i tijekom dodatna 24 sata nakon vađenja iz hladnjaka na temperaturi od 25°C. S mikrobiološkog stajališta, infuzijsku otopinu treba primijeniti odmah; vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ukoliko rekonstitucija/razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvijetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Uvjete čuvanja na temperaturi do 25°C prije rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka, vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (staklo tip 1) s gumenim čepom i aluminijskim prstenom zaštićenim plastičnim zatvaračem.

Remsima je dostupan u pakiranjima od 1, 2, 3, 4, 5 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

1. Morate izračunati potrebnu dozu i broj bočica lijeka Remsima. Jedna bočica lijeka Remsima sadrži 100 mg infliksimaba. Morate izračunati ukupni potrebni volumen rekonstituirane otopine lijeka Remsima.

2. U aseptičnim uvjetima trebate rekonstituirati otopinu u svakoj bočici lijeka Remsima s 10 ml vode za injekcije, koristeći štrcaljku s iglom promjera 21 G (0,8 mm) ili užom. Morate skinuti poklopac s bočice i obrisati vrh vatom natopljenom 70%-tnim alkoholom. Igla štrcaljke se treba uvesti u bočicu kroz sredinu gumenog čepa i mlaz vode za injekcije usmjeriti na staklenu stijenku bočice. Otopinu treba lagano promiješati kružnim pokretima kako bi se prašak otopio. Dugotrajno ili žustro mućkanje mora se izbjegavati. BOČICA SE NE SMIJE TRESTI. Otopina se može zapjeniti tijekom rekonstitucije. Rekonstituirana otopina treba odstajati 5 minuta. Otopina mora biti bezbojna do svijetložuta i opalescentna. Budući da je infliksimab protein, u otopini se može stvoriti nekoliko sitnih prozirnih čestica. Otopina se ne smije primijeniti ako se u njoj pojave neprozirne ili kakve druge strane čestice ili ako promijeni boju.

3. Potrebni volumen rekonstituirane otopine lijeka Remsima trebate razrijediti s 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za infuziju do ukupnog volumena od 250 ml. Ne razrjeđujte rekonstituiranu otopinu lijeka Remsima niti s jednom drugom otopinom. Razrjeđivanje se može provesti tako da se iz 250-mililitarske staklene boce ili vrećice za infuziju s 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za infuziju izvuče volumen jednak volumenu rekonstituirane otopine lijeka Remsima. Potrebni volumen rekonstituirane otopine lijeka Remsima treba se polako dodavati u 250-mililitarsku infuzijsku bocu ili vrećicu te lagano promiješati. Za volumene veće od 250 ml upotrijebite ili jednu veću infuzijsku vrećicu (npr. od 500 ml, 1000 ml) ili nekoliko infuzijskih vrećica od 250 ml kako biste bili sigurni da koncentracija otopine za infuziju neće biti veća od 4 mg/ml. Ukoliko se infuzijska otopina nakon rekonstitucije i razrjeđivanja čuva u hladnjaku, prije koraka 4. (infuzija) mora se pričekati 3 sata na sobnoj temperaturi da se otopina ugrije do 25°C. Čuvanje dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C se odnosi samo na pripremu lijeka Remsima u infuzijskoj vrećici.

4. Otopina za infuziju mora se primijeniti tijekom razdoblja koje ne smije biti kraće od preporučenog (vidjeti dio 4.2). Smije se rabiti isključivo pribor za infuziju s linijskim (engl. *in-line*), sterilnim, nepirogenim filtrom male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora 1,2 mikrometra ili manje). S obzirom da otopina za infuziju ne sadržava konzervanse, preporučuje se početi s primjenom što prije, a svakako u roku od 3 sata nakon rekonstitucije i razrjeđivanja. Ako se ne primjeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ukoliko rekonstitucija/razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptinkim uvjetima (vidjeti dio 6.3). Neiskorišteni dio otopine za infuziju ne smije se čuvati za kasniju primjenu.

5. Prije primjene lijeka Remsima potrebno je vizualno provjeriti sadrži li čestice i je li promijenio boju. Lijek se ne smije primijeniti ako se vide neprozirne ili kakve druge strane čestice ili ako promijeni boju.

6. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/853/001
EU/1/13/853/002
EU/1/13/853/003
EU/1/13/853/004
EU/1/13/853/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:10 rujna 2013
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. lipanj 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

Remsima 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Remsima 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Remsima 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Jedna napunjena štrcaljka s jednokratnom dozom od 1 ml sadrži 120 mg infliksimaba*.

Remsima 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Jedna napunjena brizgalica s jednokratnom dozom od 1 ml sadrži 120 mg infliksimaba*.

* Infliksimab je kimerično ljudsko-mišje monoklonsko protutijelo IgG1 proizvedeno u mišjim hibridoma stanicama tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 45 mg sorbitola (E420) i 0,5 mg polisorbata 80 (E433) u jednom ml otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).
Prozirna do opalescentna, bezbojna do svijetlosmeđa otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Remsima je u kombinaciji s metotreksatom indicirana za smanjivanje znakova i simptoma te poboljšavanje fizičkih funkcija u:
- odraslih bolesnika s aktivnom bolešću čiji odgovor na antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD), uključujući metotreksat, nije odgovarajući.
- odraslih bolesnika s teškom, aktivnom i progresivnom bolešću, koji se prethodno nisu liječili metotreksatom ili drugim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti.

U tim je populacijama bolesnika rendgenskim snimkama dokazano smanjenje brzine progresije oštećenja zglobova (vidjeti dio 5.1).

Crohnova bolest

Remsima je indicirana za:
- liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u odraslih bolesnika koji nisu odgovorili na punu i odgovarajuću terapiju nekim kortikosteroidom i/ili imunosupresivom, odnosno u onih koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije.
- liječenje fistulirajuće, aktivne Crohnove bolesti u odraslih bolesnika koji nisu odgovorili na punu i odgovarajuću konvencionalnu terapiju (uključujući antibiotike, drenažu i imunosupresijsku terapiju).

Ulcerozni kolitis

Remsima je indicirana za liječenje umjerenog do teškog, aktivnog ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika koji nisu na odgovarajući način odgovorili na konvencionalnu terapiju uključujući kortikosteroide i 6-merkaptopurin (6-MP) ili azatioprin (AZA), odnosno koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije.

Ankilozantni spondilitis

Remsima je indicirana za liječenje teškog, aktivnog ankilozantnog spondilitisa u odraslih bolesnika koji nisu na odgovarajući način odgovorili na konvencionalnu terapiju.

Psorijatični artritis

Remsima je indicirana za liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika u kojih odgovor na prethodno liječenje antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti nije bio odgovarajući.

Lijek Remsima treba primjenjivati:
- u kombinaciji s metotreksatom
- ili kao jedinu terapiju u bolesnika koji ne podnose metotreksat ili im je metotreksat kontraindiciran.

Ispitivanja su pokazala da infliksimab poboljšava funkcionalnu sposobnost u bolesnika s psorijatičnim artritisom te smanjuje brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova, što je ocijenjeno temeljem rendgenskih snimaka u bolesnika s poliartikularnim simetričnim podtipovima bolesti (vidjeti dio 5.1).

Psorijaza

Remsima je indicirana za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u odraslih bolesnika u kojih je druga sistemska terapija, uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen ultraljubičastu A terapiju PUVA (psoralen i UVA zračenje), nedjelotvorna, kontraindicirana ili je bolesnici ne podnose (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Remsima uvodi se i provodi pod nadzorom liječnika specijalista s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je Remsima indicirana. Bolesnici koji se liječe lijekom Remsima moraju dobiti uputu o lijeku i karticu s podsjetnikom za bolesnika. Upute za uporabu nalaze se u uputi o lijeku.

Za daljnje injekcije i nakon odgovarajuće obuke u tehnici primjene supkutane injekcije, bolesnici si mogu samostalno davati injekcije lijeka Remsima ako njihov liječnik odluči da je to prikladno i uz kontrole kod liječnika sukladno potrebi. Potrebno je procijeniti prikladnost pojedinog bolesnika za samostalnu supkutanu primjenu kod kuće, a bolesnike je potrebno upozoriti da obavijeste liječnika prije primjene naredne doze ako primjete simptome alergijske reakcije. Bolesnici moraju odmah potražiti liječničku pomoć ako razviju simptome ozbiljnih alergijskih reakcija (vidjeti dio 4.4).

Tijekom liječenja lijekom Remsima treba optimalno prilagoditi istodobnu terapiju drugim lijekovima, primjerice kortikosteroidima i imunosupresivima.

Važno je provjeriti navode na pakiranju lijeka kako bi se osiguralo da se bolesniku daje prava formulacija (intravenska ili supkutana) kao što mu je propisano. Supkutana formulacija lijeka Remsima nije namijenjena za intravensku primjenu i smije se davati samo putem supkutane injekcije.

Doziranje

Odrasli (≥ 18 godina)

Reumatoidni artritis
Liječenje lijekom Remsima u obliku supkutane formulacije mora se započeti uz primjenu udarnih doza infliksimaba, koje mogu biti intravenske ili supkutane. Kada se primjenjuje supkutano udarno doziranje, lijek Remsima u dozi od 120 mg treba primijeniti supkutanom injekcijom nakon koje slijede dodatne supkutane injekcije 1, 2, 3 i 4 tjedna poslije prve injekcije, a potom svaka 2 tjedna. U slučaju primjene intravenskih udarnih doza infliksimaba za početak liječenja, 2 intravenske infuzije infliksimaba od 3 mg/kg potrebno je dati u razmaku od 2 tjedna. Sa supkutanom primjenom lijeka Remsima, kao terapijom održavanja, započinje se 4 tjedna nakon primjene druge intravenske infuzije. Preporučena doza održavanja za supkutanu formulaciju lijeka Remsima je 120 mg jednom svaka 2 tjedna.

Remsima se mora davati istodobno s metotreksatom.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže u roku od 12 tjedana liječenja. Treba pomno razmotriti nastavak liječenja u bolesnika u kojih nema dokaza o koristi terapije u prvih 12 tjedana liječenja (vidjeti dio 5.1).

Umjerena do teška, aktivna Crohnova bolest
Prvo liječenje lijekom Remsima u supkutanoj formulaciji mora se započeti kao terapija održavanja 4 tjedna nakon zadnje primjene intravenskih infuzija. Prije započinjanja liječenja supkutanom formulacijom lijeka Remsima potrebno je primijeniti 2 intravenske infuzije infliksimaba 5 mg/kg u razmaku od 2 tjedna, a 4 tjedna nakon druge infuzije može se primijeniti dodatna intravenska infuzija infliksimaba 5 mg/kg. Preporučena doza održavanja kod supkutane formulacije lijeka Remsima iznosi 120 mg jednom svaka 2 tjedna. Ako bolesnik ne odgovori na terapiju nakon udarnih doza intravenskog infliksimaba, ne treba nastaviti daljnje liječenje infliksimabom. Na temelju dostupnih podataka ne preporučuje se daljnje liječenje infliksimabom u bolesnika koji u roku od 6 tjedana od početne infuzije nisu odgovorili na terapiju.

Ograničeni podaci dobiveni u bolesnika koji su inicijalno odgovorili na uvodni režim primjene infliksimaba, ali se odgovor potom izgubio, ukazuju na to da se u nekih bolesnika povećanjem doze može ponovno uspostaviti terapijski odgovor (vidjeti dio 5.1). Nastavak liječenja treba pomno razmotriti u bolesnika u kojih nema dokaza o koristi terapije nakon prilagođavanja doze.

Fistulirajuća, aktivna Crohnova bolest
Prvo liječenje lijekom Remsima u supkutanoj formulaciji mora se započeti kao terapija održavanja 4 tjedna nakon zadnje primjene intravenskih infuzija. Prije započinjanja liječenja supkutanom formulacijom lijeka Remsima, potrebno je primijeniti 2 intravenske infuzije infliksimaba 5 mg/kg u razmaku od 2 tjedna, a 4 tjedna nakon druge infuzije može se primijeniti dodatna intravenska infuzija infliksimaba 5 mg/kg. Preporučena doza održavanja kod supkutane formulacije lijeka Remsima iznosi 120 mg jednom svaka 2 tjedna. Ako bolesnik ne odgovori na terapiju nakon udarnih doza intravenskog infliksimaba, ne treba nastaviti liječenje infliksimabom. Na temelju dostupnih podataka ne preporučuje se daljnje liječenje infliksimabom u bolesnika koji u roku od 14 tjedana od početne infuzije nisu odgovorili na terapiju.

Ograničeni podaci dobiveni od bolesnika koji su inicijalno odgovorili na uvodni režim primjene infliksimaba, ali se odgovor potom izgubio, ukazuju na to da se u nekih bolesnika povećanjem doze može ponovno uspostaviti terapijski odgovor (vidjeti dio 5.1). Nastavak liječenja treba pomno razmotriti u bolesnika u kojih nema dokaza o koristi terapije nakon prilagođavanja doze.

Iskustvo s ponovnom primjenom lijeka u slučaju ponovne pojave znakova i simptoma Crohnove bolesti ograničeno je i nema usporednih podataka o omjeru koristi i rizika alternativnih strategija za nastavak liječenja.

Ulcerozni kolitis
Prvo liječenje lijekom Remsima u supkutanoj formulaciji mora se započeti kao terapija održavanja 4 tjedna nakon zadnje primjene intravenskih infuzija. Prije započinjanja liječenja supkutanom formulacijom lijeka Remsima potrebno je primijeniti 2 intravenske infuzije infliksimaba 5 mg/kg u razmaku od 2 tjedna, a 4 tjedna nakon druge infuzije može se primijeniti dodatna intravenska infuzija infliksimaba 5 mg/kg. Preporučena doza održavanja kod supkutane formulacije lijeka Remsima iznosi 120 mg jednom svaka 2 tjedna.

Dostupni podaci pokazuju postizanje kliničkog odgovora obično u roku od 14 tjedana liječenja (vidjeti dio 5.1). Treba pomno razmotriti nastavak liječenja u bolesnika u kojih se unutar tog razdoblja ne uoče dokazi o koristi terapije.

Ankilozantni spondilitis
Supkutano liječenje lijekom Remsima mora se započeti kao terapija održavanja 4 tjedna nakon zadnje primjene dvije intravenske infuzije infliksimaba 5 mg/kg dane u razmaku od dva tjedna. Preporučena doza supkutane formulacije lijeka Remsima je 120 mg jednom svaka 2 tjedna. Ako bolesnik ne odgovori na terapiju nakon 6 tjedana (tj. nakon 2 intravenske infuzije), ne bi trebalo nastaviti liječenje infliksimabom.

Psorijatični artritis
Supkutano liječenje lijekom Remsima mora se započeti kao terapija održavanja 4 tjedna nakon zadnje primjene dvije intravenske infuzije infliksimaba 5 mg/kg dane u razmaku od dva tjedna. Preporučena doza supkutane formulacije lijeka Remsima je 120 mg jednom svaka 2 tjedna.

Psorijaza
Supkutano liječenje lijekom Remsima mora se započeti kao terapija održavanja 4 tjedna nakon zadnje primjene dvije intravenske infuzije infliksimaba 5 mg/kg dane u razmaku od dva tjedna. Preporučena doza supkutane formulacije lijeka Remsima je 120 mg jednom svaka 2 tjedna. Ako bolesnik ne odgovori na terapiju nakon 14 tjedana (tj. 2 intravenske infuzije i 5 potkožnih injekcija), ne bi trebalo nastaviti liječenje infliksimabom.

Ponovna primjena u Crohnovoj bolesti i reumatoidnom artritisu
Iz iskustva s intravenskim infliksimabom, ako se ponovno pojave znakovi i simptomi bolesti, infliksimab se može ponovno primijeniti unutar 16 tjedana od zadnje primjene. U kliničkim su ispitivanjima s intravenskim infliksimabom reakcije kasne preosjetljivosti bile manje česte i javljale su se nakon što se infliksimab nije primjenjivao u razdoblju kraćem od godinu dana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nisu utvrđene sigurnost i djelotvornost ponovne primjene ako je razdoblje u kojemu se infliksimab nije davao bilo dulje od 16 tjedana. To se odnosi na bolesnike s Crohnovom bolešću i na bolesnike s reumatoidnim artritisom.

Ponovna primjena u ulceroznom kolitisu
Iz iskustva s intravenskim infliksimabom, sigurnost i djelotvornost lijeka pri ponovnoj primjeni nisu ustanovljene, osim kada se daje svakih 8 tjedana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ponovna primjena u ankilozantnom spondilitisu
Iz iskustva s intravenskim infliksimabom, sigurnost i djelotvornost lijeka pri ponovnoj primjeni nisu ustanovljene, osim kada se daje svakih 6 do 8 tjedana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ponovna primjena u psorijatičnom artritisu
Iz iskustva s intravenskim infliksimabom, sigurnost i djelotvornost lijeka pri ponovnoj primjeni nisu ustanovljene, osim kada se daje svakih 8 tjedana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ponovna primjena u psorijazi
Ograničeno iskustvo ponovne primjene lijeka u bolesnika s psorijazom davanjem jedne doze lijeka intravenski infliksimab nakon 20 tjedana ukazuje na smanjenu djelotvornost i povećanu incidenciju blagih do umjereno jakih reakcija vezanih uz infuziju u odnosu na one tijekom prvobitne primjene uvodnog režima liječenja (vidjeti dio 5.1).

Ograničeno iskustvo ponovne primjene intravenskog infliksimaba zbog novog izbijanja bolesti ponavljanjem uvodnog režima liječenja, pokazuje veću incidenciju reakcija vezanih uz infuziju, uključujući i ozbiljne reakcije, u odnosu na terapiju održavanja primjenom intravenskog infliksimaba svakih 8 tjedana (vidjeti dio 4.8).

Ponovna primjena u svim indikacijama
U slučaju da je terapija održavanja prekinuta, a potrebno je ponovno započeti liječenje, ne preporučuje se ponavljanje uvodnog režima liječenja intravenskim infliksimabom (vidjeti dio 4.8). U ovom slučaju ponovno liječenje infliksimabom treba započeti primjenom jedne doze infliksimaba intravenski nakon čega treba slijediti prethodno opisane preporuke za dozu održavanja supkutanim infliksimabom koja se primjenjuje 4 tjedna nakon posljednje doze infliksimaba intravenski.

Prelazak na supkutanu formulaciju i sa supkutane formulacije lijeka Remsima u svim indikacijama

Kad se prelazi s terapije održavanja intravenskom formulacijom infliksimaba na supkutanu formulaciju lijeka Remsima, supkutana se formulacija može primijeniti u vrijeme sljedeće planirane intravenske infuzije infliksimaba.

Nema dovoljno podataka u vezi prijelaza bolesnika koji su primili intravenske infuzije infliksimaba više od 3 mg/kg za reumatoidni artritis ili 5 mg/kg za Crohnovu bolest svakih 8 tjedana na primjenu supkutane formulacije lijeka Remsima.

Nema dostupnih podataka o prijelazu s davanja supkutane formulacije na davanje intravenske formulacije lijeka Remsima.

Propuštena doza
Ako bolesnici propuste dati injekciju supkutane formulacije lijeka Remsima, mora ih se uputiti da odmah uzmu propuštenu dozu ako su se unutar 7 dana sjetili da su je propustili, a zatim da nastave s prvobitnim doziranjem. Ako je od propuštanja primjene lijeka prošlo 8 dana ili više, bolesnike se mora uputiti da preskoče propuštenu dozu i da pričekaju do iduće predviđene doze, a zatim da nastave s prvobitnim doziranjem.

Posebne populacije

Starije osobe

Nisu provedena posebna ispitivanja infliksimaba u starijih bolesnika. U kliničkim ispitivanjima s intravenskim formulacijama infliksimaba nisu opažene veće dobno uvjetovane razlike u klirensu i volumenu distribucije lijeka, a isto se očekuje i za supkutane formulacije. Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2). Za više podataka o sigurnosti primjene infliksimaba u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

Infliksimab nije ispitivan u ovim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost supkutane primjene lijeka Remsima nisu ustanovljene u djece mlađe od 18 godina. Nema dostupnih podataka. Stoga se supkutana primjena lijeka Remsima preporučuje samo za odrasle osobe.

Način primjene

Remsima 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki ili napunjenoj brizgalici primjenjuju se samo kao supkutane injekcije. Potpune upute za uporabu nalaze se u uputi o lijeku. Bolesnicima se prije prve dvije intravenske infuzije može dati premedikacija npr. antihistaminik, hidrokortizon i/ili paracetamol te se infuzija može usporiti kako bi se smanjio rizik od reakcija vezanih uz infuziju, osobito ako je bolesnik prethodno imao reakcije vezane uz infuziju (vidjeti dio 4.4). Liječnik mora osigurati odgovarajuće praćenje bolesnika za bilo koje sistemske reakcije kao i za lokalizirane reakcije na mjestu injekcije nakon početnog davanja supkutane injekcije.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge mišje proteine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s tuberkulozom ili drugim teškim infekcijama poput sepse, apscesa i oportunističkih infekcija (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s umjerenim ili teškim zatajenjem srca (NYHA stupanj III/IV) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Sistemske reakcije na injekciju/lokalizirane reakcije na mjestu primjene/preosjetljivost

Primjena infliksimaba povezana je sa sistemskim reakcijama na injekciju, anafilaktičkim šokom te reakcijama kasne preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8).

Akutne reakcije, uključujući anafilaktičke reakcije, mogu se razviti tijekom (u roku od nekoliko sekundi) ili unutar nekoliko sati nakon primjene infliksimaba. Ako se pojave akutne reakcije, potrebno je odmah potražiti liječničku pomoć. Iz tog razloga, početna intravenska primjena smije se započeti tamo gdje je oprema za hitno liječenje odmah dostupna, npr. adrenalin, antihistaminici, kortikosteroidi i oprema za umjetnu ventilaciju. Bolesnicima se prije infuzije može dati premedikacija npr. antihistaminik, hidrokortizon i/ili paracetamol kako bi se spriječili blagi i prolazni učinci.

Lokalizirane reakcije na mjestu injekcije su pretežno blagog do umjerenog oblika, uključujući sljedeće reakcije ograničene na mjesto injekcije: eritem, bol, svrbež, oticanje, induracija, modrice, hematom, edem, osjećaj hladnoće, parestezija, krvarenje, nadraženost, osip, čir, urtikarija, vezikule na mjestu primjene injekcije i krasta prijavljeni su kao povezani sa supkutanim liječenjem infliksimabom. Većina ovih reakcija može se pojaviti odmah ili u roku od 24 sata nakon primjene supkutane injekcije. Većina ovih reakcija rješava se spontano bez dodatnog liječenja.

Mogu se razviti protutijela na infliksimab koja su povezana s povećanom učestalošću reakcija vezanih uz infuziju kad se infuzija daje intravenski. Mali udio reakcija vezanih uz infuziju činile su ozbiljne alergijske reakcije. Uočena je i povezanost između razvoja protutijela na infliksimab i kraćeg trajanja odgovora na terapiju kad se infuzija infliksimaba daje intravenski. Istodobna primjena imunomodulatora povezana je s nižom incidencijom protutijela na infliksimab i kod slučajeva intravenske primjene infliksimaba, smanjenom učestalošću reakcija vezanih uz infuziju. Učinak istodobne terapije imunomodulatora bio je intenzivniji u bolesnika liječenih epizodički nego u onih koji su primali terapiju održavanja. Bolesnici koji prekinu s uzimanjem imunosupresiva prije ili za vrijeme liječenja infliksimabom izloženi su većem riziku za razvoj tih protutijela. Protutijela na infliksimab ne mogu se uvijek otkriti u uzorcima seruma. Ako se pojave ozbiljne reakcije, mora se primijeniti simptomatska terapija i više se ne smije davati infliksimab (vidjeti dio 4.8).

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su reakcije kasne preosjetljivosti. Dostupni podaci ukazuju na povećanje rizika od razvoja reakcija kasne preosjetljivosti što je dulje razdoblje u kojemu se infliksimab ne primjenjuje. Bolesnike treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako se pojavi bilo koja kasna nuspojava (vidjeti dio 4.8). Kada se liječenje ponavlja nakon dulje stanke, bolesnici se moraju pomno nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma reakcija kasne preosjetljivosti.

Infekcije

Prije, tijekom i nakon liječenja infliksimabom bolesnike se mora pomno nadzirati kako bi se uočile infekcije, uključujući tuberkulozu. Budući da eliminacija infliksimaba može potrajati i do 6 mjeseci, bolesnik mora biti pod nadzorom i tijekom tog razdoblja. Ako se u bolesnika razvije teška infekcija ili sepsa, liječenje infliksimabom ne smije se nastaviti.

Potreban je oprez kad se razmatra mogućnost primjene infliksimaba u bolesnika s kroničnim ili rekurirajućim infekcijama, uključujući one koji istodobno primaju imunosupresive. Bolesnike treba upoznati s potencijalnim čimbenicima rizika za razvoj infekcije i savjetovati im njihovo izbjegavanje na odgovarajući način.

Faktor nekroze tumora alfa (TNFα) posreduje upalu i modulira stanične imunološke odgovore. Eksperimentalni podaci pokazuju da je TNFα neophodan za uklanjanje unutarstanične infekcije. Kliničko iskustvo je pokazalo narušenost obrane domaćina protiv infekcije u nekih bolesnika liječenih infliksimabom.

Treba napomenuti da supresija TNFα može prikriti simptome infekcije poput vrućice. Rano prepoznavanje atipične kliničke slike teške infekcije kao i tipične kliničke slike rijetke i neuobičajene infekcije od ključne je važnosti kako bi se smanjilo kašnjenje s dijagnozom i liječenjem.

Bolesnici koji uzimaju blokatore TNF-a skloniji su ozbiljnim infekcijama.

U bolesnika liječenih infliksimabom opažene su tuberkuloza, bakterijske infekcije uključujući sepsu i pneumoniju, invazivne gljivične, virusne i druge oportunističke infekcije. Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. Najčešće prijavljene oportunističke infekcije sa stopom smrtnosti > 5% uključuju pneumocistozu, kandidijazu, listeriozu i aspergilozu.

Bolesnike koji tijekom liječenja infliksimabom razviju novu infekciju treba pažljivo nadzirati i podvrgnuti cjelovitom dijagnostičkom postupku. Ako bolesnik razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu, treba prekinuti liječenje infliksimabom i uvesti odgovarajuću antimikrobnu ili antimikotičku terapiju sve dok infekcija ne bude pod kontrolom.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih infliksimabom prijavljeni su slučajevi aktivne tuberkuloze. Treba naglasiti da je u većini slučajeva ustanovljena ekstrapulmonalna tuberkuloza te da se radilo o lokaliziranom ili diseminiranom obliku bolesti.

Prije početka liječenja infliksimabom sve bolesnike treba provjeriti na aktivnu i neaktivnu („latentnu”) tuberkulozu. Ta provjera treba obuhvatiti detaljnu anamnezu s podacima o obolijevanju od tuberkuloze ili mogućem prijašnjem kontaktu s tuberkulozom i prijašnjoj i/ili sadašnjoj imunosupresivnoj terapiji. U svih bolesnika treba provesti odgovarajuće pretrage (npr. kožni tuberkulinski test, rendgen pluća i/ili test oslobađanja interferona gama) (sukladno lokalnim preporukama). Preporučuje se zabilježiti te pretrage u kartici s podsjetnikom za bolesnika. Potrebno je upozoriti na rizik lažno negativnih tuberkulinskih testova, osobito u teško bolesnih i imunokompromitiranih bolesnika.

Ako se dijagnosticira aktivna tuberkuloza, ne smije se započeti liječenje infliksimabom (vidjeti dio 4.3).

Ako se sumnja na latentnu tuberkulozu, treba potražiti savjet liječnika s iskustvom u liječenju tuberkuloze. U svim situacijama opisanima u daljnjem tekstu potrebno je vrlo pažljivo odvagnuti omjer rizika i koristi liječenja infliksimabom.

Ako se dijagnosticira neaktivna („latentna”) tuberkuloza, prije uvođenja infliksimaba mora se započeti liječenje latentne tuberkuloze antituberkuloznom terapijom sukladno lokalnim preporukama.

Treba razmotriti primjenu antituberkulozne terapije prije početka liječenja lijekom infliksimabom u bolesnika koji imaju brojne ili značajne čimbenike rizika za tuberkulozu, a rezultati testa na latentnu tuberkulozu su im negativni.

Primjenu antituberkulozne terapije treba razmotriti prije početka liječenja infliksimabom i u bolesnika koji u anamnezi imaju latentnu ili aktivnu tuberkulozu, a u kojih se ne može potvrditi da su bili liječeni na odgovarajući način.

Prijavljeno je nekoliko slučajeva aktivne tuberkuloze u bolesnika liječenih infliksimabom tijekom i nakon liječenja latentne tuberkuloze.

Sve bolesnike treba uputiti da se jave liječniku ako se tijekom ili nakon liječenja infliksimabom pojave znakovi/simptomi koji bi mogli ukazivati na tuberkulozu (npr. perzistirajući kašalj, gubitak tjelesne težine, subfebrilnost).

Invazivne gljivične infekcije

U bolesnika liječenih infliksimabom u kojih se razvije ozbiljna sistemska bolest treba posumnjati na neku invazivnu gljivičnu infekciju poput aspergiloze, kandidijaze, pneumocistoze, histoplazmoze, kokcidioidomikoze ili blastomikoze. Kod obrade takvih bolesnika treba se u ranoj fazi posavjetovati s liječnikom koji ima iskustva u dijagnosticiranju i liječenju invazivnih gljivičnih infekcija.

Invazivne gljivične infekcije manifestiraju se prije kao diseminirane nego lokalizirane bolesti, a testovi na antigene i protutijela mogu u nekih bolesnika biti negativni unatoč postojanju aktivne infekcije. Uzimajući u obzir rizike teške gljivične infekcije kao i rizike antimikotičke terapije, treba razmotriti primjenu odgovarajuće empirijske antimikotičke terapije tijekom dijagnostičkog postupka.

Prije uvođenja infliksimaba treba pažljivo ocijeniti koristi i rizike liječenja infliksimabom u bolesnika koji su boravili ili putovali u područja za koja su karakteristične endemske invazivne gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza.

Fistulirajuća Crohnova bolest
Bolesnici s fistulirajućim oblikom Crohnove bolesti s akutnim, gnojnim fistulama ne smiju započeti liječenje infliksimabom dok se ne otkloni izvor moguće infekcije, osobito apsces (vidjeti dio 4.3).

Reaktivacija hepatitisa B (HBV)

Reaktivacija hepatitisa B dogodila se u bolesnika koji su primali antagonist TNF-a uključujući infliksimab, a kronični su nositelji tog virusa. Neki su slučajevi imali smrtni ishod.

Bolesnici se moraju testirati na HBV infekciju prije početka liječenja infliksimabom. Za bolesnike u kojih je rezultat pretrage na HBV infekciju pozitivan preporučuje se potražiti savjet liječnika s iskustvom u liječenju hepatitisa B. Nositelje virusa hepatitisa B koji se moraju liječiti infliksimabom treba pažljivo nadzirati za vrijeme i nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi aktivne HBV infekcije. Nema odgovarajućih podataka o bolesnicima nositeljima HBV-a koji su uz TNF-antagonist primali i antivirusne lijekove radi sprječavanja reaktivacije hepatitisa B. U bolesnika u kojih se ponovno aktivira HBV treba prekinuti primjenu infliksimaba te uvesti učinkovite antivirusne lijekove uz odgovarajuće suportivno liječenje.

Hepatobilijarni događaji

Nakon stavljanja infliksimaba u promet, primijećeni su slučajevi žutice i neinfektivnog hepatitisa, koji je ponekad imao značajke autoimunog hepatitisa. Zabilježeni su i izolirani slučajevi zatajenja jetre koji su rezultirali transplantacijom jetre ili smrću. Bolesnike sa znakovima ili simptomima poremećaja jetrene funkcije treba pregledati i utvrditi postoji li oštećenje jetre. Ako se razvije žutica i/ili je koncentracija ALT ≥ 5 puta veća od gornje granice normale, liječenje infliksimabom treba prekinuti te provesti temeljite pretrage i utvrditi razlog poremećaja.

Istodobna primjena inhibitora TNF-alfa i anakinre

Ozbiljne infekcije i neutropenija zabilježene su u kliničkim ispitivanjima istodobne primjene anakinre i drugog inhibitora TNFα, etanercepta, koja nije dovela do dodatnog kliničkog poboljšanja u odnosu na primjenu samo etanercepta. Zbog prirode nuspojava primijećenih kod istodobne primjene etanercepta i anakinre, slična toksičnost mogla bi se javiti i kod istodobne primjene anakinre i nekog drugog inhibitora TNFα. Stoga se ne preporučuje kombinirana primjena infliksimaba i anakinre.

Istodobna primjena inhibitora TNF-alfa i abatacepta

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena inhibitora TNF_{α} i abatacepta bila je povezana s povećanim rizikom od razvoja infekcija, uključujući i ozbiljne infekcije, u odnosu na primjenu samo TNF-antagonista, a pritom nije došlo do povećanja kliničkog učinka. Ne preporučuje se kombinirana primjena infliksimaba i abatacepta.

Istodobna primjena s drugim biološkim lijekovima

Nema dovoljno podataka o istodobnoj primjeni infliksimaba s drugim biološkim lijekovima koji se primjenjuju za liječenje istih stanja kao i infliksimab. Istodobna primjena infliksimaba s drugim biološkim lijekovima se ne preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od infekcije i drugih mogućih farmakoloških interakcija.

Zamjena jednog biološkog antireumatskog lijeka koji modificira tijek bolesti drugim

Potreban je oprez i kontinuirani nadzor bolesnika kod prelaska s jednog biološkog lijeka na drugi jer preklapanje bioloških aktivnosti može dodatno povećati rizik od nuspojava, uključujući infekciju.

Cijepljenje

Preporučuje se da, ako je to moguće, prije početka liječenja lijekom Remsima bolesnici prime sva cjepiva u skladu s važećim smjernicama za cijepljenje. Bolesnici koji se liječe infliksimabom mogu istodobno primati cjepiva, osim živih cjepiva (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

U podskupini od 90 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom iz ispitivanja ASPIRE, sličan je udio bolesnika u svim liječenim skupinama (metotreksat plus: placebo [n = 17], infliksimab u dozi od 3 mg/kg [n = 27] ili infliksimab u dozi od 6 mg/kg [n = 46]) ostvario učinkovito dvostruko povećanje titra kao odgovor na polivalentno pneumokokno cjepivo, što ukazuje na to da infliksimab nije utjecao na humoralne imunološke odgovore neovisne o T-stanicama. Međutim, ispitivanja iz objavljene literature kod različitih indikacija (npr. reumatoidni artritis, psorijaza, Crohnova bolest) ukazuju na to da neživa cjepiva primljena tijekom liječenja anti-TNF lijekovima, uključujući infliksimab, mogu dovesti do slabijeg imunološkog odgovora nego u bolesnika koji ne primaju anti-TNF terapiju.

Živa cjepiva/terapijski infektivni agensi

Ograničeni su podaci o odgovoru na cijepljenje živim cjepivima ili o sekundarnom prijenosu infekcije živim cjepivom u bolesnika koji primaju anti-TNF terapiju. Primjena živih cjepiva može dovesti do kliničkih infekcija, uključujući diseminirane infekcije.Ne preporučuje se istodobna primjena živih cjepiva s infliksimabom.

Izloženost dojenčadi *in utero*

U dojenčadi koja je bila izložena infliksimabu *in utero* prijavljen je smrtni ishod zbog diseminirane infekcije *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) nakon primjene BCG-cjepiva nakon rođenja. Preporučuje se pričekati 12 mjeseci od rođenja prije primjene živih cjepiva u dojenčadi izloženoj infliksimabu *in utero*. Ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive ili je primjena infliksimaba bila ograničena na prvo tromjesečje trudnoće, možda bi se mogla razmotriti ranija primjena živog cjepiva u slučaju da postoji jasna klinička korist za pojedino dojenče (vidjeti dio 4.6).

Izloženost dojenčadi putem majčinog mlijeka

Ne preporučuje se primjena živog cjepiva dojenčetu na majčinom mlijeku dok majka prima infliksimab, osim ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive (vidjeti dio 4.6).

Terapijski infektivni agensi

Primjena terapijskih infektivnih agenasa, poput živih atenuiranih bakterija, u druge svrhe (npr. intravezikalna instilacija BCG-a za liječenje raka) mogla bi dovesti do kliničkih infekcija, uključujući diseminirane infekcije. Ne preporučuje se primjenjivati terapijske infektivne agense istodobno s infliksimabom.

Autoimuni procesi

Relativni nedostatak TNF_{α} prouzročen anti-TNF terapijom može pokrenuti autoimuni proces. Ako bolesnik nakon liječenja infliksimabom razvije simptome koji ukazuju na sindrom sličan lupusu i ako ima pozitivan nalaz protutijela na dvolančanu DNA, ne smije nastaviti liječenje infliksimabom (vidjeti dio 4.8).

Neurološki događaji

Primjena lijekova koji inhibiraju TNF, uključujući infliksimab, dovodi se u vezu sa slučajevima nastajanja novih ili egzacerbacijom postojećih kliničkih simptoma i/ili radioloških nalaza demijelinizacijskih bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu, te demijelinizacijskih poremećaja perifernog živčanog sustava, uključujući Guillain–Barréov sindrom. U bolesnika s već postojećim ili novonastalim demijelinizacijskim bolestima treba pažljivo procijeniti rizike i koristi anti-TNF terapije prije početka liječenja infliksimabom. Ako se razviju ovakvi poremećaji, treba razmotriti prekid primjene infliksimaba.

Zloćudne i limfoproliferativne bolesti

U kontroliranim dijelovima kliničkih ispitivanja TNF–blokatora zabilježeno je više slučajeva zloćudnih bolesti, uključujući limfome, u bolesnika koji su primali TNF-blokator u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika. Tijekom kliničkih ispitivanja primjene lijeka infliksimab u svim odobrenim indikacijama incidencija limfoma u bolesnika koji su primali infliksimab bila je viša od one očekivane u općoj populaciji, ali je pojava limfoma bila rijetka. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih TNF-antagonistom prijavljeni su slučajevi leukemije. Osnovni rizik za pojavu limfoma i leukemije povećan je u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji imaju dugotrajnu, vrlo aktivnu upalnu bolest, što otežava procjenu rizika.

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju u kojem se ocjenjivala primjena lijeka infliksimab u bolesnika sa srednje teškom do teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB), prijavljeno je više slučajeva zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih lijekom infliksimab nego u bolesnika u kontrolnoj skupini. Svi su bolesnici bili teški pušači. U bolesnika koji imaju povećan rizik za razvoj maligne bolesti jer su teški pušači, mogućnost liječenja treba razmotriti uz oprez.

S obzirom na dosadašnje spoznaje, ne može se isključiti rizik od pojave limfoma ili drugih zloćudnih bolesti u bolesnika koji se liječe TNF-blokatorom (vidjeti dio 4.8). Potreban je oprez kada se razmatra liječenje TNF-blokatorom u bolesnika koji su bolovali od zloćudne bolesti odnosno kada se razmatra nastavak liječenja bolesnika u kojih se razvila zloćudna bolest.

Oprez je potreban i u bolesnika s psorijazom koji su primali opsežnu imunosupresivnu terapiju ili su dugo liječeni PUVA terapijom.

Iako supkutana primjena nije indicirana u djece mlađe od 18 godina, potrebno je imati na umu da su zloćudne bolesti, neke sa smrtnim ishodom, prijavljene u djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (do 22 godine starosti) koji su liječeni TNF-blokatorima (liječenje započeto u dobi $\leq$ 18 godina), uključujući infliksimab nakon stavljanja u promet. Otprilike polovica tih slučajeva bili su limfomi. Ostali slučajevi predstavljaju mnoštvo različitih zloćudnih bolesti te uključuju rijetke zloćudne bolesti obično povezane s imunosupresijom. U bolesnika koji se liječe TNF-blokatorima ne može se isključiti rizik od razvoja zloćudnih bolesti.

Nakon stavljanja u promet prijavljeni su slučajevi hepatospleničkog limfoma T-stanica (engl. *hepatosplenic T-cell lymphoma,* HSTCL) u bolesnika liječenih TNF-blokatorima uključujući infliksimab. Ova rijetka vrsta limfoma T-stanica ima vrlo agresivan tijek i obično smrtni ishod. Gotovo svi ti bolesnici liječeni su azatioprinom (AZA) ili 6-MP istodobno ili neposredno prije primjene TNF-blokatora. Velika većina ovih slučajeva među bolesnicima liječenim infliksimabom, pojavila se u bolesnika s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom, a većinom su prijavljeni u adolescenata ili mlađih odraslih muškaraca. Treba pomno razmotriti potencijalni rizik primjene kombinacije AZA odnosno 6-MP i infliksimaba. Ne može se isključiti rizik od razvoja hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika koji se liječe infliksimabom (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika liječenih TNF-blokatorima, uključujući infliksimab, prijavljeni su melanom i karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se periodički pregled kože, osobito u bolesnika koji imaju čimbenike rizika za rak kože.

Populacijsko retrospektivno kohortno ispitivanje, koje je koristilo podatke iz švedskih nacionalnih zdravstvenih registara, pokazalo je povećanu incidenciju raka cerviksa u žena s reumatoidnim artritisom liječenih infliksimabom u usporedbi s bolesnicama koje nisu bile liječene biološkim lijekovima ili općom populacijom, uključujući i one starije od 60 godina. Potrebno je nastaviti s periodičkim probirnim pregledima žena liječenih infliksimabom, uključujući i one starije od 60 godina.

U svih bolesnika s ulceroznim kolitisom koji imaju povećan rizik za razvoj displazije ili karcinoma debelog crijeva (primjerice, bolesnici s dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim sklerozirajućim kolangitisom) ili su ranije imali displaziju ili karcinom debelog crijeva mora se u redovitim intervalima prije početka liječenja i tijekom čitavog trajanja bolesti vršiti probir na displaziju. Kontrolni pregledi moraju obuhvatiti kolonoskopiju i biopsiju sukladno lokalnim preporukama. Trenutno dostupni podaci ne upućuju na to da liječenje infliksimabom utječe na rizik od razvoja displazije ili raka debelog crijeva.

Budući da u bolesnika s novodijagnosticiranom displazijom koji su liječeni infliksimabom nije utvrđena mogućnost povećanog rizika od razvoja raka, kliničar treba pažljivo razmotriti rizik i koristi nastavka liječenja za svakog bolesnika.

Zatajenje srca

Infliksimab treba davati uz oprez bolesnicima s blagim zatajenjem srca (NYHA stupanj I/II). Bolesnike treba pomno nadzirati, a primjena infliksimaba ne smije se nastaviti u onih bolesnika u kojih se pojave novi ili pogoršaju postojeći simptomi zatajenja srca (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Hematološke reakcije

U bolesnika liječenih TNF-blokatorima, uključujući infliksimab, prijavljene su pancitopenija, leukopenija, neutropenija i trombocitopenija. Sve bolesnike treba upozoriti da odmah potraže liječničku pomoć ako razviju znakove i simptome koji ukazuju na krvnu diskraziju (npr. perzistirajuća vrućica, modrice, krvarenje, bljedilo). U bolesnika s potvrđenim značajnim hematološkim poremećajima treba razmotriti prekid liječenja infliksimabom.

Ostalo

Planira li se kirurški zahvat, treba voditi računa o dugom poluvijeku infliksimaba. Bolesnika kojemu je za vrijeme liječenja infliksimabom potrebna operacija nužno je pomno nadzirati kako bi se utvrdile eventualne infektivne i neinfektivne komplikacije i poduzele odgovarajuće mjere (vidjeti dio 4.8).

U liječenju Crohnove bolesti, izostanak odgovora na terapiju može ukazivati na prisutnost fiksne fibrozne strikture, koja može zahtijevati kirurško liječenje. Nema dokaza koji bi ukazivali da infliksimab pogoršava ili uzrokuje fibrozne strikture.

Posebne populacije

Starije osobe
Incidencija ozbiljnih infekcija u bolesnika u dobi od 65 ili više godina koji su liječeni lijekom infliksimab bila je veća nego u bolesnika mlađih od 65 godina. Neke od njih završile su smrtnim ishodom. U liječenju starijih bolesnika osobitu pozornost treba posvetiti riziku od razvoja infekcije (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Sadržaj natrija i sorbitola

Remsima sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija i 45 mg sorbitola u 1 ml (u jednoj dozi od 120 mg).

Polisorbat 80

Ovaj lijek sadrži 0,5 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj štrcaljki/napunjenoj brizgalici što odgovara 0,5 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Ima naznaka da istodobna primjena metotreksata i drugih imunomodulatora u bolesnika s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom i Crohnovom bolešću smanjuje stvaranje protutijela protiv infliksimaba i povećava koncentraciju infliksimaba u plazmi. Međutim, ti rezultati nisu pouzdani zbog ograničenja metoda koje se koriste u analizi infliksimaba i protutijela protiv infliksimaba u serumu.

Čini se da kortikosteroidi nemaju klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku infliksimaba.

Ne preporučuje se primjena infliksimaba u kombinaciji s drugim biološkim lijekovima koji se primjenjuju za liječenje istih stanja kao i infliksimab, uključujući anakinru i abatacept (vidjeti dio 4.4)

Ne preporučuje se istodobna primjena živih cjepiva s infliksimabom. Također se ne preporučuje davati živa cjepiva prvih 12 mjeseci nakon rođenja u dojenčadi koja su *in utero* bila izložena infliksimabu. Ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive ili je primjena infliksimaba bila

ograničena na prvo tromjesečje trudnoće, možda bi se mogla razmotriti ranija primjena živog cjepiva u slučaju da postoji jasna klinička korist za pojedino dojenče (vidjeti dio 4.4).

Ne preporučuje se primjena živog cjepiva dojenčetu na majčinom mlijeku dok majka prima infliksimab, osim ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Ne preporučuje se istodobna primjena terapijskih infektivnih agenasa istodobno s infliksimabom (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju razmotriti uporabu odgovarajuće kontracepcije kako bi se spriječila trudnoća i nastaviti je koristiti najmanje 6 mjeseci nakon primjene posljednje doze infliksimaba.

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o umjereno velikom broju trudnoća s poznatim ishodom tijekom kojih je žena bila izložena infliksimabu, a koje su završile rođenjem živog djeteta, uključujući približno 1100 trudnoća tijekom kojih je žena bila izložena infliksimabu tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na porast stope malformacija u novorođenčadi.

Na temelju opservacijskog ispitivanja provedenog u sjevernoj Europi, opažen je povećan rizik (OR, 95% CI; p-vrijednost) za carski rez (1,50; 1,14-1,96; p = 0,0032), prijevremeni porođaj (1,48; 1,05-2,09; p = 0,024), malu veličinu ploda za gestacijsku dob (2,79; 1,54-5,04; p = 0,0007) i novorođenče niske porođajne težine (2,03; 1,41-2,94; p = 0,0002) u žena koje su tijekom trudnoće bile izložene infliksimabu (u kombinaciji s imunomodulatorima/kortikosteroidima ili bez njih, 270 trudnoća) u usporedbi sa ženama koje su bile izložene samo imunomodulatorima i/ili kortikosteroidima (6460 trudnoća). Nije razjašnjeno pridonose li tim ishodima izloženost infliksimabu i/ili težina osnovne bolesti.

Budući da inhibira TNFα, primjena infliksimaba tijekom trudnoće može utjecati na normalan imunološki odgovor novorođenčeta. U istraživanju razvojne toksičnosti provedenom na miševima pomoću analognog protutijela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost mišjeg TNFα, nije bilo znakova toksičnosti za majku, embriotoksičnosti ni teratogenosti (vidjeti dio 5.3).

Kliničko iskustvo je ograničeno. Infliksimab se u trudnoći smije primjenjivati samo ako je neophodno.

Infliksimab prolazi kroz placentu i pronađen je u serumu dojenčadi do 12 mjeseci nakon rođenja. Nakon izlaganja infliksimabu *in utero*, dojenčad može biti pod povećanim rizikom od razvoja infekcije, uključujući ozbiljnu diseminiranu infekciju koja može dovesti do smrtnog ishoda. Ne preporučuje se primjena živih cjepiva (npr. BCG cjepiva) prvih 12 mjeseci nakon rođenja u dojenčadi izloženoj infliksimabu *in utero* (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive ili je primjena infliksimaba bila ograničena na prvo tromjesečje trudnoće, možda bi se mogla razmotriti ranija primjena živog cjepiva u slučaju da postoji jasna klinička korist za pojedino dojenče. Također su prijavljeni i slučajevi agranulocitoze (vidjeti dio 4.8).

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature pokazuju da su u majčinom mlijeku utvrđene niske razine infliksimaba, u koncentracijama do 5% onih u serumu majke. Infliksimab je pronađen i u serumu dojenčadi nakon izlaganja infliksimabu putem majčinog mlijeka. Iako se očekuje da će sistemska izloženost dojenčeta na majčinom mlijeku biti mala jer se infliksimab u velikoj mjeri razgrađuje u gastrointestinalnom traktu, primjena živih cjepiva dojenčetu na majčinom mlijeku dok majka prima

infliksimab se ne preporučuje, osim ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive. Može se razmotriti primjena infliksimaba tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dovoljno nekliničkih podataka da bi se donio zaključak o utjecaju infliksimaba na plodnost i opću reproduktivnu funkciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Remsima malo utječe sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene infliksimaba može nastupiti omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima s infliksimabom bile su infekcije gornjih dišnih puteva, koje su nastupile u 25,3% bolesnika liječenih infliksimabom u odnosu na 16,5% bolesnika u kontrolnoj skupini. Najozbiljnije nuspojave povezane s primjenom TNF-blokatora, koje su prijavljene za infliksimab, uključuju reaktivaciju hepatitisa B (HBV), kongestivno zatajenje srca, teške infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), serumsku bolest (reakcija kasne preosjetljivosti), hematološke reakcije, sistemski eritematozni lupus/sindrom sličan lupusu, demijelinizacijske poremećaje, poremećaje jetre i žuči, limfom, hepatosplenički limfom T-stanica, leukemiju, karcinom Merkelovih stanica, melanom, sarkoidozu/ reakciju nalik na sarkoidozu, intestinalne ili perianalne apscese (kod Crohnove bolesti) i ozbiljne reakcije vezane uz infuziju (vidjeti dio 4.4).

Sigurnosni profil supkutane formulacije lijeka Remsima u bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom (procijenjeno u skupini od 168 bolesnika liječenih infliksimabom supkutano i 175 bolesnika liječenih infliksimabom intravenski), u bolesnika s aktivnom Chronovom bolešću (procijenjeno u skupini od 297 bolesnika liječenih infliksimabom supkutano, 38 bolesnika liječenih infliksimabom intravenski i 105 bolesnika koji su primali placebo) i u bolesnika s aktivnim ulceroznim kolitisom (procijenjeno u skupini od 334 bolesnika liječena infliksimabom supkutano, 40 bolesnika liječenih infliksimabom intravenski i 140 bolesnika koji su primali placebo) bio je sveukupno sličan sigurnosnom profilu intravenske formulacije.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 navedene su nuspojave koje se temelje na iskustvu iz kliničkih ispitivanja kao i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, od kojih su neke imale smrtni ishod. Unutar klasifikacije organskih sustava, nuspojave su navedene prema sljedećim kategorijama učestalosti pojavljivanja: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1
Nuspojave u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja intravenskog infliksimaba u promet

Infekcije i infestacije	
Vrlo često:	virusne infekcije (npr. gripa, infekcija virusom herpesa, COVID-19*)
Često:	bakterijske infekcije (npr. sepsa, celulitis, apsces)
Manje često:	tuberkuloza, gljivične infekcije (npr. kandidijaza, onihomikoza)
Rijetko:	meningitis, oportunističke infekcije (kao što su invazivne gljivične infekcije [pneumocistoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcidioidomikoza, kriptokokoza, blastomikoza], bakterijske infekcije [atipična mikobakterijska infekcija, listerioza, salmoneloza] i virusne infekcije [citomegalovirus]), parazitske infekcije, reaktivacija hepatitisa B
Nepoznato:	probojna infekcija uzrokovana cjepivom (nakon izlaganja infliksimabu *in utero*)**
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Rijetko:	limfom, ne-Hodgkinov limfom, Hodgkinova bolest, leukemija, melanom, rak cerviksa
Nepoznato:	hepatosplenički limfom T-stanica (prvenstveno u adolescenata i mlađih odraslih muškaraca s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom), karcinom Merkelovih stanica, Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često:	neutropenija, leukopenija, anemija, limfadenopatija
Manje često:	trombocitopenija, limfopenija, limfocitoza
Rijetko:	Agranulocitoza (uključujući dojenčad izloženu infliksimabu *in utero*), trombotička trombocitopenična purpura, pancitopenija, hemolitička anemija, idiopatska trombocitopenična purpura
Poremećaji imunološkog sustava	
Često:	alergijske reakcije dišnog sustava
Manje često:	anafilaktička reakcija, sindrom sličan lupusu, serumska bolest ili reakcije nalik serumskoj bolesti
Rijetko:	anafilaktički šok, vaskulitis, reakcija nalik na sarkoidozu
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Manje često:	dislipidemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	depresija, nesanica
Manje često:	amnezija, agitacija, konfuzija, somnolencija, nervoza
Rijetko:	apatija
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često:	glavobolja
Često:	vrtoglavica, omaglica, hipoestezija, parestezija
Manje često:	napadaji, neuropatija
Rijetko:	transverzalni mijelitis, demijelinizacijski poremećaji središnjeg živčanog sustava (bolest nalik multiploj sklerozi i optički neuritis), demijelinizacijski poremećaji perifernog živčanog sustava (kao što su Guillain–Barréov sindrom, kronična upalna demijelinizacijska polineuropatija i multifokalna motorička neuropatija)
Nepoznato:	cerebrovaskularni incidenti vremenski usko povezani s infuzijom
Poremećaji oka	
Često:	konjunktivitis
Manje često:	keratitis, periorbitalni edem, hordeolum
Rijetko:	endoftalmitis
Nepoznato:	prolazan gubitak vida koji se javlja tijekom ili do 2 sata nakon infuzije
Srčani poremećaji	
Često:	tahikardija, palpitacije
Manje često:	zatajenje srca (novonastalo ili pogoršanje postojećeg), aritmija, sinkopa, bradikardija
Rijetko:	cijanoza, perikardijalni izljev
Nepoznato:	ishemija miokarda/infarkt miokarda

Krvožilni poremećaji	
Često:	hipotenzija, hipertenzija, ekhimoza, navala vrućine, navale crvenila
Manje često:	periferna ishemija, tromboflebitis, hematom
Rijetko:	zatajenje cirkulacije, petehije, vazospazam
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često:	infekcija gornjih dišnih puteva, sinusitis
Često:	infekcija donjih dišnih puteva (npr. bronhitis, pneumonija), dispneja, epistaksa
Manje često:	edem pluća, bronhospazam, pleuritis, pleuralni izljev
Rijetko:	intersticijska bolest pluća (uključujući brzu progresivnu bolest, fibrozu pluća i pneumonitis)
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	bol u abdomenu, mučnina
Često:	gastrointestinalno krvarenje, proljev, dispepsija, gastroezofagealni refluks, konstipacija
Manje često:	perforacija crijeva, stenoza crijeva, divertikulitis, pankreatitis, heilitis
Poremećaji jetre i žuči	
Često:	poremećaj funkcije jetre, povišene transaminaze
Manje često:	hepatitis, hepatocelularna oštećenja, kolecistitis
Rijetko:	autoimuni hepatitis, žutica
Nepoznato:	zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često:	novonastala psorijaza ili pogoršanje postojeće uključujući pustularnu psorijazu (primarno palmarnu i plantarnu), urtikarija, osip, svrbež, hiperhidroza, suha koža, gljivični dermatitis, ekcem, alopecija
Manje često:	bulozne erupcije, seboreja, rozacea, papilomi, hiperkeratoza, poremećaj pigmentacije
Rijetko:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, furunkuloza, linearna IgA bulozna dermatoza (LABD), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), lihenoidne reakcije
Nepoznato:	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često:	artralgija, mialgija, bol u leđima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često:	infekcija mokraćnih puteva
Manje često:	Pijelonefritis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često:	vaginitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često:	reakcije vezane uz infuziju, bol
Često:	bol u prsištu, umor, vrućica, reakcije na mjestu injekcije, zimica, edem
Manje često:	otežano zacjeljivanje
Rijetko:	granulomatozna lezija
Pretrage	
Manje često:	pozitivan nalaz na autoprotutijela, porast tjelesne težine[1]
Rijetko:	odstupanje od normalne vrijednosti faktora komplementa
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Nepoznato:	post proceduralnae komplikacijae (uključujući infektivne i neinfektivne komplikacije)

* bolest COVID-19 zabilježena je uz supkutanu primjenu lijeka Remsima

** uključujući goveđu tuberkulozu (diseminiranu BCG infekciju), vidjeti dio 4.4.

[1] U 12. mjesecu kontroliranog razdoblja kliničkih ispitivanja u odraslih u svim indikacijama, medijan porasta tjelesne težine iznosio je 3,50 kg za ispitanike liječene infliksimabom u odnosu na 3,00 kg za ispitanike koji su primali placebo. Medijan porasta tjelesne težine kod liječenja upalnih bolesti crijeva iznosio je 4,14 kg za ispitanike liječene infliksimabom u odnosu na 3,00 kg za ispitanike koji su primali placebo, dok je kod reumatoloških indikacija medijan porasta tjelesne težine iznosio 3,40 kg za ispitanike liječene infliksimabom u odnosu na 3,00 kg za ispitanike koji su primali placebo.

Opis odabranih nuspojava

Sistemske reakcije na injekciju i lokalizirane reakcije na mjestu injekcije u odraslih bolesnika kojima je dana supkutana formulacija lijeka Remsima

Sigurnosni profil supkutane formulacije lijeka Remsima u kombinaciji s metotreksatom procijenjen je u fazama I/III ispitivanja s paralelnim skupinama u bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom. Populacija za ispitivanje sigurnosti primjene sastojala se od 168 bolesnika u grupi liječenoj lijekom Remsima supkutano i 175 bolesnika u grupi liječenoj lijekom Remsima intravenski. Za pojedinosti o ispitivanju, vidjeti dio 5.1.

Stopa incidencije sistemske reakcije na injekciju (npr. osip, pruritus, navala crvenila i edem) bila je 1,2 bolesnika na 100 bolesnik-godina u grupi liječenoj lijekom Remsima supkutano (od 6. tjedna) i 2,1 bolesnika na 100 bolesnik-godina u grupi koja je s liječenja lijekom Remsima intravenski prešla na lijek Remsima supkutano (od 30. tjedna). Sve sistemske reakcije na injekciju bile su blage do umjerene.

Stopa incidencije lokaliziranih reakcija na mjestu injekcije (npr. eritem na mjestu injekcije, bol, pruritus i oticanje) bio je 17,6 bolesnika na 100 bolesnik-godina u grupi liječenoj lijekom Remsima supkutano (od 6. tjedna) i 21,4 bolesnika na 100 bolesnik-godina u grupi koja je prešla na lijek Remsima supkutano (od 30. tjedna). Većina ovih reakcija bile su blage do umjerene i povukle su se spontano u roku od jednog dana bez dodatnog liječenja.

U integriranoj analizi koja je uključivala ispitivanje faze I provedeno u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću i aktivnim ulceroznim kolitisom, ispitivanje faze III provedeno u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću i ispitivanje faze III provedeno u bolesnika s aktivnim ulceroznim kolitisom, sigurnosnu populaciju činila je skupina od 631 bolesnika koja je primala lijek Remsima supkutano (297 bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću i 334 bolesnika s aktivnim ulceroznim kolitisom) i skupina od 245 bolesnika koja je primala placebo (105 bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću i 140 bolesnika s aktivnim ulceroznim kolitisom). Za detalje o ispitivanju vidjeti dio 5.1.

Stopa incidencije sistemskih reakcija na injekciju (npr. mučnina i nesvjestica) iznosila je 3,56 bolesnika na 100 bolesnik-godina u skupini koja je primala lijek Remsima supkutano.

Stopa incidencije lokaliziranih reakcija na mjestu primjene injekcije (npr. eritem, bolovi, pruritus, modrice na mjestu primjene injekcije) iznosila je 8,68 bolesnika na 100 bolesnik-godina u skupini koja je primala lijek Remsima supkutano. Većina navedenih reakcija bila je blage do umjerene težine i većinom su se same povukle u roku od nekoliko dana, bez potrebe za liječenjem.

Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je slučajeva reakcija nalik anafilaksiji, uključujući edem grkljana/ždrijela i teški bronhospazam te napadaje, koje su se povezivale s intravenskom primjenom lijeka infliksimab (vidjeti dio 4.4). Prijavljeni su slučajevi prolaznog gubitka vida koji su se javljali tijekom ili do 2 sata nakon primanja infuzije lijeka infliksimab. Prijavljeni su događaji (neki sa smrtnim ishodom) ishemije/infarkta miokarda i aritmije, od kojih su neki bili vremenski usko povezani s infuzijom infliksimaba; prijavljeni su i cerebrovaskularni incidenti vremenski usko povezani s infuzijom infliksimaba.

Reakcije kasne preosjetljivosti

U kliničkim su ispitivanjima reakcije kasne preosjetljivosti bile manje česte i javljale su se nakon što se infliksimab nije primjenjivao u razdoblju kraćem od godinu dana. U ispitivanjima psorijaze s intravenskim infliksimabom reakcije kasne preosjetljivosti događale su se u ranoj fazi liječenja. Znakovi i simptomi obuhvaćali su mialgiju i/ili artralgiju s vrućicom i/ili osipom, dok su neki bolesnici razvili pruritus, edem lica, šaka ili usana, disfagiju, urtikariju, grlobolju i glavobolju.

Nema dovoljno podataka o incidenciji reakcija kasne preosjetljivosti nakon prekida davanja infliksimaba u trajanju duljem od jedne godine, ali ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju

na povećanje rizika od kasne preosjetljivosti što je dulje razdoblje u kojemu se infliksimab ne primjenjuje (vidjeti dio 4.4).

U jednogodišnjem kliničkom ispitivanju u kojemu se ispitivalo ponovljeno davanje infuzije i.v. infliksimaba bolesnicima s Crohnovom bolešću (kliničko ispitivanje ACCENT I), incidencija reakcija nalik serumskoj bolesti iznosila je 2,4%.

Imunogenost

Intravenska formulacija

U bolesnika koji su razvili protutijela protiv infliksimaba vjerojatnost pojave reakcija vezanih uz infuziju bila je veća (približno 2 do 3 puta). Čini se da istodobna primjena imunosupresiva smanjuje učestalost reakcija vezanih uz infuziju.

U kliničkim ispitivanjima primjene jednokratnih i višekratnih doza infliksimaba od 1 do 20 mg/kg, protutijela protiv infliksimaba otkrivena su u 14% bolesnika koji su primali neku imunosupresivnu terapiju te u 24% bolesnika koji nisu primali imunosupresivnu terapiju. Protutijela protiv infliksimaba razvila su se u 8% bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su liječeni po preporučenom režimu ponavljane primjene s metotreksatom. U bolesnika s psorijatičnim artritisom koji su primali dozu od 5 mg/kg s ili bez metotreksata, protutijela su se pojavila u ukupno 15% bolesnika (protutijela su se pojavila u 4% bolesnika koji su primali metotreksat i u 26% bolesnika koji nisu početno primali metotreksat). Među bolesnicima s Crohnovom bolešću koji su primali terapiju održavanja ukupno je 3,3% bolesnika koji su primali imunosupresive i 13,3% bolesnika koji nisu primali imunosupresive razvilo protutijela protiv infliksimaba. Incidencija razvoja protutijela bila je 2-3 puta veća u bolesnika koji su povremeno liječeni. Zbog ograničenja metode negativni rezultati testa ne isključuju prisutnost protutijela protiv infliksimaba.

U nekih bolesnika koji su razvili visoki titar protutijela protiv infliksimaba bilo je dokaza smanjene djelotvornosti lijeka. Približno 28% bolesnika s psorijazom liječenih infliksimabom kao terapijom održavanja bez istodobnog liječenja imunomodulatorima razvilo je protutijela protiv infliksimaba (vidjeti dio 4.4: „Sistemske reakcije na injekciju/lokalizirane reakcije na mjestu primjene/preosjetljivost“).

Budući da su analize imunogenosti specifične za određeni test, usporedba incidencije protutijela na infliksimab iznesene u ovom dijelu s incidencijom protutijela u drugim ispitivanjima mogu navesti na krivi zaključak.

Supkutana formulacija

U bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su na terapiji održavanja dokazano je da incidencija protutijela protiv infliksimaba nakon supkutane primjene infliksimaba nije veća od infliksimaba primijenjenog intravenski, te da protutijela protiv infliksimaba nisu imala značajni utjecaj na djelotvornost (definirano kao broj bodova za aktivnosti bolesti u 28 zglobova [DAS28] i kriterijem 20 Američkog reumatološkog društva [ACR20] i sigurnosnim profilom.

U bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom na terapiji održavanja, incidencija protutijela protiv infliksimaba nije bila povišena u bolesnika koji su primali infliksimab supkutano u odnosu na bolesnike koji su primali infliksimab intravenski. U bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom postojala je korelacija između gubitka odgovora i protutijela protiv infliksimaba, ali protutijela protiv infliksimaba nisu imala značajan utjecaj na sigurnosni profil.

Infekcije

U bolesnika liječenih lijekom infliksimab opažene su tuberkuloza, bakterijske infekcije uključujući sepsu i pneumoniju, invazivne gljivične, virusne i druge oportunističke infekcije. Neke od tih infekcija

imale su smrtni ishod. Najčešće prijavljene oportunističke infekcije sa stopom smrtnosti > 5% uključuju pneumocistozu, kandidijazu, listeriozu i aspergilozu (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim su se ispitivanjima infekcije pojavile u 36% bolesnika liječenih infliksimabom, u odnosu na 25% bolesnika koji su dobivali placebo.

U kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, incidencija teških infekcija, uključujući pneumoniju, bila je veća u skupini bolesnika liječenih infliksimabom i metotreksatom nego u skupini koja je primala samo metotreksat, osobito pri dozama od 6 mg/kg ili višim (vidjeti dio 4.4).

Nakon stavljanja lijeka u promet infekcije su bile najčešća spontano prijavljena ozbiljna nuspojava. Neki su slučajevi imali smrtni ishod. Gotovo 50% prijavljenih smrtnih slučajeva bilo je povezano s infekcijom. Prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, ponekad sa smrtnim ishodom, uključujući milijarnu tuberkulozu i ekstrapulmonalnu tuberkulozu (vidjeti dio 4.4).

Zloćudne i limfoproliferativne bolesti

U kliničkim ispitivanjima s infliksimabom u kojima je liječeno 5780 bolesnika, što predstavlja ukupno 5494 bolesnik-godina, otkriveno je 5 slučajeva limfoma i 26 slučajeva zloćudnih bolesti koje nisu bili limfomi, u odnosu na niti jedan slučaj limfoma i jedan slučaj zloćudne bolesti koja nije bila limfom u 1600 bolesnika koji su primali placebo, što predstavlja ukupno 941 bolesnik-godinu.

Dugoročnim praćenjem sigurnosti u nastavku kliničkih ispitivanja infliksimaba u trajanju do 5 godina, što predstavlja ukupno 6234 bolesnik-godina (3210 bolesnika), prijavljeno je 5 slučajeva limfoma i 38 slučajeva zloćudne bolesti koja nije bila limfom.

Slučajevi zloćudnih bolesti, uključujući limfom, prijavljeni su i nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4.).

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju u bolesnika sa srednje teškim do teškim KOPB-om koji su bili aktivni ili bivši pušači, 157 odraslih bolesnika liječilo se sličnim dozama lijeka infliksimaba kakve su se primjenjivale u bolesnika s reumatoidnim artritisom i onih s Crohnovom bolešću. Devet bolesnika razvilo je zloćudnu bolest, uključujući limfom u jednom slučaju. Medijan trajanja praćenja iznosio je 0,8 godina (incidencija 5,7% [95% CI 2,65%-10,6%]). U kontrolnoj skupini od 77 bolesnika prijavljen je jedan slučaj zloćudne bolesti (medijan trajanja praćenja bio je 0,8 godina; incidencija 1,3% [95% CI 0,03%-7,0%]). Većina zloćudnih promjena razvila se na plućima, glavi i vratu.

Populacijsko retrospektivno kohortno ispitivanje pokazalo je povećanu incidenciju raka cerviksa u žena s reumatoidnim artritisom liječenih infliksimabom u usporedbi s bolesnicama koje nisu bile liječene biološkim lijekovima ili općom populacijom, uključujući i one starije od 60 godina (vidjeti dio 4.4).

Nadalje, nakon stavljanja u promet prijavljeni su slučajevi hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika liječenih lijekom infliksimab, s time da se većina slučajeva javila u bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom i to većinom u adolescenata i mlađih odraslih muškaraca (vidjeti dio 4.4).

Zatajenje srca

U kliničkom ispitivanju faze II s ciljem procjene učinka lijeka infliksimab na kongestivno zatajenje srca uočena je veća incidencija mortaliteta uslijed pogoršanja srčane funkcije u bolesnika liječenih lijekom infliksimab, osobito u onih koji su primali dozu veću od 10 mg/kg (tj. dvostruko veću od maksimalne odobrene doze). U tom je ispitivanju 150 bolesnika s kroničnim zatajenjem srca NYHA stupnja III-IV (ejekcijska frakcija lijeve klijetke ≤ 35%) liječeno s 3 infuzije lijeka infliksimab u dozi od 5 mg/kg odnosno 10 mg/kg ili je primalo placebo tijekom 6 tjedana. Nakon 38 tjedana umrlo je 9 od 101 bolesnika liječenih lijekom infliksimab (dvoje koji su primali dozu od 5 mg/kg i sedmero koji

su primali dozu od 10 mg/kg), dok je među 49 bolesnika koji su primali placebo zabilježen samo jedan smrtni slučaj.

Nakon stavljanja u promet bilo je prijava pogoršanja zatajenja srca u bolesnika s ili bez utvrđenih precipitirajućih čimbenika koji su primali infliksimab. Također su nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni slučajevi novonastalog zatajenja srca, uključujući zatajenje srca u bolesnika u kojih prethodno nije bila utvrđena kardiovaskularna bolest. Neki od tih bolesnika bili su mlađi od 50 godina.

Hepatobilijarni događaji

U kliničkim ispitivanjima opažen je blagi do umjereni porast vrijednosti ALT-a i AST-a u bolesnika koji su primali infliksimab, ali nije došlo do razvoja teškog oštećenja jetre. Opažen je povišen ALT ≥ 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) (vidjeti Tablicu 2). Povišene aminotransferaze (češće ALT nego AST) primijećene su u većem postotku u bolesnika koji su primali infliksimab nego u kontrolnim skupinama, kako pri primjeni lijeka infliksimab u monoterapiji, tako i pri primjeni u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Poremećaji vrijednosti aminotransferaza većinom su bili prolaznog karaktera, iako je u manjeg broja bolesnika povišenje koncentracije tih enzima trajalo dulje. Bolesnici s povišenim ALT-om i AST-om u pravilu nisu imali simptoma, a odstupanja bi se smanjila ili vratila na normalne vrijednosti bilo s nastavkom ili prekidom davanja lijeka infliksimab ili modifikacijom istodobno primijenjenih lijekova. Nakon stavljanja u promet, u bolesnika koji su primali infliksimab prijavljeni su slučajevi žutice i hepatitisa, koji je u nekim slučajevima imao obilježja autoimunog hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Tablica 2
Udio bolesnika s povišenom aktivnošću ALT-a u kliničkim ispitivanjima s intravenskim imfliksimabom

Indikacija	Broj bolesnika[3]		Medijan praćenja (tjedni)[4]		≥ 3 x GGN		≥ 5 x GGN	
	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab
Reumatoidni artritis[1]	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Crohnova bolest[2]	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Ulcerozni kolitis	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Ankilozantni spondilitis	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Psorijatični artritis	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Plak psorijaza	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

1 Bolesnici u placebo skupini primali su metotreksat, dok su bolesnici u infliksimab skupini primali i infliksimab i metotreksat.
2 Bolesnici u placebo skupini u dva klinička ispitivanja faze III u Crohnovoj bolesti, ACCENT I i ACCENT II, primili su inicijalnu dozu infliksimaba od 5 mg/kg na početku ispitivanja, dok su u fazi održavanja primali placebo. Bolesnici koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala placebo tijekom terapije održavanja, a kasnije prebačeni u skupinu koja je primala infliksimab, u svrhu analize ALT-a uključeni su u skupinu koja je primala infliksimab. U kliničkom ispitivanju faze IIIb u Crohnovoj bolesti, pod nazivom SONIC, bolesnici u placebo skupini primali su AZA u dozi od 2,5 mg/kg/dan kao aktivnu kontrolu uz placebo infuzije infliksimaba.
3 Broj bolesnika uključenih u analizu ALT-a.
4 Medijan praćenja temelji se na broju liječenih bolesnika.

Antinuklearna protutijela (ANA)/protutijela protiv dvolančane DNA (dsDNA)

Otprilike polovica bolesnika liječenih infliksimabom u kliničkim ispitivanjima koji su na početku ispitivanja bili negativni na ANA postali su pozitivni na ANA tijekom ispitivanja, u odnosu na

približno jednu petinu bolesnika koji su primali placebo. Protutijela protiv dvolančane DNA po prvi puta su otkrivena u oko 17% bolesnika liječenih infliksimabom, u odnosu na 0% bolesnika koji su primali placebo. Na zadnjem je pregledu 57% bolesnika liječenih infliksimabom imalo pozitivan nalaz protutijela protiv dvolančane DNA. Ipak, učestalost prijavljivanja lupusa i sindroma nalik lupusu i dalje je manje česta (vidjeti dio 4.4).

Druge posebne populacije

Starije osobe

U kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, incidencija ozbiljnih infekcija u skupini koja je liječena infliksimabom i metotreksatom bila je veća u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (11,3%) nego u onih mlađih od 65 godina (4,6%). U bolesnika koji su liječeni samo metotreksatom, incidencija ozbiljnih infekcija bila je 5,2% u bolesnika u dobi od 65 ili više godina u odnosu na 2,7% u bolesnika mlađih od 65 godina (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Primjena jednokratnih intravenskih doza do 20 mg/kg nije izazvala toksične učinke, a ponovljene doze supkutane formulacije lijeka Remsima do 240 mg nisu izazvale toksične učinke. Ne postoji specifično liječenje za predoziranje lijekom Remsima. U slučaju predoziranja, bolesnika treba liječiti simptomatski i sukladno potrebi primijeniti potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori faktora nekroze tumora alfa (TNF_α), ATK oznaka: L04AB02

Remsima je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Mehanizam djelovanja

Infliksimab je kimerično ljudsko-mišje monoklonsko protutijelo koje se vezuje s velikim afinitetom za topive i transmembranske oblike faktora nekroze tumora alfa (TNF_α), ali ne i za limfotoksin alfa (TNF_β).

Farmakodinamički učinci

Infliksimab inhibira funkcionalno djelovanje TNF_α u raznim vrstama bioloških pokusa *in vitro.* Infliksimab je spriječio bolest u transgeničnih miševa koji razvijaju poliartritis kao posljedicu konstitutivne ekspresije humanog $TNF_{\alpha\alpha}$, a kada je primijenjen nakon nastupa bolesti, omogućio je cijeljenje erodiranih zglobova. *In vivo*, infliksimab brzo stvara stabilne komplekse s humanim TNF_α, što se događa usporedno s gubitkom bioaktivnosti TNF_α.

Povišene koncentracije TNF_α pronađene su u zglobovima bolesnika s reumatoidnim artritisom i povezane su s pojačanom aktivnošću bolesti. Tijekom liječenja reumatoidnog artritisa infliksimabom

smanjili su se infiltrati upalnih stanica u područjima upale u zglobu kao i ekspresija molekula koje posreduju pri staničnoj adheziji, kemoatrakciji i razgradnji tkiva. Nakon liječenja infliksimabom, bolesnici su imali snižene koncentracije interleukina 6 (IL-6) i C-reaktivnog proteina (CRP) u serumu u odnosu na vrijednosti na početku liječenja, dok je u bolesnika s reumatoidnim artritisom i sniženom koncentracijom hemoglobina na početku liječenja došlo do povišenja koncentracije hemoglobina. U odnosu na stanice neliječenih bolesnika nije opaženo značajno smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi bolesnika koji su primali infliksimab niti njihovog proliferativnog odgovora na mitogenu stimulaciju *in vitro*. U bolesnika s psorijazom, liječenje infliksimabom dovelo je do smanjenja upale u epidermalnom sloju i normalizacije diferencijacije keratocita u psorijatičnim plakovima. U bolesnika s psorijatičnim artritisom kratkotrajno liječenje lijekom infliksimab smanjilo je broj T-stanica i krvnih žila u sinovijalnoj membrani i koži zahvaćenoj psorijazom.

Histološka analiza uzoraka kolona uzetih biopsijom prije i 4 tjedna nakon primjene infliksimaba pokazala je značajno smanjenje mjerljivog TNF_{α}. Liječenje bolesnika s Crohnovom bolešću infliksimabom također je bilo povezano sa značajnim smanjenjem CRP-a, upalnog biljega čija je koncentracija u serumu tih bolesnika često povećana. Ukupan broj perifernih bijelih krvnih stanica bio je minimalno promijenjen u bolesnika liječenih infliksimabom, iako su promjene u limfocitima, monocitima i neutrofilima odražavale pomak prema normalnim rasponima. Mononuklearne stanice u perifernoj krvi bolesnika liječenih infliksimabom pokazale su neumanjenu proliferativnu sposobnost odgovora na stimulaciju u odnosu na neliječene bolesnike. Nakon liječenja infliksimabom nisu primijećene značajne promjene u proizvodnji citokina od strane stimuliranih mononuklearnih stanica u perifernoj krvi. Analiza mononuklearnih stanica u lamini propriji, dobivenih biopsijom sluznice crijeva, pokazala je da je liječenje infliksimabom dovelo do smanjenja broja stanica koje mogu izraziti TNF_{α} i interferon γ. Dodatna histološka istraživanja pružila su dokaze da liječenje infliksimabom smanjuje infiltraciju upalnih stanica u zahvaćena područja crijeva te prisutnost upalnih biljega na tim mjestima. Endoskopska istraživanja sluznice crijeva pokazala su znakove zacjeljenja sluznice u bolesnika liječenih infliksimabom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis u odraslih bolesnika

Intravenska formulacija

Djelotvornost intravenske formulacije infliksimaba ispitivana je u dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, pivotalna klinička ispitivanja: ATTRACT i ASPIRE. U oba je ispitivanja bila dopuštena istodobna primjena ustaljenih doza folatne kiseline, peroralnih kortikosteroida (≤ 10 mg na dan) i/ili nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Primarne mjere ishoda bile su smanjenje znakova i simptoma prema kriterijima ACR-a (ACR20 za ATTRACT, granična vrijednost ACR-N za ASPIRE), sprečavanje strukturnog oštećenja zglobova te poboljšanje funkcionalne sposobnosti. Smanjenje znakova i simptoma bilo je definirano kao najmanje 20%-tno poboljšanje (ACR20) s obzirom na broj osjetljivih i otečenih zglobova te poboljšanje u 3 od sljedećih 5 kriterija: (1) općoj ocjeni ispitivača, (2) općoj ocjeni bolesnika, (3) mjerilu funkcije/ograničenja, (4) vizualnoj analognoj skali boli i (5) brzini sedimentacije eritrocita ili C-reaktivnog proteina. Za ACR-N su korišteni isti kriteriji kao i za ACR20, a rezultat je dobiven izračunavanjem najmanjeg postotka poboljšanja broja otečenih zglobova, broja osjetljivih zglobova i medijana vrijednosti preostalih pet komponenti ACR odgovora. Oštećenje strukture zgloba (erozije i sužavanje zglobnog prostora) kako na šakama tako i na stopalima mjerilo se u odnosu na početne vrijednosti prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove bodovne skale (0-440). Za mjerenje prosječne promjene fizičke funkcije bolesnika tijekom vremena u odnosu na funkciju na početku ispitivanja rabio se Upitnik za procjenu zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ; skala 0-3).

U placebom kontroliranom ispitivanju ATTRACT procjenjivan je odgovor na liječenje nakon 30., 54. i 102. tjedna u 428 bolesnika koji su imali aktivni reumatoidni artritis usprkos liječenju

metotreksatom. Približno 50% bolesnika pripadalo je funkcionalnoj klasi III. Bolesnici su primali ili placebo ili infliksimab u dozi od 3 mg/kg odnosno 10 mg/kg 0., 2. i 6. tjedna ispitivanja, a zatim svakih 4 ili 8 tjedana. Svi su bolesnici uzimali ustaljenu dozu metotreksata (medijan 15 mg na tjedan) tijekom 6 mjeseci prije uključenja u ispitivanje i trebali su nastaviti s uzimanjem istih doza tijekom čitavog ispitivanja.

Rezultati nakon 54 tjedana (ACR20, HAQ i ukupan rezultat prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove bodovne skale) prikazani su u Tablici 3. Opažen je veći stupanj kliničkog odgovora (ACR50 i ACR70) u svim skupinama bolesnika koji su primali infliksimab nakon 30 i 54 tjedana u odnosu na bolesnike koji su primali samo metotreksat.

Smanjenje brzine napredovanja strukturnog oštećenja zglobova (erozije i sužavanje zglobnog prostora) primijećeno je nakon 54 tjedana u svim skupinama bolesnika koji su primali infliksimab (Tablica 3).

Učinci opaženi nakon 54 tjedna održali su se tijekom 102 tjedna. Budući da je veći broj bolesnika prekinuo liječenje, ne može se odrediti značaj razlike u učinku infliksimaba i samog metotreksata.

Tablica 3
Učinci na ACR20, strukturna oštećenja zglobova i funkcionalnu sposobnost u 54. tjednu, ATTRACT

		infliksimab[b]				
	Kontrolna skupina[a]	3 mg/kg svakih 8 tjedana	3 mg/kg svaka 4 tjedna	10 mg/kg svakih 8 tjedana	10 mg/kg svaka 4 tjedna	ukupno infliksimab[b]
Bolesnici s odgovorom ACR20/ evaluirani bolesnici (%)	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Ukupan broj bodova[d] (van der Heijdeova modifikacija Sharpove bodovne skale)						
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost ± SD[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
Medijan (interkvartilni raspon)	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)
Bolesnici bez pogoršanja/evaluirani bolesnici (%)[c]	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
Promjena HAQ-a od početne vrijednosti[e] (evaluirani bolesnici)	87	86	85	87	81	339
Prosječna vrijednost ± SD[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 kontrolna skupina = svi su bolesnici imali aktivni reumatoidni artritis usprkos liječenju ustaljenim dozama metotreksata tijekom 6 mjeseci prije uključenja u ispitivanje i trebali su nastaviti s uzimanjem istih doza tijekom čitavog ispitivanja. Dopuštala se istodobna primjena ustaljenih doza peroralnih kortikosteroida (≤ 10 mg/dan) i/ili nesteroidnih protuupalnih lijekova, a davala se i nadomjesna terapija folatima.
b sve doze infliksimaba davale su se u kombinaciji s metotreksatom i folatima, a u nekim slučajevima i s kortikosteroidima i/ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima
c $p < 0,001$ za svaku skupinu liječenu infliksimabom u usporedbi s kontrolnom skupinom
d veće vrijednosti znače jače oštećenje zgloba
e HAQ = upitnik za procjenu zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire)*; veće vrijednosti označavaju manji stupanj onesposobljenosti.

U ispitivanju ASPIRE ocjenjivali su se odgovori na terapiju nakon 54 tjedna u 1004 bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom (medijan broja otečenih zglobova 19, a osjetljivih zglobova 31) u ranoj fazi (trajanje bolesti ≤ 3 godine, medijan 0,6 godina), koji nisu prethodno liječeni metotreksatom. Svi su bolesnici primili metotreksat (doza optimizirana na 20 mg tjedno do 8. tjedna) te ili placebo ili 3 mg/kg odnosno 6 mg/kg infliksimaba 0., 2. i 6. tjedna ispitivanja, a zatim svakih 8 tjedana. Rezultati nakon 54 tjedana prikazani su u Tablici 4.

Nakon 54 tjedana liječenja u obje skupine bolesnika koji su primali infliksimab + metotreksat došlo je do statistički značajnog poboljšanja simptoma i znakova bolesti u odnosu na bolesnike koji su primali samo metotreksat, mjereno udjelom bolesnika koji su postigli odgovor ACR20, 50 i 70.

Više od 90% bolesnika uključenih u ASPIRE imalo je barem dvije upotrebljive rendgenske snimke zglobova. Opaženo je smanjenje brzine napredovanja strukturnog oštećenja zglobova u 30. i 54. tjednu u skupinama bolesnika koji su primali infliksimab + metotreksat, u odnosu na bolesnike koji su liječeni samo metotreksatom.

Tablica 4
Učinci na ACRn, strukturna oštećenja zglobova i funkcionalnu sposobnost u 54. tjednu, ASPIRE

		Infliksimab + MTX		
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinirano
Broj randomiziranih ispitanika	282	359	363	722
Postotak poboljšanja ACR odgovora				
Prosječna vrijednost ± SD[a]	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Promjena od početnog ukupnog broja bodova prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove bodovne skale[b]				
Prosječna vrijednost ± SD[a]	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Medijan	0,43	0,00	0,00	0,00
Prosjek poboljšanja HAQ od početne vrijednosti tijekom razdoblja od 30. do 54. tjedna[c]				
Prosječna vrijednost ± SD[d]	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a $p < 0,001$ za svaku skupinu liječenu infliksimabom u odnosu na kontrolnu skupinu.
b veće vrijednosti znače jače oštećenje zgloba.
c HAQ = upitnik za procjenu zdravlja (engl.*Health Assessment Questionnaire*); veće vrijednosti označavaju manji stupanj onesposobljenosti.
d $p = 0,030$ za skupinu koja je primala dozu od 3 mg/kg i $p < 0,001$ za skupinu koja je primala dozu od 6 mg/kg u usporedbi s placebo + MTX.

Titraciju doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom podupiru podaci koji dolaze iz ispitivanja ATTRACT, ASPIRE i START. START je bilo randomizirano, multicentrično, dvostruko slijepo ispitivanje sigurnosti primjene u 3 paralelne skupine bolesnika. U skupini u kojoj su bili bolesnici koji nisu odgovorili na liječenje na odgovarajući način (skupina 2, n = 329) bilo je dozvoljeno postupno povećavati dozu s 3 mg/kg na najviše 9 mg/kg u koracima od 1,5 mg/kg. U većine bolesnika (67%) nije bila potrebna titracija doze. Među bolesnicima u kojih je bila potrebna titracija doze, klinički je odgovor postiglo njih 80%, pri čemu je u većini slučajeva (64%) trebalo samo jednom prilagođavati doze za 1,5 mg/kg.

Supkutana formulacija

Djelotvornost supkutane primjene infliksimaba u bolesnika s reumatoidnim artritisom procijenjena je u randomiziranom pivotalnom ispitivanju faze I/III u paralelnim skupinama koje se sastojalo od dva dijela: u 1. dijelu određivala se optimalna doza supkutane primjene infliksimaba, a u 2. dijelu se dokazivala neinferiornost u smislu djelotvornosti supkutane primjene infliksimaba u usporedbi s intravenskim liječenjem infliksimabom u dvostruko slijepom modelu.

U 2. dijelu ovog ispitivanja, od 357 bolesnika koji su intravenski primili dvije doze lijeka Remsima od 3 mg/kg u 0. i 2. tjednu, randomizirano je 167 bolesnika za supkutanu primjenu lijeka Remsima od 120 mg u 6. tjednu i svaka dva tjedna do 54. tjedna, dok je 176 bolesnika randomizirano za intravensku primjenu lijeka Remsima od 3 mg/kg u 6., 14. i 22. tjednu nakon čega su u 30. tjednu prebačeni na liječenje supkutanom primjenom lijeka Remsima od 120 mg svaka dva tjedna do 54. tjedna. Metotreksat se davao usporedno.

Primarna mjera ishoda u ispitivanja bila je razlika u liječenju u promjeni od početne točke DAS28 (CRP) u 22. tjednu. Procjena razlike liječenja bila je 0,27 s odgovarajućom donjom granicom dvostranog 95 %-tnog intervala pouzdanosti [CI] od 0,02 (95 % CI: 0,02, 0,52), koji je bio veći od prethodno specificirane margine neinferiornosti od -0,6, što pokazuje neinferiornost supkutane formulacije u odnosu na intravensku formulaciju lijeka Remsima.

Analiza drugih mjera ishoda djelotvornosti pokazala je da je profil djelotvornosti supkutane formulacije u odnosu na intravensku formulaciju lijeka Remsima u bolesnika s reumatoidnim artritisom općenito usporediv u smislu aktivnosti bolesti mjereno DAS28 (CRP (engl. *C-reactive protein*) i ESR (engl. *erythrocyte sedimentation rate*) i ACR odgovorom do 54. tjedna. Srednja vrijednost rezultata za DAS28 (CRP) i DAS28 (ESR) se u odnosu na početnu točku postepeno smanjila u svakoj vremenskoj točki do 54. tjedna, u svakoj ispitnoj skupini (vidjeti Tablicu 5 odnosno Tablicu 6).

Tablica 5
Srednje (SD) trenutne vrijednosti DAS28 (CRP i ESR)

	DAS28 (CRP)		DAS28 (ESR)	
Posjet	**Remsima i.v. 3 mg/kg[b] (N=174)**	**Remsima s.c. 120 mg (N=165)**	**Remsima i.v. 3 mg/kg[b] (N=174)**	**Remsima s.c. 120 mg (N=165)**
Početna točka	5,9 (0,8)	6,0 (0,8)	6,6 (0,8)	6,7 (0,8)
6. tjedan	4,1 (1,2)	4,0 (1,2)	4,8 (1,3)	4,6 (1,2)
22. tjedan	3,5 (1,2)[a]	3,3 (1,1)[a]	4,1 (1,3)	4,0 (1,1)
54. tjedan	2,9 (1,2)[b]	2,8 (1,1)	3,4 (1,3)[b]	3,4 (1,2)

a Dvostrani 95 %-tni interval pozdanosti za razliku u srednjoj vrijednosti promjene od početne točke za DAS28 (CRP) u 22. tjednu bio je znatno iznad prethodno definirane margine neinferiornosti od -0,6
b Prijelaz s Remsima i.v. na Remsima s.c. u 30. tjednu

Tablica 6
Udjeli bolesnika koji su postigli klinički odgovor na temelju ACR kriterija

	ACR20		ACR50		ACR70	
Posjet	**Remsima i.v. 3 mg/kg[a] (N=174)**	**Remsima s.c. 120 mg (N=165)**	**Remsima i.v. 3 mg/kg[a] (N=174)**	**Remsima s.c. 120 mg (N=165)**	**Remsima i.v. 3 mg/kg[a] (N=174)**	**Remsima s.c. 120 mg (N=165)**
6. tjedan	103 (59,2%)	107 (64,8%)	45 (25,9%)	47 (28,5%)	18 (10,3%)	19 (11,5%)
22. tjedan	137 (78,7%)	139 (84,2%)	90 (51,7%)	85 (51,5%)	49 (28,2%)	46 (27,9%)
54. tjedan	125 (71,8%)[a]	132 (80,0%)	101 (58,0%)[a]	108 (65,5%)	68 (39,1%)[a]	77 (46,7%)

a Prijelaz s Remsima i.v. na Remsima s.c. u 30. tjednu

Ne postoje klinička ispitivanja supkutane primjene lijeka Remsima 120 mg bez intravenskih udarnih doza infliksimaba u bolesnika s reumatoidnim artritisom. Međutim, farmakokinetički i farmakokinetički/farmakodinamički modeli i simulacije populacije predviđaju da će u bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih lijekom Remsima 120 mg bez intravenskih udarnih doza infliksimaba, izloženost infliksimabu (AUC tijekom 8 tjedana) i djelotvornost (DAS28 i ACR20 odgovor) od 6. tjedna nadalje biti usporedive s onima kod primjene lijeka Remsima 3 mg/kg intravenski u nultom, drugom i šestom tjednu, a potom svakih 8 tjedana.

Crohnova bolest u odraslih bolesnika

Intravenska formulacija

Uvodna terapija u umjerenoj do teškoj, aktivnoj Crohnovoj bolesti
Djelotvornost liječenja jednokratnom dozom intravenske formulacije infliksimaba ispitana je u 108 bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću (indeks aktivnosti Crohnove bolesti, engl. *Crohn's Disease Activity Index,* CDAI, ≥ 220 i ≤ 400) u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju odgovora na dozu. Od tih 108 bolesnika, 27 je liječeno preporučenom dozom infliksimaba od 5 mg/kg. Svi su bolesnici imali neodgovarajući odgovor na prethodno konvencionalno liječenje. Bila je dopuštena istodobna primjena konvencionalne terapije u ustaljenoj dozi, koju je nastavilo primati 92% bolesnika.

Primarnu mjeru ishoda ispitivanja činio je udio bolesnika koji su pokazali klinički odgovor, definiran kao smanjenje CDAI za ≥ 70 bodova u odnosu na početne vrijednosti nakon 4 tjedna, bez povećanja doza lijekova koji se daju u Crohnovoj bolesti ili kirurškog liječenja Crohnove bolesti. Bolesnici koji su odgovorili na liječenje nakon 4 tjedna praćeni su do 12. tjedna. Sekundarne mjere ishoda obuhvaćale su udio bolesnika u kliničkoj remisiji nakon 4 tjedna liječenja (CDAI < 150) te održanost kliničkog odgovora tijekom vremena.

Četvrtog tjedna nakon primjene jednokratne doze ispitivanog lijeka klinički su odgovor postigla 22 od 27 (81%) bolesnika liječenih infliksimabom u dozi od 5 mg/kg naspram 4 od 25 (16%) bolesnika koji su primili placebo (p < 0,001). Također, u 4. je tjednu 13 od 27 (48%) bolesnika liječenih infliksimabom postiglo kliničku remisiju bolesti (CDAI < 150), naspram jednog od 25 (4%) bolesnika koji su primili placebo. Odgovor na liječenje zabilježen je u roku od dva tjedna, a najjači je bio u 4. tjednu. Na posljednjem pregledu nakon 12 tjedana, 13 od 27 (48%) bolesnika liječenih infliksimabom i dalje je pokazivalo klinički odgovor na liječenje.

Terapija održavanja u umjerenoj do teškoj, aktivnoj Crohnovoj bolesti u odraslih bolesnika
Djelotvornost ponovljenih infuzija intravenskog infliksimaba ispitivala se u jednogodišnjem kliničkom ispitivanju (ACCENT I).
Ukupno je 573 bolesnika s umjerenom do teškom, aktivnom Crohnovom bolešću (CDAI ≥ 220 i ≤ 400) primilo jednokratnu infuziju infliksimaba u dozi od 5 mg/kg u nultom tjednu. Od 580 uključenih bolesnika 178 (30,7%) je imalo težak oblik bolesti (CDAI rezultat > 300 uz istodobno uzimanje kortikosteroida i/ili imunosupresiva), što je odgovaralo populaciji definiranoj u indikaciji (vidjeti dio 4.1). U drugom tjednu ispitivanja procijenjen je klinički odgovor u svih bolesnika koji su potom randomizirani u jednu od 3 terapijske skupine: skupinu koja je kao terapiju održavanja primala placebo, skupinu koja je primala infuziju u dozi od 5 mg/kg i skupinu koja je primala infuziju u dozi od 10 mg/kg. Bolesnici u sve 3 skupine primili su ponovne infuzije u 2. i 6. tjednu te svakih 8 tjedana nakon toga.

Klinički je odgovor do 2. tjedna nastupio u 335 (58%) od 573 randomizirana bolesnika. Ti su bolesnici klasificirani kao bolesnici s odgovorom u 2. tjednu te su uključeni u primarnu analizu (vidjeti Tablicu 7). Od bolesnika koji su klasificirani kao oni koji nisu odgovorili u 2. tjednu, njih 32% (26/81) u skupini koja je primala placebo i 42% (68/163) u skupini koja je primala infliksimab postiglo je klinički odgovor do 6. tjedna. Nakon toga se skupine nisu razlikovale s obzirom na broj bolesnika koji su imali kasni odgovor.

Dvije primarne mjere ishoda bile su udio bolesnika u kliničkoj remisiji (CDAI < 150) u 30. tjednu i vrijeme do gubitka odgovora do 54. tjedna. Nakon 6. tjedna bilo je dopušteno postupno smanjenje doze kortikosteroida.

Tablica 7
Učinci na stope odgovora i remisije, podaci iz ACCENT I (bolesnici s odgovorom u 2. tjednu)

	ACCENT I (bolesnici s odgovorom u 2. tjednu) % bolesnika		
	Terapija održavanja placebom (n = 110)	Terapija održavanja infliksimabom 5 mg/kg (n = 113) (p-vrijednost)	Terapija održavanja infliksimabom 10 mg/kg (n = 112) (p-vrijednost)
Medijan vremena do gubitka odgovora u razdoblju do 54. tjedna	19 tjedana	38 tjedana (0,002)	> 54 tjedna (< 0,001)
30. tjedan			
Klinički odgovor[a]	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klinička remisija	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remisija bez steroida	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
54. tjedan			
Klinički odgovor[a]	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klinička remisija	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Održana remisija bez steroida[b]	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a Smanjenje CDAI ≥ 25% i ≥ 70 bodova.
b CDAI < 150 i u 30. i u 54. tjednu, bez uzimanja kortikosteroida tijekom 3 mjeseca prije 54. tjedna u bolesnika koji su primali kortikosteroide na početku ispitivanja.

Počevši od 14. tjedna, bolesnike koji su odgovorili na liječenje, no u kojih se kliničko poboljšanje kasnije izgubilo, bilo je dopušteno prebaciti na dozu infliksimaba koja je bila za 5 mg/kg veća od one koju su primali nakon randomizacije. Osamdeset i devet posto (50/56) bolesnika u kojih se klinički odgovor na terapiju održavanja infliksimabom u dozi od 5 mg/kg izgubio nakon 14. tjedna reagiralo je na liječenje infliksimabom u dozi od 10 mg/kg.

U odnosu na skupinu koja je primala placebo, u skupinama koje su primale infliksimab kao terapiju održavanja opaženo je poboljšanje u mjerilima kvalitete života, smanjenje hospitalizacija zbog bolesti te smanjena primjena kortikosteroida u 30. i 54. tjednu ispitivanja.

Infliksimab sa ili bez AZA ispitivao se u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom (SONIC) u 508 odraslih bolesnika sa srednje teškom do teškom Crohnovom bolešću (CDAI ≥ 220 i ≤ 450) koji prethodno nisu primali biološke lijekove niti imunosupresive i u kojih je medijan trajanja bolesti iznosio 2,3 godine. Na početku je 27,4% bolesnika primalo sistemskekortikosteroide, 14,2% bolesnika primalo je budezonid, a 54,3% bolesnika primalo je spojeve 5-ASA. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala monoterapiju AZA, skupinu koja je primala monoterapiju infliksimabom ili u skupinu koja je primala kombiniranu terapiju infliksimab + AZA. Infliksimab je primijenjen u dozi od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu, a potom svakih 8 tjedana. AZA se davao u dozi od 2,5 mg/kg na dan.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je klinička remisija bez primjene kortikosteroida u 26. tjednu, što je značilo da bolesnik u kliničkoj remisiji (CDAI < 150) najmanje 3 tjedna nije uzimao peroralne sistemskekortikosteroide (prednizon ili slično) ni budezonid u dozi od > 6 mg/dan. Rezultati su prikazani u Tablici 8. Udio bolesnika kojima je sluznica zacijelila u 26. tjednu bio je značajno veći u skupini koja je primala infliksimab + AZA (43,9%, p < 0,001) i skupini koja je primala monoterapiju infliksimabom (30,1%, p = 0,023) nego u skupini koja je primala monoterapiju AZA (16,5%).

Tablica 8
Postotak bolesnika koji su postigli kliničku remisiju bez kortikosteroida u 26. tjednu, SONIC

	Monoterapija AZA	Monoterapija infliksimabom	Kombinirana terapija infliksimab + AZA
26. tjedan			
Svi randomizirani bolesnici	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) (p = 0,006)*	56,8% (96/169) (p < 0,001)*

* p-vrijednosti odnose se na usporedbu svake skupine koja je primala infliksimab sa skupinom koja je primala monoterapiju AZA.

Slični trendovi u postizanju kliničke remisije bez kortikosteroida opaženi jsu i u 50. tjednu. Osim toga, primijećeno je da je infliksimab poboljšao kvalitetu života mjerenu pomoću upitnika IBDQ.

Uvodna terapija u fistulirajućoj, aktivnoj Crohnovoj bolesti
Djelotvornost lijeka ispitivala se i u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju koje je uključilo 94 bolesnika s fistulirajućim oblikom Crohnove bolesti u kojih su fistule bile prisutne najmanje 3 mjeseca. Trideset i jedan od tih bolesnika liječen je intravenskom formulacijom infliksimaba u dozi od 5 mg/kg. Približno 93% bolesnika prethodno je primalo antibiotsku ili imunosupresivnu terapiju.

Bila je dopuštena istodobna primjena konvencionalnih lijekova u ustaljenoj dozi te je 83% bolesnika nastavilo primati najmanje jedan od tih lijekova. Bolesnici su primili tri doze placeba ili infliksimaba u 0., 2. i 6. tjednu. Bolesnici su praćeni tijekom sljedećih 26 tjedana. Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika koji su pokazali klinički odgovor, definiran kao ≥ 50%-tno smanjenje početnog broja fistula koje su se cijedile na lagani pritisak u najmanje dva uzastopna posjeta (u razmaku od 4 tjedna), bez povećanja doze lijekova za Crohnovu bolest ili kirurškog liječenja Crohnove bolesti.

Klinički odgovor postiglo je 68% bolesnika (21/31) liječenih infliksimabom u dozi od 5 mg/kg naspram 26% bolesnika (8/31) koji su primali placebo (p = 0,002). U skupinama liječenima infliksimabom medijan vremena do pojave kliničkog odgovora iznosio je 2 tjedna. Medijan trajanja odgovora bio je 12 tjedana. Uz to, zatvaranje svih fistula postignuto je u 55% bolesnika liječenih infliksimabom, u odnosu na 13% bolesnika koji su primali placebo (p = 0,001).

Terapija održavanja u fistulirajućoj, aktivnoj Crohnovoj bolesti
Djelotvornost ponovljenih infuzija infliksimaba u bolesnika s fistulirajućim oblikom Crohnove bolesti ispitivala se u jednogodišnjem kliničkom ispitivanju (ACCENT II). Ukupno je 306 bolesnika primilo 3 doze intravenskog infliksimaba u dozi od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu. Na početku ispitivanja 87% bolesnika imalo je perianalne fistule, 14% abdominalne fistule, a 9% rektovaginalne fistule. Medijan aktivnosti mjeren na CDAI skali iznosio je 180. U 14. je tjednu ocijenjen klinički odgovor 282 bolesnika koji su randomizirani da do 46. tjedna primaju ili placebo ili dozu od 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 tjedana.

Bolesnici s odgovorom u 14. tjednu (195/282) bili su uključeni u analizu primarne mjere ishoda, a to je bilo vrijeme od randomizacije do gubitka odgovora (vidjeti Tablicu 9). Nakon 6. tjedna bilo je dopušteno postupno smanjenje doze kortikosteroida.

Tablica 9
Učinci na stopu odgovora, podaci iz ACCENT II (bolesnici s odgovorom u 14. tjednu)

	ACCENT II (bolesnici s odgovorom u 14. tjednu)		
	Terapija održavanja placebom (n = 99)	Terapija održavanja infliksimabom (5 mg/kg) (n = 96)	p-vrijednost
Medijan vremena do gubitka odgovora u razdoblju do 54. tjedna	14 tjedana	> 40 tjedana	< 0,001
54. tjedan			
Odgovor fistula (%)[a]	23,5	46,2	0,001
Potpuni odgovor fistula (%)[b]	19,4	36,3	0,009

a Smanjenje početnog broja fistula iz kojih se cijedi sadržaj za ≥ 50% tijekom razdoblja od ≥ 4 tjedna.
b Nisu prisutne fistule iz kojih se cijedi sadržaj.

Počevši od 22. tjedna, bolesnike koji su prvobitno odgovorili na liječenje, no u kojih se klinički odgovor kasnije izgubio, bilo je dopušteno prebaciti na aktivno ponovno liječenje svakih 8 tjedana, dozom infliksimaba koja je bila za 5 mg/kg veća od one koju su primali nakon randomizacije. Među bolesnicima koji su prvo primali infliksimab u dozi od 5 mg/kg, a zatim se nakon 22. tjedna prebacili na drugu dozu zbog prestanka učinka terapije na fistule, njih je 57% (12/21) reagiralo na ponovnu primjenu infliksimaba u dozi od 10 mg/kg svakih 8 tjedana.

Nije bilo značajne razlike između placeba i infliksimaba s obzirom na udio bolesnika u kojih su fistule ostale zatvorene do kraja 54. tjedna, s obzirom na simptome kao što su proktalgija, apscesi i infekcije mokraćnih puteva, kao ni s obzirom na broj novonastalih fistula tijekom liječenja.

Terapija održavanja infliksimabom svakih 8 tjedana značajno je smanjila broj hospitalizacija i operacija vezanih uz bolest u odnosu na placebo. Osim toga, zabilježeno je smanjenje primjene kortikosteroida te poboljšanje kvalitete života.

Supkutana formulacija

Djelotvornost supkutanog infliksimaba u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću i aktivnim ulceroznim kolitisom procijenjena je u otvorenom, randomiziranom ispitivanju faze I u paralelnim skupinama, koje se sastojalo od dva dijela: 1. dijela za utvrđivanje optimalne doze supkutanog infliksimaba i 2. dijela za dokazivanje neinferiornosti u pogledu farmakokinetike (PK) supkutanog infliksimaba u odnosu na intravensko liječenje infliksimabom.

U 1. dijelu ovog ispitivanja 45 bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću uključeno je u ispitivanje kako bi primili 2 doze lijeka Remsima od 5 mg/kg intravenski u 0. i 2. tjednu, a zatim je 44 bolesnika randomizirano u četiri kohorte kako bi primali lijek Remsima od 5 mg/kg intravenski (n=13) u 6. tjednu i svakih 8 tjedana do 54. tjedna, lijek Remsima od 120 mg supkutano (n=11), lijek Remsima od 180 mg supkutano (n=12) ili lijek Remsima od 240 mg supkutano (n=8) u 6. tjednu i svaka 2 tjedna do 54. tjedna.

U 2. dijelu ovog ispitivanja od 136 bolesnika (57 bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću i 79 bolesnika s aktivnim ulceroznim kolitisom) koji su bili uključeni u ispitivanje kako bi primili 2 doze lijeka Remsima od 5 mg/kg intravenski u 0. i 2. tjednu, 66 bolesnika (28 bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću i 38 bolesnika s aktivnim ulceroznim kolitisom) randomizirano je kako bi primali lijek Remsima od 120/240 mg supkutano u 6. tjednu i svaka 2 tjedna do 54. tjedna, dok je 65 bolesnika (25 bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću i 40 bolesnika s aktivnim ulceroznim kolitisom) randomizirano kako bi primali lijek Remsima od 5 mg/kg intravenski u 6., 14. i 22. tjednu, a zatim su prešli na supkutanu formulaciju lijeka Remsima od 120/240 mg u 30. tjednu uz primjenu jednom svaka 2 tjedna do 54. tjedna. Doza supkutane formulacije lijeka Remsima od 120/240 mg utvrđena je na osnovu tjelesne težine bolesnika u 6. tjednu za bolesnike koju su primali lijek Remsima supkutano i

u 30. tjednu za bolesnike koji su prešli na supkutanu formulaciju lijeka Remsima (supkutani lijek Remsima od 120 mg za bolesnike koji imaju < 80 kg; 240 mg za bolesnike koji imaju ≥ 80 kg).

U bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću, deskriptivni rezultati djelotvornosti nakon primjene supkutane formulacije lijeka Remsima od 120 mg bili su općenito usporedivi s intravenskom formulacijom lijeka Remsima od 5 mg/kg u pogledu kliničkog odgovora (CDAI-70 odgovor definira se kao smanjenje CDAI za ≥ 70 bodova, a CDAI-100 odgovor definira se kao smanjenje od ≥ 100 bodova u odnosu na početne vrijednosti), kliničke remisije (koja se definira kao apsolutni CDAI rezultat od < 150 bodova) i endoskopskih procjena (endoskopski odgovor definira se kao smanjenje ukupnog rezultata Pojednostavljenog indeksa endoskopske aktivnosti bolesti za Crohnovu bolest (SES-CD) za ≥ 50 % u odnosu na početne vrijednosti, a endoskopska remisija definira se kao apsolutni SES-CD rezultat od ≤ 2 boda).

Djelotvornost supkutanog infliksimaba u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću procijenjena je i u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u 343 odrasla bolesnika s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću (CDAI od 220 do 450 bodova) i neodgovarajućim odgovorom na konvencionalne terapije (ispitivanje LIBERTY-CD). Dopuštala se istodobna primjena sa stabilnim dozama aminosalicilata, kortikosteroida, antibiotika i/ili imunomodulatora. Doza kortikosteroida postupno je smanjivana nakon 10. tjedna. Bolesnici koji su u 10. tjednu nakon tri intravenske infuzije infliksimaba od 5 mg/kg u 0, 2, i 6. tjednu klasificirani kao bolesnici s odgovorom CDAI-100, randomizirani su u skupine koje su od 10. do kraja 54. tjedna, svaka 2 tjedna primale injekciju supkutanog infliksimaba od 120 mg ili placeba.

Koprimarne mjere ishoda bile su klinička remisija (na temelju rezultata CDAI) i endoskopski odgovor u 54. tjednu. Klinička remisija definirana je kao apsolutni CDAI rezultat od < 150 bodova, a endoskopski odgovor definiran je kao smanjenje od 50 % u rezultatu SES-CD u odnosu na početnu vrijednost.
Ključne sekundarne mjere ishoda bile su odgovor CDAI-100 i endoskopska remisija u 54. tjednu.

U ispitivanju LIBERTY-CD, bolesnici liječeni supkutanim infliksimabom u preporučenim dozama (120 mg svaka 2 tjedna) postigli su kliničku remisiju (na temelju rezutata CDAI), endoskopski odgovor, CDAI-100 odgovor i endoskopsku remisiju češće nego bolesnici koji se dobivali placebo (tablica 10).

Tablica 10
Klinička remisija, endoskopski odgovor, CDAI-100 odgovor i endoskopska remisija u ispitivanju LIBERTY-CD

Mjera ishoda[a]	Infliksimab s.c. 120 mg (N=231)	Placebo (N=112)	Razlika u liječenju i 95% CI
Klinička remisija (na temelju CDAI) u 54. tjednu[b]	62,3%	32,1%	32,1% (20,9; 42,1)
Endoskopski odgovor u 54. tjednu[c]	51,1%	17,9%	34,6% (24,1; 43,5)
CDAI-100 odgovor u 54. tjednu[d]	65,8%	38,4%	28,9% (17,7; 39,2)
Endoskopska remisija u 54. tjednu[e]	34,6%	10,7%	24,9% (15,4; 32,8)

a Bolesnicima u kojih se odgovor izgubio između 22. i 54. tjedna bio je dopušten prijelaz na infliksimab s.c. od 240 mg i u skupini koja je primala infliksimab i u onoj koja je primala placebo. Bolesnici koji su prebačeni smatrali su se bolesnicima bez odgovora.
b Definirano kao apsolutni CDAI rezultat od < 150 bodova.
c Definirano kao smanjenje rezultata SES-CD od 50% u odnosu na početnu vrijednost.
d Definirano kao smanjenje rezultata CDAI od 100 ili više bodova u odnosu na početnu vrijednost.
e Definirano kao apsolutni rezultat SES-CD ≤ 4 i smanjenje od najmanje 2 boda u odnosu na početnu vrijednost, pri čemu podrezultat nije > 1.

U ispitivanju LIBERTY-CD, bolesnicima koji su inicijalno odgovorili, a potom izgubili odgovor bilo je dopušteno od 22. tjedna prilagoditi dozu na supkutani infliksimab od 240 mg u obje skupine; u onoj liječenoj supkutanim infliksimabom od 120 mg i onoj koja primala placebo. Gubitak odgovora definiran je kao povećanje rezultata CDAI za ≥ 100 bodova od 10. tjedna s ukupnim rezultatom CDAI ≥ 220. Među bolesnicima s odgovorom na intravenski infliksimab u 10. tjednu koji su ispunili kriterije gubitka odgovora u 22. tjednu ili kasnije, i prešli na povećanu dozu supkutanog infliksimaba od 240 mg, 21/34 bolesnika (61,8%) ponovno je postiglo odgovor CDAI-100 u 54. tjednu. Spontani povratak odgovora bez prilagodbe doze, zabilježeno je u 1/7 bolesnika u svakoj skupini (infliksimab s.c. od 120 mg i placebo). Uključujući fazu otvorenog produžetka ispitivanja LIBERTY-CD, ukupno 73 bolesnika primalo je infliksimab od 240 mg kao terapiju održavanja najmanje 44. tjedna bez relevantnih dodatnih sigurnosnih nalaza u usporedbi s dozom od 120 mg.

U ispitivanju LIBERTY-CD, procijenjen je učinak primjene imunosupresivnih lijekova (azatioprin, 6-merkaptopurin i metotreksat) na djelotvornost. Između bolesnika koji su primali i onih koji nisu primali imunosupresive, nije bilo značajne razlike u primarnim i ključnim sekundarnim mjerama ishoda djelotvornosti.

Ulcerozni kolitis u odraslih bolesnika

Intravenska formulacija

Sigurnost i djelotvornost intravenskog infliksimaba ispitivane su u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja (ACT 1 i ACT 2) u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim, aktivnim ulceroznim kolitisom (Mayo bodovi 6 do 12; endoskopski ≥ 2), koji nisu odgovorili na konvencionalno liječenje na odgovarajući način [peroralne kortikosteroide, aminosalicilate i/ili imunomodulatore (6-MP, AZA)]. Dopuštala se istodobna primjena stabilnih doza peroralnih aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatora. U oba ispitivanja bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale placebo, infliksimab u dozi od 5 mg/kg ili infliksimab u dozi od 10 mg/kg i to u 0., 2., 6., 14. i 22. tjednu, a u ispitivanju ACT 1 još i u 30., 38. i 46. tjednu. Nakon 8. tjedna bilo je dopušteno postupno smanjenje doze kortikosteroida.

Tablica 11
Učinci na klinički odgovor, kliničku remisiju i cijeljenje sluznice u 8. i 30. tjednu. Zbirni podaci iz ACT 1 i ACT 2

		Infliksimab		
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Zbirni podaci
Broj randomiziranih ispitanika	244	242	242	484
Postotak ispitanika s kliničkim odgovorom i održanim kliničkim odgovorom				
Klinički odgovor u 8. tjednu[a]	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Klinički odgovor u 30. tjednu[a]	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Održani odgovor (klinički odgovor i u 8. i u 30. tjednu)[a]	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Postotak ispitanika u kliničkoj remisiji i održanoj remisiji				
Klinička remisija u 8. tjednu[a]	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Klinička remisija u 30. tjednu[a]	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Održana remisija (u remisiji i u 8. i u 30. tjednu)[a]	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Postotak ispitanika s cijeljenjem sluznice				
Cijeljenje sluznice u 8. tjednu[a]	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Cijeljenje sluznice u 30. tjednu[a]	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

a $p < 0,001$ za svaku skupinu liječenu infliksimabom u usporedbi s placebom.

Djelotvornost lijeka infliksimab tijekom 54 tjedana ispitivala se u kliničkom ispitivanju ACT 1.

U 54 je tjedana klinički odgovor imalo 44,9% bolesnika u objema skupinama liječenima infliksimabom, u odnosu na19,8% ispitanika u skupini koja je primala placebo ($p < 0,001$). U skupinama liječenima infliksimabom (zbirni podaci) u 54. je tjednu zabilježen veći udio bolesnika u kliničkoj remisiji u odnosu na skupinu koja je primala placebo (34,6% naspram 16,5%, $p < 0,001$), kao i veći udio bolesnika u kojih je nastupilo cijeljenje sluznice (46,1% liječenih infliksimabom naspram 18,2% bolesnika koji su primali placebo, $p < 0,001$). Udio bolesnika s održanim terapijskim odgovorom i održanom remisijom u 54. tjednu bio je veći u skupinama liječenima infliksimabom (zbirni podaci) nego u skupini koja je primala placebo (37,9% naspram 14,0%, $p < 0,001$; odnosno 20,2% naspram 6,6%, $p < 0,001$).

Udio bolesnika koji su mogli prestati uzimati kortikosteroide i pritom ostati u kliničkoj remisiji bio je veći u zbirnoj skupini bolesnika liječenih infliksimabom u odnosu naskupinu koja je primala placebo, kako u 30. tjednu (22,3% naspram 7,2%, $p < 0,001$, zbirni podaci iz ispitivanja ACT 1 i ACT 2) tako i u 54. tjednu (21,0% naspram 8,9%, $p = 0,022$, podaci iz ispitivanja ACT 1).

Zbirni podaci iz ispitivanja ACT 1 i ACT 2 i njihovih nastavaka, analizirani od početka do kraja 54. tjedna, pokazali su da je pri liječenju infliksimabom smanjen broj hospitalizacija kao i kirurških zahvata vezanih uz ulcerozni kolitis. Broj hospitalizacija vezanih uz ulcerozni kolitis bio je značajno manji u skupinama koje su primale dozu infliksimaba od 5 mg/kg odnosno 10 mg/kg u odnosu na skupinu koja je primala placebo (prosječan broj hospitalizacija na 100 bolesnik-godina: 21 odnosno 19 naspram 40 u placebo skupini, $p = 0,019$, odnosno $p = 0,007$). Broj kirurških zahvata zbog ulceroznog kolitisa također je bio manji u skupinama koje su primale dozu infliksimaba od 5 mg/kg odnosno 10 mg/kg u odnosu na skupinu koja je primala placebo (prosječan broj kirurških zahvata na 100 bolesnik-godina: 22 odnosno 19 naspram 34; $p = 0,145$ odnosno $p = 0,022$).

Podaci o udjelu ispitanika koji su bili podvrgnuti kolektomiji u bilo kojem trenutku unutar 54 tjedna od prve infuzije ispitivanog lijeka prikupljeni su i objedinjeni iz ispitivanja ACT 1 i ACT 2 i njihovih nastavaka. Kolektomiji je podvrgnut manji broj bolesnika koji su primali infliksimab u dozama od 5 mg/kg (28/242 ili 11, 6% [N.S.]) i 10 mg/kg (18/242 ili 7,4% [p = 0, 011]) nego onih koji su primali placebo (36/244; 14,8%).

Smanjena incidencija kolektomije ispitivana je i u drugom randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju (C0168Y06) u hospitaliziranih bolesnika (n = 45) s umjerenim do teškim, aktivnim ulceroznim kolitisom koji nisu odgovorili na intravensko liječenje kortikosteroidima i koji su stoga imali veći rizik za kolektomiju. Zabilježeno je značajno manje kolektomija tijekom 3 mjeseca od infuzije ispitivanog lijeka u bolesnika koji su primili jednu dozu infliksimaba od 5 mg/kg u odnosu na bolesnike koji su primili placebo (29,2% naspram 66,7%, $p = 0,017$).

U ispitivanjima ACT 1 i ACT 2 infliksimab je doveo do poboljšanja kvalitete života, što je potvrđeno statistički značajnim poboljšanjem mjerila specifičnog za bolest (IBDQ) kao i poboljšanjem rezultata generičkog kratkog upitnika SF-36, s 36 pitanja.

Supkutana formulacija

Djelotvornost supkutanog infliksimaba u bolesnika s aktivnim ulceroznim kolitisom procijenjena je u 2. dijelu otvorenog, randomiziranog ispitivanja faze I s paralelnim skupinama. Za detalje ispitivanja vidjeti dio 5.1 o Crohnovoj bolesti, supkutanoj formulaciji.

U bolesnika s aktivnim ulceroznim kolitisom, opisni rezultati djelotvornosti nakon primjene supkutane formulacije lijeka Remsima od 120 mg bili su općenito usporedivi s intravenskom formulacijom lijeka Remsima od 5 mg/kg u pogledu kliničkog odgovora (koji se definira kao smanjenje ukupnog Mayo rezultata od najmanje 3 boda i najmanje 30 % u odnosu na početne vrijednosti ili smanjenje djelomičnog Mayo rezultata od najmanje 2 boda u odnosu na početne vrijednosti, uz popratno smanjenje podrezultata za rektalno krvarenje od najmanje 1 bod u odnosu na početne vrijednosti ili apsolutni podrezultat za rektalno krvarenje od 0 ili 1), kliničke remisije (koja se definira kao ukupni Mayo rezultat od ≤ 2 boda pri čemu nijedan pojedinačni podrezultat ne prelazi 1 bod ili kao djelomični

Mayo rezultat od ≤ 1 bod) i zacjeljenja sluznice (koje se definira kao apsolutni endoskopski podrezultat od 0 ili 1 na Mayo sustavu bodovanja).

Ankilozantni spondilitis u odraslih bolesnika

Intravenska formulacija

Djelotvornost i sigurnost intravenske formulacije infliksimaba ocjenjivale su se u dva multicentrična, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom (rezultat ≥ 4 prema Bath indeksu aktivnosti ankilozantnog spondilitisa [engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index,* BASDAI] i ≥ 4 na skali od 1-10 za bol u kralježnici).

U prvom ispitivanju (P01522), u kojemu je dvostruko slijepa faza trajala 3 mjeseca, 70 bolesnika primilo je ili dozu od 5 mg/kg infliksimaba ili placebo u 0., 2. i 6. tjednu (35 bolesnika u svakoj skupini). Bolesnici koji su primali placebo počeli su u 12. tjednu umjesto placeba primati infliksimab u dozi od 5 mg/kg svakih 6 tjedana tijekom ukupno 54 tjedna. Nakon prve godine ispitivanja, 53 bolesnika nastavilo je sudjelovati u otvorenoj fazi ispitivanja do 102. tjedna.

U drugom kliničkom ispitivanju (ASSERT), 279 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala placebo (skupina 1, n = 78) ili u skupinu koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg (skupina 2, n = 201) u 0., 2. i 6. tjednu, a zatim svakih 6 tjedana do ukupno 24 tjedna. Nakon toga su svi ispitanici nastavili primati infliksimab svakih 6 tjedana do ukupno 96. tjedna. Skupina 1 primala je dozu od 5 mg/kg infliksimaba. U skupini 2, nakon infuzije u 36. tjednu, bolesnici koji su imali BASDAI ≥ 3 na dva uzastopna pregleda primali su dozu od 7,5 mg/kg infliksimaba svakih 6 tjedana do 96. tjedna.

U ispitivanju ASSERT, poboljšanje znakova i simptoma opaženo je već u 2. tjednu. U 24. tjednu, klinički odgovor ASAS 20 imalo je 15 od 78 (19%) bolesnika u skupini koja je primala placebo i 123 od 201 (61%) bolesnika u skupini koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg ($p < 0,001$). U skupini 2 je 95 ispitanika nastavilo primati infliksimab u dozi od 5 mg/kg svakih 6 tjedana. U 102. tjednu infliksimab je i dalje primalo 80 ispitanika, od kojih je 71 (89%) imalo klinički odgovor ASAS 20.

I u ispitivanju P01522, poboljšanje znakova i simptoma bolesti opaženo je već u 2. tjednu. U 12. tjednu, klinički odgovor BASDAI 50 imalo je 3 od 35 (9%) bolesnika u skupini koja je primala placebo i 20 od 35 (57%) bolesnika u skupini koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg ($p < 0,01$). Pedeset i tri ispitanika nastavila su primati infliksimab u dozi od 5 mg/kg svakih 6 tjedana. U 102. tjednu infliksimab je i dalje primalo 49 ispitanika, od kojih je 30 (61%) imalo klinički odgovor BASDAI 50.

U oba su se ispitivanja značajno poboljšale funkcionalna sposobnost i kvaliteta života mjerene pomoću upitnika BASFI, kao i rezultat na fizičkoj komponenti upitnika SF-36.

Psorijatični artritis u odraslih bolesnika

Intravenska formulacija

Djelotvornost i sigurnost primjene intravenske formulacije infliksimaba ispitivane su u dva multicentrična, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom.

U prvom kliničkom ispitivanju (IMPACT) ispitivane su djelotvornost i sigurnost primjene infliksimaba u 104 bolesnika s aktivnim poliartikularnim psorijatičnim artritisom. Tijekom 16 tjedana dvostruko slijepe faze ispitivanja, bolesnici su primali ili infliksimab u dozi od 5 mg/kg ili placebo u 0., 2., 6. i 14. tjednu (52 bolesnika u svakoj skupini). Od 16. tjedna nadalje bolesnici koji su primali placebo počeli su dobivati infliksimab, tako da su do kraja 46. tjedna svi bolesnici dobivali dozu od 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 tjedana. Nakon prve godine ispitivanja, 78 bolesnika nastavilo je sudjelovati u otvorenoj fazi ispitivanja do 98. tjedna.

U drugom ispitivanju (IMPACT 2), djelotvornost i sigurnost primjene infliksimaba ispitivane su u 200 bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom (≥ 5 otečenih zglobova i ≥ 5 bolnih zglobova). Četrdeset i šest posto bolesnika nastavilo je primati ustaljene doze metotreksata (≤ 25 mg na tjedan). Tijekom 24 tjedana dvostruko slijepe faze ispitivanja, bolesnici su primali ili infliksimab u dozi od 5 mg/kg ili placebo u 0., 2., 6., 14. i 22. tjednu (100 bolesnika u svakoj skupini). U 16. je tjednu 47 bolesnika koji su primali placebo i u odnosu na početno stanje imali < 10% poboljšanja s obzirom na broj otečenih i bolnih zglobova prebačeno na uvodnu terapiju infliksimabom (rani bijeg). U 24. tjednu u svih se bolesnika liječenih placebom počeo primjenjivati uvodni režim liječenja infliksimabom. Svi su bolesnici nastavili primati lijek do 46. tjedna.

Najvažniji rezultati za djelotvornost u ispitivanjima IMPACT i IMPACT 2 prikazani su u tablici 12::

Tablica 12
Učinci na ACR i PASI u ispitivanjima IMPACT i IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (16. tjedan)	Infliksimab (16. tjedan)	Infliksimab (98. tjedan)	Placebo (24. tjedan)	Infliksimab (24. tjedan)	Infliksimab (54. tjedan)
Randomizirani bolesnici	52	52	N/P[a]	100	100	100
ACR odgovor (% bolesnika)						
N	52	52	78	100	100	100
Odgovor ACR 20*	5 (10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
Odgovor ACR 50*	0 (0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41 (41%)	33 (33%)
Odgovor ACR 70*	0 (0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI odgovor (% bolesnika)[b]						
N				87	83	82
Odgovor PASI 75**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

* ITT-analiza, analiza svih bolesnika koje se namjeravalo liječiti; ispitanici za koje su nedostajali podaci bili uključeni kao oni u kojih nije nastupio odgovor.
a Podaci za 98. tjedan ispitivanja IMPACT uključuju i bolesnike koji su prebačeni sa liječenja placebom i one koji su primali infliksimab i ušli u fazu otvorenog ispitivanja.
b Na temelju broja bolesnika s početnim PASI > 2,5 u ispitivanju IMPACT i bolesnika s početnom zahvaćenošću kože psorijazom > 3% BSA u ispitivanju IMPACT 2.
** Odgovor PASI 75 u ispitivanju IMPACT nije uključen zbog malog N; $p < 0,001$ za infliksimab u usporedbi s placebom u 24. tjednu ispitivanja IMPACT 2.

U ispitivanjima IMPACT i IMPACT 2 klinički su odgovor primijećen već u 2. tjednu i održali su se do 98. tjedna u ispitivanju IMPACT odnosno do 54. tjedna u ispitivanju IMPACT 2. Djelotvornost je potvrđena s ili bez istodobne primjene metotreksata. U bolesnika liječenih infliksimabom primijećene su smanjene vrijednosti parametara periferne aktivnosti karakterističnih za psorijatični artritis (kao što je broj otečenih zglobova, broj bolnih/osjetljivih zglobova, daktilitis i prisutnost entezopatije).

U ispitivanju IMPACT 2 praćene su radiografske promjene zglobova. Radiološke snimke šaka i stopala načinjene su na početku ispitivanja te u 24. i 54. tjednu. Sudeći prema promjeni u ukupnom rezultatu po van der Heijdeu modificiranoj Sharpovoj bodovnoj skali u odnosu na početno stanje (prosječan rezultat ± SD bio je 0,82 ± 2,62 u skupini koja je primala placebo, dok je u skupini koja je primala infliksimab iznosio -0,70 ± 2,53; $p < 0,001$), liječenje infliksimabom je u odnosu na placebo smanjilo brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova, što je bila primarna mjera ishoda u 24. tjednu. U skupini koja je primala infliksimab, prosječna promjena ukupnog rezultata po van der Heijdeu modificiranoj Sharpovoj bodovnoj skali ostala je ispod 0 u 54. tjednu.

U bolesnika liječenih infliksimabom bilo je vidljivo značajno poboljšanje u funkcionalnoj sposobnosti koja se procjenjivala HAQ-om. Dokazano je i značajno poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem, mjereno ukupnim zbrojem rezultata fizičkih i mentalnih parametara u upitniku SF-36 u ispitivanju IMPACT 2.

Psorijaza u odraslih bolesnika

Intravenska formulacija

Djelotvornost intravenske formulacije infliksimaba ispitivana je u dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, ispitivanja: SPIRIT i EXPRESS. U oba su ispitivanja bolesnici imali plak psorijazu (zahvaćenost površine tijela, engl. *Body Surface Area* [BSA] ≥ 10% i indeks proširenosti i težine psorijaze, engl. *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI] ≥ 12). Primarna mjera ishoda u oba ispitivanja bio je postotak bolesnika u kojih se postiglo poboljšanje vrijednosti PASI za ≥ 75% u 10. tjednu u odnosu na početno stanje.

U ispitivanju SPIRIT ocjenjivala se djelotvornost uvodne terapije infliksimabom u 249 bolesnika s plak psorijazom koji su prethodno bili liječeni PUVA ili sistemskomterapijom. Bolesnici su primili infuzije infliksimaba u dozi od 3 mg/kg odnosno 5 mg/kg ili placeba u 0., 2. i 6. tjednu. Bolesnici koji su prema općoj procjeni liječnika (engl. *Physician Global Assessment*, PGA) imali ≥ 3 boda, zadovoljili su kriterije da još jednom prime istu infuziju u 26. tjednu.

U ispitivanju SPIRIT, udio bolesnika koji su postigli PASI 75 u 10. tjednu bio je 71,7% u skupini koja je primala infliksimab u dozi od 3 mg/kg, 87,9% u skupini koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg te 5,9% u skupini koja je primala placebo ($p < 0,001$). Do 26. tjedna, dvadeset tjedana nakon posljednje doze uvodne terapije, odgovor PASI 75 imalo je 30% bolesnika koji su primali dozu od 5 mg/kg i 13,8% bolesnika koji su primali dozu od 3 mg/kg. Između 6. i 26. tjedna simptomi psorijaze postupno su se vratili, uz medijan od > 20 tjedana do povratka bolesti. Nije opisan niti jedan slučaj pogoršanja.

U ispitivanju EXPRESS ocjenjivala se djelotvornost uvodne terapije i terapije održavanja infliksimabom u 378 bolesnika s plak psorijazom. Bolesnici su primili infuziju infliksimaba u dozi od 5 mg/kg ili placeba u 0., 2. i 6. tjednu, nakon čega je slijedila terapija održavanja svakih 8 tjedana koja je trajala do 22. tjedna u placebo skupini, odnosno do 46. tjedna u skupini koja je primala infliksimab. U 24. tjednu skupina koja je primala placebo prebačena je na uvodnu terapiju infliksimaba (5 mg/kg), a zatim na terapiju održavanja infliksimabom (5 mg/kg). Psorijaza noktiju procijenjena je pomoću indeksa težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index,* NAPSI). Prethodno je PUVA terapiju, metotreksat, ciklosporin ili acitretin primalo 71,4% bolesnika, s tim da bolest nije u svih bila rezistentna na takvo liječenje. Najvažniji rezultati prikazani su u tablici 13. U ispitanika liječenih infliksimabom, značajan odgovor PASI 50 bio je vidljiv pri prvom posjetu liječniku (2. tjedan), a odgovor PASI 75 pri drugom posjetu (6. tjedan). Djelotvornost u podskupini bolesnika koji su prethodno liječeni sistemskomterapijom bila je slična onoj u čitavom uzorku ispitanika.

Tablica 13
Sažeti prikaz PASI odgovora, PGA odgovora i postotka bolesnika bez psorijatičnih promjena na noktima u 10., 24. i 50. tjednu, EXPRESS

	Placebo → infliksimab 5 mg/kg (u 24. tjednu)	infliksimab 5 mg/kg
10. tjedan		
N	77	301
Poboljšanje ≥ 90%	1 (1,3%)	172 (57,1%)[a]
Poboljšanje ≥ 75%	2 (2,6%)	242 (80,4%)[a]
Poboljšanje ≥ 50%	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA čist (0) ili minimalan (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%)[ab]
PGA čist (0), minimalan (1) ili blag (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%)[ab]
24. tjedan		
N	77	276
Poboljšanje ≥ 90%	1 (1,3%)	161 (58,3%)[a]
Poboljšanje ≥ 75%	3 (3,9%)	227 (82,2%)[a]
Poboljšanje ≥ 50%	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA čist (0) ili minimalan (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%)[a]
PGA čist (0), minimalan (1) ili blag (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%)[a]
50. tjedan		
N	68	281
Poboljšanje ≥ 90%	34 (50,0%)	127 (45,2%)
Poboljšanje ≥ 75%	52 (76,5%)	170 (60,5%)
Poboljšanje ≥ 50%	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA čist (0) ili minimalan (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA čist (0), minimalan (1) ili blag (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Svi nokti bez psorijatičnih promjena[c]		
10. tjedan	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
24. tjedan	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%)[a]
50. tjedan	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

a $p < 0,001$ za svaku skupinu liječenu infliksimabom u odnosu na kontrolnu skupinu.
b $n = 292$.
c Analiza je temeljena na bolesnicima s psorijazom noktiju na početku ispitivanja (81,8% bolesnika). Prosječni početni NAPSI rezultati iznosili su 4,6 u skupini liječenoj infliksimabom i 4,3 u placebo skupini.

Značajno poboljšanje u odnosu na početno stanje pokazalo se i u upitniku DLQI ($p < 0,001$) i u rezultatima na fizičkoj i mentalnoj komponenti upitnika SF-36 ($p < 0,001$ za svaku uspoređenu komponentu).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži infliksimab u svim podskupinama pedijatrijske populacije u reumatoidnom artritisu, juvenilnom idiopatskom artritisu, psorijatičnom artritisu, ankilozantnom spondilitisu, psorijazi i Crohnovoj bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Jednokratne supkutane injekcije od 120, 180 i 240 mg infliksimaba rezultirale su približno dozi proporcionalnim povećanjima maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) i površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC). Prividni volumen distribucije tijekom završne faze (srednja vrijednost od 7,3 do 8,8 litara) nije ovisio o veličini primijenjene doze.

Nakon jedne doze od 120, 180 i 240 mg supkutanog infliksimaba primjenjenog zdravim ispitanicima, srednje C_{max} vrijednosti bile su 10,0, 15,1 i 23,1 µg/ml, i kod svih doza infliksimab se mogao detektirati u serumu najmanje 12 tjedana nakon toga.

Bioraspoloživost supkutanog inflksimaba procijenjena u PK modelu populacije bila je 62 % (95 % CI: 60 % – 64 %).

Nakon supkutano primjenjenog infliksimaba od 120 mg svaka 2 tjedna (od 6. tjedna nakon dvije doze intravenskog infliksimaba u 0. i 2. tjednu) bolesnicima s aktivnim reumatoidnim artritisom koji su usporedno liječeni s MTX-om, srednja (CV%) C_{trough} razina u 22. tjednu (stanju dinamičke ravnoteže) bila je 12,8 µg/ml (80,1 %).

Nakon supkutano primjenjenog infliksimaba od 120 mg svaka 2 tjedna (od 6. tjedna nakon dvije doze intravenskog infliksimaba u 0. i 2. tjednu) bolesnicima s aktivnom Crohnovom bolešću i aktivnim ulceroznim kolitisom, srednja (CV%) C_{trough} razina u 22. tjednu (stanju dinamičke ravnoteže) bila je 20,1 µg/ml (48,9 %).

Na osnovu PK rezultata iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom, aktivnom Crohnovom bolešću i aktivnim ulceroznim kolitisom te modeliranja populacijske PK, razine vrijednosti C_{trough} u stanju dinamičke ravnoteže bile bi više nakon primjene supkutane formulacije infliksimaba od 120 mg primjenjivane svaka 2 tjedna u odnosu na intravensku formulaciju infliksimaba od 5 mg/kg primjenjivanu svakih 8 tjedana.

Za režime s udarnim supkutanim doziranjem u bolesnika s reumatoidnim artritisom, predviđeni medijan vrijednosti AUC-a bio je 17 400 µg·h/ml od 0. do 6. tjedna, što je bilo približno 1,8 puta niže od predviđenog medijana vrijednosti AUC-a za režim doziranja s udarnim intravenskim dozama infliksimaba (32 100 µg·h/ml). S druge strane, predviđeni medijani vrijednosti AUC-a od 6. do 14. tjedna bili su usporedivi između ta dva režima doziranja sa supkutanim udarnim doziranjem i intravenskim udarnim doziranjem (19 600 odnosno 18 100 µg·h/ml).

Eliminacija

Putevi eliminacije infliksimaba nisu opisani. U mokraći nije pronađen nepromijenjeni infliksimab. U bolesnika s reumatoidnim artritisom nisu opažene veće razlike u klirensu i volumenu distribucije s obzirom na dob i tjelesnu težinu.

U ispitivanjima na zdravim ispitanicima srednja vrijednost (± SD) prividnog klirensa lijeka Remsima od 120 mg primijenjenog supkutano bila je 19,3 ± 6,9 ml/sat.

U bolesnika s reumatoidnim artritisom, srednja vrijednost (± SD) prividnog klirensa lijeka Remsima od 120 mg primijenjenog supkutano u stanju dinamičke ravnoteže bila je 18,8 ± 8,3 ml/sat. U bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću i aktivnim ulceroznim kolitisom, srednja vrijednost (± SD) prividnog klirensa lijeka Remsima od 120 mg primijenjenog supkutano u stanju dinamičke ravnoteže bila je 16,1 ± 6,9 ml/sat.

Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka kretala se u rasponu od 11,3 do 13,7 dana za 120, 180 i 240 mg infliksimaba primijenjenog supkutano u zdravih ispitanika.

Posebne populacije

Starije osobe

Farmakokinetika infliksimaba injektiranog supkutano u starijih bolesnika nije ispitivana.

Pedijatrijska populacija

Supkutana primjena lijeka Remsima ne preporučuje se za pedijatrijsku primjenu i nema dostupnih podataka o supkutanoj primjeni lijeka Remsima u pedijatrijskih bolesnika.

Poremećaji bubrega i jetre

Ispitivanja infliksimaba na bolesnicima s bolestima bubrega ili jetre nisu provedena.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Infliksimab pokazuje križnu reakciju samo s TNFα ljudi i čimpanza, ali ne i drugih vrsta, stoga su konvencionalni neklinički podaci o sigurnosti primjene lijeka ograničeni. U istraživanju razvojne toksičnosti provedenom na miševima pomoću analognog protutijela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost mišjeg TNFα, nije bilo znakova toksičnosti za majku, embriotoksičnosti ni teratogenosti. U istraživanju utjecaja na plodnost i opću reproduktivnu sposobnost, broj skotnih ženki miševa smanjio se nakon primjene istog analognog protutijela. Nije poznato je li ovaj učinak bio posljedica djelovanja na mužjake i/ili ženke. U šestomjesečnom istraživanju toksičnosti ponovljenih doza na miševima pomoću istog analognog protutijela na mišji TNFα, u nekih su mužjaka miševa uočeni kristalični depoziti na kapsuli leće. Nisu provedeni specifični oftalmološki pregledi u bolesnika kako bi se ispitala značajnost tog nalaza za ljude.

Nisu provedena dugotrajna istraživanja radi procjene kancerogenog potencijala infliksimaba. Istraživanja na miševima s deficijencijom TNFα nisu pokazala povećanu pojavu tumora nakon izloženosti poznatim tumorskim inicijatorima i/ili promotorima.

Supkutana primjena lijeka Remsima na novozelandskim bijelim kunićima bila je dobro tolerirana pri koncentracijama koje se sada primjenjuju kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

acetatna kiselina
natrijev acetat trihidrat
sorbitol (E420)
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati. Napunjenu štrcaljku/napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj se lijek može čuvati na temperaturi do najviše 25°C tijekom razdoblja od najviše 28 dana. Lijek se mora baciti ako se ne iskoristi u roku od 28 dana.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Remsima 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Remsima 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (staklo tip I) za jednokratnu primjenu s čepom klipa (elastomer presvučen flurotekom) i iglom s čvrstim štitnikom igle.

Veličine pakiranja:
- 1 napunjena štrcaljka (1 ml sterilne otopine) s 2 jastučića natopljena alkoholom.
- 2 napunjene štrcaljke (1 ml sterilne otopine) s 2 jastučića natopljena alkoholom.
- 4 napunjene štrcaljke (1 ml sterilne otopine) s 4 jastučića natopljena alkoholom.
- 6 napunjene štrcaljke (1 ml sterilne otopine) s 6 jastučića natopljena alkoholom.

Remsima 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki s automatskim štitnikom igle
Remsima 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu primjenu s automatskim štitnikom igle. Štrcaljka je od stakla tipa I s čepom klipa (elastomer presvučen flurotekom) i iglom s čvrstim štitnikom igle.

Veličine pakiranja:
- 1 napunjena štrcaljka s automatskim štitnikom igle (1 ml sterilne otopine) s 2 jastučića natopljena alkoholom.
- 2 napunjene štrcaljke s automatskim štitnikom igle (1 ml sterilne otopine) s 2 jastučića natopljena alkoholom.
- 4 napunjene štrcaljke s automatskim štitnikom igle (1 ml sterilne otopine) s 4 jastučića natopljena alkoholom.
- 6 napunjene štrcaljke s automatskim štitnikom igle (1 ml sterilne otopine) s 6 jastučića natopljena alkoholom.

Remsima 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Remsima 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgaliciza jednokratnu primjenu. Unutar bizgalice se nalazi štrcaljka od stakla tipa I s čepom klipa (elastomer presvučen flurotekom) i iglom s čvrstim štitnikom igle.

Veličine pakiranja:
- 1 napunjena brizgalica (1 ml sterilne otopine) s 2 jastučića natopljena alkoholom.
- 2 napunjene brizgalice (1 ml sterilne otopine) s 2 jastučića natopljena alkoholom.
- 4 napunjene brizgalice (1 ml sterilne otopine) s 4 jastučića natopljena alkoholom.
- 6 napunjene brizgalice (1 ml sterilne otopine) s 6 jastučića natopljena alkoholom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Remsima je bistra do opalescentna, bezbojna do svijetlosmeđa otopina. Ne smije se primjenjivati ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili sadrži vidljive strane čestice.

Nakon uporabe odložite štrcaljku / štrcaljku s automatskim štitnikom igle / brizgalicu u spremnik otporan na probijanje i zbrinite sukladno nacionalnim propisima. Nemojte reciklirati uređaj za injektiranje. Uvijek čuvajte lijek izvan pogleda i dohvata djece.

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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
EU/1/13/853/015
EU/1/13/853/016
EU/1/13/853/017

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:22. studenoga 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

Remsima 40 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Remsima 100 mg koncentrat za otopinu za infuziju
Jedan ml sadrži 40 mg infliksimaba*.
Jedna bočica sadrži 100 mg infliksimaba*.

Remsima 350 mg koncentrat za otopinu za infuziju
Jedan ml sadrži 40 mg infliksimaba*.
Jedna bočica sadrži 350 mg infliksimaba*.

* Infliksimab je kimerično ljudsko-mišje monoklonsko protutijelo IgG1 proizvedeno u mišjim hibridoma stanicama tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 45 mg sorbitola (E420) i 0,5 mg polisorbata 80 (E433) u jednom ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (Sterilni koncentrat).

Bistra do opalescentna otopina, bezbojna do blijedosmeđa tekućina pH vrijednosti 5,0 ± 0,2 i osmolalnosti 276 – 346 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Remsima je u kombinaciji s metotreksatom indicirana za smanjivanje znakova i simptoma te poboljšavanje fizičkih funkcija u:
- odraslih bolesnika s aktivnom bolešću čiji odgovor na antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD), uključujući metotreksat, nije odgovarajući.
- odraslih bolesnika s teškom, aktivnom i progresivnom bolešću, koji se prethodno nisu liječili metotreksatom ili drugim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti.

U tim je populacijama bolesnika rendgenskim snimkama dokazano smanjenje brzine progresije oštećenja zglobova (vidjeti dio 5.1).

Crohnova bolest u odraslih bolesnika

Remsima je indicirana za:
- liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u odraslih bolesnika koji nisu odgovorili na punu i odgovarajuću terapiju nekim kortikosteroidom i/ili imunosupresivom, odnosno u onih koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije.

- liječenje fistulirajuće, aktivne Crohnove bolesti u odraslih bolesnika koji nisu odgovorili na punu i odgovarajuću konvencionalnu terapiju (uključujući antibiotike, drenažu i imunosupresijsku terapiju).

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika

Remsima je indicirana za liječenje teške, aktivne Crohnove bolesti u djece i adolescenata u dobi između 6 i 17 godina, koji nisu odgovorili na konvencionalnu terapiju uključujući kortikosteroid, imunomodulator i primarnu nutritivnu terapiju te onih koji ne podnose takve vrste terapija ili su im one kontraindicirane. Infliksimab je ispitivan samo u kombinaciji s konvencionalnom imunosupresivnom terapijom.

Ulcerozni kolitis

Remsima je indicirana za liječenje umjerenog do teškog, aktivnog ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika koji nisu na odgovarajući način odgovorili na konvencionalnu terapiju uključujući kortikosteroide i 6-merkaptopurin (6-MP) ili azatioprin (AZA), odnosno koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije.

Ulcerozni kolitis u pedijatrijskih bolesnika

Remsima je indicirana za liječenje teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa u djece i adolescenata u dobi između 6 i 17 godina koji nisu na odgovarajući način odgovorili na konvencionalnu terapiju uključujući kortikosteroide i 6-MP ili AZA, odnosno u onih koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije.

Ankilozantni spondilitis

Remsima je indicirana za liječenje teškog, aktivnog ankilozantnog spondilitisa u odraslih bolesnika koji nisu na odgovarajući način odgovorili na konvencionalnu terapiju.

Psorijatični artritis

Remsima je indicirana za liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika u kojih odgovor na prethodno liječenje antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti nije bio odgovarajući.

Lijek Remsima treba primjenjivati:
- u kombinaciji s metotreksatom
- ili kao jedinu terapiju u bolesnika koji ne podnose metotreksat ili im je metotreksat kontraindiciran.

Ispitivanja su pokazala da infliksimab poboljšava funkcionalnu sposobnost u bolesnika s psorijatičnim artritisom te smanjuje brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova, što je ocijenjeno temeljem rendgenskih snimaka u bolesnika s poliartikularnim simetričnim podtipovima bolesti (vidjeti dio 5.1).

Psorijaza

Remsima je indicirana za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u odraslih bolesnika u kojih je druga sistemska terapija, uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen ultraljubičastu A terapiju PUVA(psoralen i UVA zračenje), nedjelotvorna, kontraindicirana ili je bolesnici ne podnose (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Remsima uvodi se i provodi pod nadzorom liječnika specijalista s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju reumatoidnog artritisa, upalnih bolesti crijeva, ankilozantnog spondilitisa, psorijatičnog artritisa ili psorijaze. Remsima se primjenjuje intravenski. Infuziju lijeka Remsima

moraju davati osposobljeni zdravstveni radnici koji su obučeni prepoznati bilo koji problem u vezi s infuzijom. Bolesnici koji se liječe lijekom Remsima moraju dobiti uputu o lijeku i karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Tijekom liječenja lijekom Remsima treba optimalno prilagoditi istodobnu terapiju drugim lijekovima, primjerice kortikosteroidima i imunosupresivima.

Važno je provjeriti navode na pakiranju lijeka kako bi se osiguralo da se bolesniku daje prava formulacija (intravenska ili supkutana) kao što mu je propisano. Supkutana formulacija lijeka Remsima nije namijenjena za intravensku primjenu i smije se davati samo putem supkutane injekcije.

Doziranje

Odrasli (≥ 18 godina)

Reumatoidni artritis
Daje se doza od 3 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 3 mg/kg u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga.

Remsima se mora davati istodobno s metotreksatom.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže u roku od 12 tjedana liječenja. Ako nakon tog razdoblja odgovor bolesnika na terapiju više nije odgovarajući ili se odgovor izgubi, može se razmotriti postupno povećavanje doze za približno 1,5 mg/kg do najviše doze od 7,5 mg/kg svakih 8 tjedana. Alternativno, može se razmotriti primjena doze od 3 mg/kg svaka 4 tjedna. Postigne li se odgovarajući odgovor, treba nastaviti liječenje odabranom dozom odnosno učestalošću primjene. Treba pomno razmotriti nastavak liječenja u bolesnika u kojih nema dokaza o koristi terapije u prvih 12 tjedana liječenja ili nakon prilagođavanja doze.

Umjerena do teška, aktivna Crohnova bolest
Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim se 2 tjedna nakon prve infuzije daje dodatna infuzija u dozi od 5 mg/kg. Ako bolesnik ne odgovori na terapiju nakon 2 doze, ne bi trebalo nastaviti daljnje liječenje infliksimabom. Na temelju dostupnih podataka ne preporučuje se daljnje liječenje infliksimabom u bolesnika koji u roku od 6 tjedana od početne infuzije nisu odgovorili na terapiju.

U bolesnika koji su odgovorili na terapiju, alternativne strategije za nastavak liječenja su sljedeće:
- terapija održavanja: dodatna infuzija u dozi od 5 mg/kg u 6. tjednu nakon početne doze te nakon toga infuzije svakih 8 tjedana ili
- ponovna primjena: infuzija u dozi od 5 mg/kg ako se ponovno pojave znakovi i simptomi bolesti (vidjeti „Ponovna primjena” u daljnjem tekstu i dio 4.4).

Premda nema usporednih podataka, ograničeni podaci o bolesnicima koji su inicijalno odgovorili na dozu od 5 mg/kg, ali se odgovor potom izgubio, ukazuju na to da se u nekih bolesnika povećanjem doze može ponovno uspostaviti terapijski odgovor (vidjeti dio 5.1). Nastavak liječenja treba pomno razmotriti u bolesnika u kojih nema dokaza o koristi terapije nakon prilagođavanja doze.

Fistulirajuća, aktivna Crohnova bolest
Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije. Ako bolesnik ne odgovori na terapiju nakon 3 doze, ne bi trebalo nastaviti liječenje infliksimabom.

U bolesnika koji su odgovorili na terapiju, alternativne strategije za nastavak liječenja su sljedeće:
- terapija održavanja: dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg svakih 8 tjedana ili
- ponovna primjena: infuzija u dozi od 5 mg/kg ako se ponovno pojave znakovi i simptomi bolesti, nakon čega slijede infuzije u dozi od 5 mg/kg svakih 8 tjedana (vidjeti „Ponovna primjena” u daljnjem tekstu i dio 4.4).

Premda nema usporednih podataka, ograničeni podaci o bolesnicima koji su inicijalno odgovorili na dozu od 5 mg/kg, ali se odgovor potom izgubio, ukazuju na to da se u nekih bolesnika povećanjem doze može ponovno uspostaviti terapijski odgovor (vidjeti dio 5.1). Nastavak liječenja treba pomno razmotriti u bolesnika u kojih nema dokaza o koristi terapije nakon prilagođavanja doze.

Iskustvo s ponovnom primjenom lijeka u slučaju ponovne pojave znakova i simptoma Crohnove bolesti ograničeno je i nema usporednih podataka o omjeru koristi i rizika alternativnih strategija za nastavak liječenja.

Ulcerozni kolitis
Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga.

Dostupni podaci pokazuju postizanje kliničkog odgovora obično u roku od 14 tjedana liječenja, tj. nakon tri doze. Treba pomno razmotriti nastavak liječenja u bolesnika u kojih se unutar tog razdoblja ne uoče dokazi o koristi terapije.

Ankilozantni spondilitis
Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije te svakih 6 do 8 tjedana nakon toga. Ako bolesnik ne odgovori na terapiju nakon 6 tjedana (tj. nakon 2 doze), ne bi trebalo nastaviti liječenje infliksimabom.

Psorijatični artritis
Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga.

Psorijaza
Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga. Ako bolesnik ne odgovori na terapiju nakon 14 tjedana (tj. nakon 4 doze), ne bi trebalo nastaviti liječenje infliksimabom.

Ponovna primjena u Crohnovoj bolesti i reumatoidnom artritisu
Ako se ponovno pojave znakovi i simptomi bolesti, infliksimab se može ponovno primijeniti unutar 16 tjedana od zadnje infuzije. U kliničkim su ispitivanjima reakcije kasne preosjetljivosti bile manje česte i javljale su se nakon što se infliksimab nije primjenjivao u razdoblju kraćem od godinu dana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nisu utvrđene sigurnost i djelotvornost ponovne primjene ako je razdoblje u kojemu se infliksimab nije davao bilo dulje od 16 tjedana. To se odnosi na bolesnike s Crohnovom bolešću i na bolesnike s reumatoidnim artritisom.

Ponovna primjena u ulceroznom kolitisu
Sigurnost i djelotvornost lijeka pri ponovnoj primjeni nisu ustanovljene, osim kada se daje svakih 8 tjedana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ponovna primjena u ankilozantnom spondilitisu
Sigurnost i djelotvornost lijeka pri ponovnoj primjeni nisu ustanovljene, osim kada se daje svakih 6 do 8 tjedana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ponovna primjena u psorijatičnom artritisu
Sigurnost i djelotvornost lijeka pri ponovnoj primjeni nisu ustanovljene, osim kada se daje svakih 8 tjedana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ponovna primjena u psorijazi
Ograničeno iskustvo ponovne primjene lijeka u bolesnika s psorijazom davanjem jedne doze lijeka infliksimab nakon 20 tjedana ukazuje na smanjenu djelotvornost i povećanu incidenciju blagih do umjereno jakih reakcija vezanih uz infuziju u odnosu na one tijekom prvobitne primjene uvodnog režima liječenja (vidjeti dio 5.1).

Ograničeno iskustvo ponovne primjene lijeka zbog novog izbijanja bolesti ponavljanjem uvodnog režima liječenja, pokazuje veću incidenciju reakcija vezanih uz infuziju, uključujući i ozbiljne reakcije, u odnosu na terapiju održavanja svakih 8 tjedana (vidjeti dio 4.8).

Ponovna primjena u svim indikacijama
U slučaju da je terapija održavanja prekinuta, a potrebno je ponovno započeti liječenje, ne preporučuje se ponavljanje uvodnog režima liječenja (vidjeti dio 4.8). U tom slučaju treba započeti terapiju davanjem jedne doze infliksimaba, a zatim nastaviti s dozama održavanja, prema gore opisanim preporukama.

Posebne populacije

Starije osobe

Nisu provedena posebna ispitivanja infliksimaba u starijih bolesnika. U kliničkim ispitivanjima nisu opažene veće dobno uvjetovane razlike u klirensu i volumenu distribucije lijeka. Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2). Za više podataka o sigurnosti primjene infliksimaba u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

Infliksimab nije ispitivan u ovim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Crohnova bolest (6 do 17 godina)
Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga. Na temelju dostupnih podataka ne preporučuje se daljnje liječenje infliksimabom u djece i adolescenata koji nisu odgovorili na terapiju u prvih 10 tjedana (vidjeti dio 5.1).

U nekih će bolesnika interval između doza morati biti kraći da bi se održalo kliničko poboljšanje, dok će u drugih biti dovoljni dulji intervali između doza. Bolesnici kojima je interval između doza skraćen na manje od 8 tjedana mogu biti izloženi povećanom riziku od nuspojava. Treba pažljivo razmotriti nastavak terapije uz skraćeni interval u onih bolesnika koji ne pokažu znakove dodatnog poboljšanja nakon promjene intervala između doza.

Sigurnost i djelotvornost infliksimaba nisu ispitivani u djece mlađe od 6 godina koja boluju od Crohnove bolesti. Trenutno dostupni farmakokinetički podaci opisani su u dijelu 5.2, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje u djece mlađe od 6 godina.

Ulcerozni kolitis (6 do 17 godina)
Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga. Na temelju dostupnih podataka ne preporučuje se daljnje liječenje infliksimabom u pedijatrijskih bolesnika koji nisu odgovorili na terapiju u prvih 8 tjedana (vidjeti dio 5.1).

Sigurnost i djelotvornost infliksimaba nisu ispitivani u djece mlađe od 6 godina koja boluju od ulceroznog kolitisa. Do sada dostupni farmakokinetički podaci opisani su u dijelu 5.2, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje u djece mlađe od 6 godina.

Psorijaza
Sigurnost i djelotvornost infliksimaba nisu ustanovljene u djece i adolescenata mlađih od 18 godina koji boluju od psorijaze. Do sada dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Juvenilni idiopatski artritis, psorijatični artritis i ankilozantni spondilitis
Sigurnost i djelotvornost infliksimaba nisu ustanovljene u djece i adolescenata mlađih od 18 godina koji boluju od juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2, ali ne moguće dati preporuke za doziranje.

Juvenilni reumatoidni artritis
Sigurnost i djelotvornost infliksimaba nisu ustanovljene u djece i adolescenata mlađih od 18 godina koji boluju od juvenilnog reumatoidnog artritisa. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.2, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Način primjene

Infliksimab se primjenjuje intravenski tijekom razdoblja od 2 sata. Svi bolesnici koji primaju infliksimab moraju biti pod nadzorom najmanje 1 – 2 sata nakon infuzije, za slučaj akutne reakcije vezane uz infuziju. Na raspolaganju mora biti oprema za hitne intervencije kao što je adrenalin, antihistaminici, kortikosteroidi i oprema za umjetnu ventilaciju. Bolesnicima se prije infuzije može dati premedikacija npr. antihistaminik, hidrokortizon i/ili paracetamol te se infuzija može usporiti kako bi se smanjio rizik od reakcija vezanih uz infuziju, osobito ako je bolesnik prethodno imao reakcije vezane uz infuziju (vidjeti dio 4.4).

Skraćeno trajanje infuzije u odraslih bolesnika za sve indikacije

U pažljivo odabranih odraslih bolesnika koji su dobro podnijeli najmanje 3 početne dvosatne infuzije infliksimaba (faza uvodnog liječenja) te su sada na terapiji održavanja, može se razmotriti primjena daljnjih infuzija tijekom najmanje jednog sata. Pojavi li se kod skraćene infuzije reakcija vezana uz infuziju, može se razmotriti sporija brzina za buduće infuzije, ako se terapija nastavlja. Nisu provedena ispitivanja s kraćim trajanjem infuzije kod doza > 6 mg/kg (vidjeti dio 4.8).

Za upute o pripremi i primjeni vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge mišje proteine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze (engl. *hereditary fructose intolerance,* HFI). Prije početka liječenja HFI treba isključiti na kliničkim temeljima prilagođenim dobi bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s tuberkulozom ili drugim teškim infekcijama poput sepse, apscesa i oportunističkih infekcija (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s umjerenim ili teškim zatajenjem srca (NYHA stupanj III/IV) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije vezane uz infuziju i preosjetljivost

Infliksimab se povezuje s akutnim reakcijama vezanima uz infuziju, uključujući anafilaktički šok te reakcije kasne preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8).

Akutne reakcije vezane uz infuziju, uključujući anafilaktičke reakcije, mogu se razviti tijekom (u roku od nekoliko sekundi) ili unutar nekoliko sati nakon infuzije. Ako se pojave akutne reakcije vezane uz

infuziju, infuzija se mora odmah prekinuti. Na raspolaganju mora biti oprema za hitne intervencije kao što je adrenalin, antihistaminici, kortikosteroidi i oprema za umjetnu ventilaciju. Bolesnicima se prije infuzije može dati premedikacija npr. antihistaminik, hidrokortizon i/ili paracetamol kako bi se spriječili blagi i prolazni učinci.

Mogu se razviti protutijela na infliksimab koja su povezana s povećanom učestalošću reakcija vezanih uz infuziju. Mali udio reakcija vezanih uz infuziju činile su ozbiljne alergijske reakcije. Uočena je i povezanost između razvoja protutijela na infliksimab i kraćeg trajanja odgovora na terapiju. Istodobna primjena imunomodulatora povezana je s nižom incidencijom protutijela na infliksimab i smanjenom učestalošću reakcija vezanih uz infuziju. Učinak istodobne terapije imunomodulatora bio je intenzivniji u bolesnika liječenih epizodički nego u onih koji su primali terapiju održavanja. Bolesnici koji prekinu s uzimanjem imunosupresiva prije ili za vrijeme liječenja infliksimabom izloženi su većem riziku za razvoj tih protutijela. Protutijela na infliksimab ne mogu se uvijek otkriti u uzorcima seruma. Ako se pojave ozbiljne reakcije, mora se primijeniti simptomatska terapija i više se ne smiju davati infuzije infliksimaba (vidjeti dio 4.8).

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su reakcije kasne preosjetljivosti. Dostupni podaci ukazuju na povećanje rizika od razvoja reakcija kasne preosjetljivosti što je dulje razdoblje u kojemu se infliksimab ne primjenjuje. Bolesnike treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako se pojavi bilo koja kasna nuspojava (vidjeti dio 4.8). Kada se liječenje ponavlja nakon dulje stanke, bolesnici se moraju pomno nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma reakcija kasne preosjetljivosti.

Infekcije

Prije, tijekom i nakon liječenja infliksimabom bolesnike se mora pomno nadzirati kako bi se uočile infekcije, uključujući tuberkulozu. Budući da eliminacija infliksimaba može potrajati i do 6 mjeseci, bolesnik mora biti pod nadzorom i tijekom tog razdoblja. Ako se u bolesnika razvije teška infekcija ili sepsa, liječenje infliksimabom ne smije se nastaviti.

Potreban je oprez kad se razmatra mogućnost primjene infliksimaba u bolesnika s kroničnim ili rekurirajućim infekcijama, uključujući one koji istodobno primaju imunosupresive. Bolesnike treba upoznati s potencijalnim čimbenicima rizika za razvoj infekcije i savjetovati im njihovo izbjegavanje na odgovarajući način.

Faktor nekroze tumora alfa (TNF_{α}) posreduje upalu i modulira stanične imunološke odgovore. Eksperimentalni podaci pokazuju da je TNF_{α} neophodan za uklanjanje unutarstanične infekcije. Kliničko iskustvo je pokazalo narušenost obrane domaćina protiv infekcije u nekih bolesnika liječenih infliksimabom.

Treba napomenuti da supresija TNF_{α} može prikriti simptome infekcije poput vrućice. Rano prepoznavanje atipične kliničke slike teške infekcije kao i tipične kliničke slike rijetke i neuobičajene infekcije od ključne je važnosti kako bi se smanjilo kašnjenje s dijagnozom i liječenjem.

Bolesnici koji uzimaju blokatore TNF-a skloniji su ozbiljnim infekcijama.

U bolesnika liječenih infliksimabom opažene su tuberkuloza, bakterijske infekcije uključujući sepsu i pneumoniju, invazivne gljivične, virusne i druge oportunističke infekcije. Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. Najčešće prijavljene oportunističke infekcije sa stopom smrtnosti > 5% uključuju pneumocistozu, kandidijazu, listeriozu i aspergilozu.

Bolesnike koji tijekom liječenja infliksimabom razviju novu infekciju treba pažljivo nadzirati i podvrgnuti cjelovitom dijagnostičkom postupku. Ako bolesnik razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu, treba prekinuti liječenje infliksimabom i uvesti odgovarajuću antimikrobnu ili antimikotičku terapiju sve dok infekcija ne bude pod kontrolom.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih infliksimabom prijavljeni su slučajevi aktivne tuberkuloze. Treba naglasiti da je u većini slučajeva ustanovljena ekstrapulmonalna tuberkuloza te da se radilo o lokaliziranom ili diseminiranom obliku bolesti.

Prije početka liječenja infliksimabom sve bolesnike treba provjeriti na aktivnu i neaktivnu („latentnu") tuberkulozu. Ta provjera treba obuhvatiti detaljnu anamnezu s podacima o obolijevanju od tuberkuloze ili mogućem prijašnjem kontaktu s tuberkulozom i prijašnjoj i/ili sadašnjoj imunosupresivnoj terapiji. U svih bolesnika treba provesti odgovarajuće pretrage (npr. kožni tuberkulinski test, rendgen pluća i/ili test oslobađanja interferona gama) (sukladno lokalnim preporukama). Preporučuje se zabilježiti te pretrage u kartici s podsjetnikom za bolesnika. Potrebno je upozoriti na rizik lažno negativnih tuberkulinskih testova, osobito u teško bolesnih i imunokompromitiranih bolesnika.

Ako se dijagnosticira aktivna tuberkuloza, ne smije se započeti liječenje infliksimabom (vidjeti dio 4.3).

Ako se sumnja na latentnu tuberkulozu, treba potražiti savjet liječnika s iskustvom u liječenju tuberkuloze. U svim situacijama opisanima u daljnjem tekstu potrebno je vrlo pažljivo odvagnuti omjer rizika i koristi liječenja infliksimabom.

Ako se dijagnosticira neaktivna („latentna") tuberkuloza, prije uvođenja infliksimaba mora se započeti liječenje latentne tuberkuloze antituberkuloznom terapijom sukladno lokalnim preporukama.

Treba razmotriti primjenu antituberkulozne terapije prije početka liječenja lijekom infliksimabom u bolesnika koji imaju brojne ili značajne čimbenike rizika za tuberkulozu, a rezultati testa na latentnu tuberkulozu su im negativni.

Primjenu antituberkulozne terapije treba razmotriti prije početka liječenja infliksimabom i u bolesnika koji u anamnezi imaju latentnu ili aktivnu tuberkulozu, a u kojih se ne može potvrditi da su bili liječeni na odgovarajući način.

Prijavljeno je nekoliko slučajeva aktivne tuberkuloze u bolesnika liječenih infliksimabom tijekom i nakon liječenja latentne tuberkuloze.

Sve bolesnike treba uputiti da se jave liječniku ako se tijekom ili nakon liječenja infliksimabom pojave znakovi/simptomi koji bi mogli ukazivati na tuberkulozu (npr. perzistirajući kašalj, gubitak tjelesne težine, subfebrilnost).

Invazivne gljivične infekcije

U bolesnika liječenih infliksimabom u kojih se razvije ozbiljna sistemska bolest treba posumnjati na neku invazivnu gljivičnu infekciju poput aspergiloze, kandidijaze, pneumocistoze, histoplazmoze, kokcidioidomikoze ili blastomikoze. Kod obrade takvih bolesnika treba se u ranoj fazi posavjetovati s liječnikom koji ima iskustva u dijagnosticiranju i liječenju invazivnih gljivičnih infekcija.

Invazivne gljivične infekcije manifestiraju se prije kao diseminirane nego lokalizirane bolesti, a testovi na antigene i protutijela mogu u nekih bolesnika biti negativni unatoč postojanju aktivne infekcije. Uzimajući u obzir rizike teške gljivične infekcije kao i rizike antimikotičke terapije, treba razmotriti primjenu odgovarajuće empirijske antimikotičke terapije tijekom dijagnostičkog postupka.

Prije uvođenja infliksimaba treba pažljivo ocijeniti koristi i rizike liječenja infliksimabom u bolesnika koji su boravili ili putovali u područja za koja su karakteristične endemske invazivne gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza.

Fistulirajuća Crohnova bolest
Bolesnici s fistulirajućim oblikom Crohnove bolesti s akutnim, gnojnim fistulama ne smiju započeti liječenje infliksimabom dok se ne otkloni izvor moguće infekcije, osobito apsces (vidjeti dio 4.3).

Reaktivacija hepatitisa B (HBV)

Reaktivacija hepatitisa B dogodila se u bolesnika koji su primali antagonist TNF-a uključujući infliksimab, a kronični su nositelji tog virusa. Neki su slučajevi imali smrtni ishod.

Bolesnici se moraju testirati na HBV infekciju prije početka liječenja infliksimabom. Za bolesnike u kojih je rezultat pretrage na HBV infekciju pozitivan preporučuje se potražiti savjet liječnika s iskustvom u liječenju hepatitisa B. Nositelje virusa hepatitisa B koji se moraju liječiti infliksimabom treba pažljivo nadzirati za vrijeme i nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi aktivne HBV infekcije. Nema odgovarajućih podataka o bolesnicima nositeljima HBV-a koji su uz TNF-antagonist primali i antivirusne lijekove radi sprječavanja reaktivacije hepatitisa B. U bolesnika u kojih se ponovno aktivira HBV treba prekinuti primjenu infliksimaba te uvesti učinkovite antivirusne lijekove uz odgovarajuće suportivno liječenje.

Hepatobilijarni događaji

Nakon stavljanja infliksimaba u promet, primijećeni su slučajevi žutice i neinfektivnog hepatitisa, koji je ponekad imao značajke autoimunog hepatitisa. Zabilježeni su i izolirani slučajevi zatajenja jetre koji su rezultirali transplantacijom jetre ili smrću. Bolesnike sa znakovima ili simptomima poremećaja jetrene funkcije treba pregledati i utvrditi postoji li oštećenje jetre. Ako se razvije žutica i/ili je koncentracija ALT $\geq$ 5 puta veća od gornje granice normale, liječenje infliksimabom treba prekinuti te provesti temeljite pretrage i utvrditi razlog poremećaja.

Istodobna primjena inhibitora TNF-alfa i anakinre

Ozbiljne infekcije i neutropenija zabilježene su u kliničkim ispitivanjima istodobne primjene anakinre i drugog inhibitora TNF_{α}, etanercepta, koja nije dovela do dodatnog kliničkog poboljšanja u odnosu na primjenu samo etanercepta. Zbog prirode nuspojava primijećenih kod istodobne primjene etanercepta i anakinre, slična toksičnost mogla bi se javiti i kod istodobne primjene anakinre i nekog drugog inhibitora TNF_{α}. Stoga se ne preporučuje kombinirana primjena infliksimaba i anakinre.

Istodobna primjena inhibitora TNF-alfa i abatacepta

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena inhibitora TNF-a i abatacepta bila je povezana s povećanim rizikom od razvoja infekcija, uključujući i ozbiljne infekcije, u odnosu na primjenu samo TNF-antagonista, a pritom nije došlo do povećanja kliničkog učinka. Ne preporučuje se kombinirana primjena infliksimaba i abatacepta.

Istodobna primjena s drugim biološkim lijekovima

Nema dovoljno podataka o istodobnoj primjeni infliksimaba s drugim biološkim lijekovima koji se primjenjuju za liječenje istih stanja kao i infliksimab. Istodobna primjena infliksimaba s drugim biološkim lijekovima se ne preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od infekcije i drugih mogućih farmakoloških interakcija.

Zamjena jednog biološkog antireumatskog lijeka koji modificira tijek bolesti drugim

Potreban je oprez i kontinuirani nadzor bolesnika kod prelaska s jednog biološkog lijeka na drugi jer preklapanje bioloških aktivnosti može dodatno povećati rizik od nuspojava, uključujući infekciju.

Cijepljenje

Preporučuje se da, ako je to moguće, prije početka liječenja lijekom Remsima bolesnici prime sva cjepiva u skladu s važećim smjernicama za cijepljenje. Bolesnici koji se liječe infliksimabom mogu istodobno primati cjepiva, osim živih cjepiva (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

U podskupini od 90 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom iz ispitivanja ASPIRE, sličan je udio bolesnika u svim liječenim skupinama (metotreksat plus: placebo [n = 17], infliksimab u dozi od 3 mg/kg [n = 27] ili infliksimab u dozi od 6 mg/kg [n = 46]) ostvario učinkovito dvostruko povećanje titra kao odgovor na polivalentno pneumokokno cjepivo, što ukazuje na to da infliksimab nije utjecao na humoralne imunološke odgovore neovisne o T-stanicama. Međutim, ispitivanja iz objavljene literature kod različitih indikacija (npr. reumatoidni artritis, psorijaza, Crohnova bolest) ukazuju na to da neživa cjepiva primljena tijekom liječenja anti-TNF lijekovima, uključujući infliksimab, mogu dovesti do slabijeg imunološkog odgovora nego u bolesnika koji ne primaju anti-TNF terapiju.

Živa cjepiva/terapijski infektivni agensi

Ograničeni su podaci o odgovoru na cijepljenje živim cjepivima ili o sekundarnom prijenosu infekcije živim cjepivom u bolesnika koji primaju anti-TNF terapiju. Primjena živih cjepiva može dovesti do kliničkih infekcija, uključujući diseminirane infekcije. Ne preporučuje se istodobna primjena živih cjepiva s infliksimabom.

Izloženost dojenčadi *in utero*

U dojenčadi koja je bila izložena infliksimabu *in utero* prijavljen je smrtni ishod zbog diseminirane infekcije *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) nakon primjene BCG-cjepiva nakon rođenja. Preporučuje se pričekati 12 mjeseci od rođenja prije primjene živih cjepiva u dojenčadi izloženoj infliksimabu *in utero*. Ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive ili je primjena infliksimaba bila ograničena na prvo tromjesečje trudnoće, možda bi se mogla razmotriti ranija primjena živog cjepiva u slučaju da postoji jasna klinička korist za pojedino dojenče (vidjeti dio 4.6).

Izloženost dojenčadi putem majčinog mlijeka

Ne preporučuje se primjena živog cjepiva dojenčetu na majčinom mlijeku dok majka prima infliksimab, osim ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive (vidjeti dio 4.6).

Terapijski infektivni agensi

Primjena terapijskih infektivnih agenasa, poput živih atenuiranih bakterija, u druge svrhe (npr. intravezikalna instilacija BCG-a za liječenje raka) mogla bi dovesti do kliničkih infekcija, uključujući diseminirane infekcije. Ne preporučuje se primjenjivati terapijske infektivne agense istodobno s infliksimabom.

Autoimuni procesi

Relativni nedostatak TNF_{α} prouzročen anti-TNF terapijom može pokrenuti autoimuni proces. Ako bolesnik nakon liječenja infliksimabom razvije simptome koji ukazuju na sindrom sličan lupusu i ako ima pozitivan nalaz protutijela na dvolančanu DNA, ne smije nastaviti liječenje infliksimabom (vidjeti dio 4.8).

Neurološki događaji

Primjena lijekova koji inhibiraju TNF, uključujući infliksimab, dovodi se u vezu sa slučajevima nastajanja novih ili egzacerbacijom postojećih kliničkih simptoma i/ili radioloških nalaza demijelinizacijskih bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu, te demijelinizacijskih poremećaja perifernog živčanog sustava, uključujući Guillain–Barréov sindrom. U bolesnika s već postojećim ili novonastalim demijelinizacijskim bolestima treba pažljivo procijeniti

rizike i koristi anti-TNF terapije prije početka liječenja infliksimabom. Ako se razviju ovakvi poremećaji, treba razmotriti prekid primjene infliksimaba.

Zloćudne i limfoproliferativne bolesti

U kontroliranim dijelovima kliničkih ispitivanja TNF–blokatora zabilježeno je više slučajeva zloćudnih bolesti, uključujući limfome, u bolesnika koji su primali TNF-blokator u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika. Tijekom kliničkih ispitivanja primjene lijeka infliksimab u svim odobrenim indikacijama incidencija limfoma u bolesnika koji su primali infliksimab bila je viša od one očekivane u općoj populaciji, ali je pojava limfoma bila rijetka. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih TNF-antagonistom prijavljeni su slučajevi leukemije. Osnovni rizik za pojavu limfoma i leukemije povećan je u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji imaju dugotrajnu, vrlo aktivnu upalnu bolest, što otežava procjenu rizika.

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju u kojem se ocjenjivala primjena lijeka infliksimab u bolesnika sa srednje teškom do teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB), prijavljeno je više slučajeva zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih lijekom infliksimab nego u bolesnika u kontrolnoj skupini. Svi su bolesnici bili teški pušači. U bolesnika koji imaju povećan rizik za razvoj maligne bolesti jer su teški pušači, mogućnost liječenja treba razmotriti uz oprez.

S obzirom na dosadašnje spoznaje, ne može se isključiti rizik od pojave limfoma ili drugih zloćudnih bolesti u bolesnika koji se liječe TNF-blokatorom (vidjeti dio 4.8). Potreban je oprez kada se razmatra liječenje TNF-blokatorom u bolesnika koji su bolovali od zloćudne bolesti odnosno kada se razmatra nastavak liječenja bolesnika u kojih se razvila zloćudna bolest.

Oprez je potreban i u bolesnika s psorijazom koji su primali opsežnu imunosupresivnu terapiju ili su dugo liječeni PUVA terapijom.

Zloćudne bolesti, neke sa smrtnim ishodom, prijavljene su u djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (do 22 godine starosti) koji su liječeni TNF-blokatorima (liječenje započeto u dobi ≤ 18 godina), uključujući infliksimab nakon stavljanja u promet. Otprilike polovica tih slučajeva bili su limfomi. Ostali slučajevi predstavljaju mnoštvo različitih zloćudnih bolesti te uključuju rijetke zloćudne bolesti obično povezane s imunosupresijom. U bolesnika koji se liječe TNF-blokatorima ne može se isključiti rizik od razvoja zloćudnih bolesti.

Nakon stavljanja u promet prijavljeni su slučajevi hepatospleničkog limfoma T-stanica (engl. *hepatosplenic T-cell lymphoma,* HSTCL) u bolesnika liječenih TNF-blokatorima uključujući infliksimab. Ova rijetka vrsta limfoma T-stanica ima vrlo agresivan tijek i obično smrtni ishod. Gotovo svi ti bolesnici liječeni su azatioprinom (AZA) ili 6-MP istodobno ili neposredno prije primjene TNF-blokatora. Velika većina ovih slučajeva među bolesnicima liječenim infliksimabom, pojavila se u bolesnika s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom, a većinom su prijavljeni u adolescenata ili mlađih odraslih muškaraca. Treba pomno razmotriti potencijalni rizik primjene kombinacije AZA odnosno 6-MP i infliksimaba. Ne može se isključiti rizik od razvoja hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika koji se liječe infliksimabom (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika liječenih TNF-blokatorima, uključujući infliksimab, prijavljeni su melanom i karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se periodički pregled kože, osobito u bolesnika koji imaju čimbenike rizika za rak kože.

Populacijsko retrospektivno kohortno ispitivanje, koje je koristilo podatke iz švedskih nacionalnih zdravstvenih registara, pokazalo je povećanu incidenciju raka cerviksa u žena s reumatoidnim artritisom liječenih infliksimabom u usporedbi s bolesnicama koje nisu bile liječene biološkim lijekovima ili općom populacijom, uključujući i one starije od 60 godina. Potrebno je nastaviti s periodičkim probirnim pregledima žena liječenih infliksimabom, uključujući i one starije od 60 godina.

U svih bolesnika s ulceroznim kolitisom koji imaju povećan rizik za razvoj displazije ili karcinoma debelog crijeva (primjerice, bolesnici s dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim sklerozirajućim kolangitisom) ili su ranije imali displaziju ili karcinom debelog crijeva mora se u redovitim intervalima prije početka liječenja i tijekom čitavog trajanja bolesti vršiti probir na displaziju. Kontrolni pregledi moraju obuhvatiti kolonoskopiju i biopsiju sukladno lokalnim preporukama. Trenutno dostupni podaci ne upućuju na to da liječenje infliksimabom utječe na rizik od razvoja displazije ili raka debelog crijeva.

Budući da u bolesnika s novodijagnosticiranom displazijom koji su liječeni infliksimabom nije utvrđena mogućnost povećanog rizika od razvoja raka, kliničar treba pažljivo razmotriti rizik i koristi nastavka liječenja za svakog bolesnika.

Zatajenje srca

Infliksimab treba davati uz oprez bolesnicima s blagim zatajenjem srca (NYHA stupanj I/II). Bolesnike treba pomno nadzirati, a primjena infliksimaba ne smije se nastaviti u onih bolesnika u kojih se pojave novi ili pogoršaju postojeći simptomi zatajenja srca (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Hematološke reakcije

U bolesnika liječenih TNF-blokatorima, uključujući infliksimab, prijavljene su pancitopenija, leukopenija, neutropenija i trombocitopenija. Sve bolesnike treba upozoriti da odmah potraže liječničku pomoć ako razviju znakove i simptome koji ukazuju na krvnu diskraziju (npr. perzistirajuća vrućica, modrice, krvarenje, bljedilo). U bolesnika s potvrđenim značajnim hematološkim poremećajima treba razmotriti prekid liječenja infliksimabom.

Ostalo

Iskustva sa sigurnošću primjene infliksimaba u bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu, uključujući artroplastiku, ograničena su. Planira li se kirurški zahvat, treba voditi računa o dugom poluvijeku infliksimaba. Bolesnika kojemu je za vrijeme liječenja infliksimabom potrebna operacija nužno je pomno nadzirati kako bi se utvrdile eventualne infekcije i poduzele odgovarajuće mjere.

U liječenju Crohnove bolesti, izostanak odgovora na terapiju može ukazivati na prisutnost fiksne fibrozne strikture, koja može zahtijevati kirurško liječenje. Nema dokaza koji bi ukazivali da infliksimab pogoršava ili uzrokuje fibrozne strikture.

Posebne populacije

Starije osobe

Incidencija ozbiljnih infekcija u bolesnika u dobi od 65 ili više godina koji su liječeni lijekom infliksimab bila je veća nego u bolesnika mlađih od 65 godina. Neke od njih završile su smrtnim ishodom. U liječenju starijih bolesnika osobitu pozornost treba posvetiti riziku od razvoja infekcije (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Infekcije
U kliničkim ispitivanjima prijavljen je veći udio infekcija u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odrasle bolesnike (vidjeti dio 4.8).

Cijepljenje
Prije početka terapije infliksimabom, preporučuje se po mogućnosti cijepiti pedijatrijske bolesnike u skladu s važećim programom cijepljenja. Pedijatrijski bolesnici koji se liječe infliksimabom mogu istodobno primati cjepiva, osim živih cjepiva (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Zloćudne i limfoproliferativne bolesti
Zloćudne bolesti, neke sa smrtnim ishodom, prijavljene su u djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (do 22 godine starosti) koji su liječeni TNF-blokatorima (liječenje započeto u dobi ≤ 18 godina), uključujući infliksimab nakon stavljanja u promet. Otprilike polovica tih slučajeva bili su limfomi. Ostali slučajevi predstavljaju mnoštvo različitih zloćudnih bolesti te uključuju rijetke zloćudne bolesti obično povezane s imunosupresijom. U djece i adolescenata koji se liječe TNF-blokatorima ne može se isključiti rizik od razvoja zloćudnih bolesti.

Nakon stavljanja u promet prijavljeni su slučajevi hepatospleničkog limfoma T-stanica (engl. *hepatosplenic T-cell lymphoma*, HSTCL) u bolesnika liječenih TNF-blokatorima uključujući infliksimab. Ova rijetka vrsta limfoma T-stanica ima vrlo agresivan tijek i obično smrtni ishod. Gotovo svi ti bolesnici liječeni su azatioprinom (AZA) ili 6-MP istodobno ili neposredno prije primjene TNF-blokatora. Velika većina ovih slučajeva među bolesnicima liječenim infliksimabom pojavila se u bolesnika s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom a većinom su prijavljeni u adolescenata ili mlađih odraslih muškaraca. Treba pomno razmotriti potencijalni rizik primjene kombinacije AZA odnosno 6-MP i infliksimaba. Ne može se isključiti rizik od razvoja hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika koji se liječe infliksimabom (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Sorbitol

Jedan ml ovog lijeka sadrži 45 mg sorbitola (E420). Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze (HFI) ne smiju uzimati Remsima koncentrat za otopinu za infuziju. U bolesnika koji boluju od HFI–ja razvija se spontana averzija prema hrani koja sadrži fruktozu, a koja može biti popraćena nastupanjem simptoma (povraćanje, gastrointestinalni poremećaji, apatija, usporenje rasta i dobitka na tjelesnoj težini). Stoga od svakog bolesnika prije primanja Remsima koncentrata za otopinu za infuziju treba uzeti detaljnu anamnezu u pogledu simptoma HFI-ja. U slučaju nenamjerne primjene i sumnje na nepodnošenje fruktoze, infuziju treba odmah zaustaviti, ponovno uspostaviti normalnu glikemiju i stabilizirati funkciju organa intenzivnom njegom (vidjeti dio 4.3).

Polisorbat 80

Ovaj lijek sadrži 1,3 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 100 mg, što odgovara 0,5 mg/ml i 4,4 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 350 mg, što odgovara 0,5 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

Natrij

Remsima sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, Remsima se razrjeđuje u 9 mg/ml (0,9%-tnoj) otopini natrijeva klorida za infuziju. O tome treba voditi računa u bolesnika na prehrani s ograničenim udjelom natrija (vidjeti dio 6.6).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Ima naznaka da istodobna primjena metotreksata i drugih imunomodulatora u bolesnika s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom i Crohnovom bolešću smanjuje stvaranje protutijela protiv infliksimaba i povećava koncentraciju infliksimaba u plazmi. Međutim, ti rezultati nisu pouzdani zbog ograničenja metoda koje se koriste u analizi infliksimaba i protutijela protiv infliksimaba u serumu.

Čini se da kortikosteroidi nemaju klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku infliksimaba.

Ne preporučuje se primjena infliksimaba u kombinaciji s drugim biološkim lijekovima koji se primjenjuju za liječenje istih stanja kao i infliksimab, uključujući anakinru i abatacept (vidjeti dio 4.4)

Ne preporučuje se istodobna primjena živih cjepiva s infliksimabom. Također se ne preporučuje davati živa cjepiva prvih 12 mjeseci nakon rođenja u dojenčadi koja su *in utero* bila izložena infliksimabu. Ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive ili je primjena infliksimaba bila ograničena na prvo tromjesečje trudnoće, možda bi se mogla razmotriti ranija primjena živog cjepiva u slučaju da postoji jasna klinička korist za pojedino dojenče (vidjeti dio 4.4).

Ne preporučuje se primjena živog cjepiva dojenčetu na majčinom mlijeku dok majka prima infliksimab, osim ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Ne preporučuje se istodobna primjena terapijskih infektivnih agenasa istodobno s infliksimabom (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju razmotriti uporabu odgovarajuće kontracepcije kako bi se spriječila trudnoća i nastaviti je koristiti najmanje 6 mjeseci nakon primjene posljednje doze infliksimaba.

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o umjereno velikom broju trudnoća s poznatim ishodom tijekom kojih je žena bila izložena infliksimabu, a koje su završile rođenjem živog djeteta, uključujući približno 1100 trudnoća tijekom kojih je žena bila izložena infliksimabu tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na porast stope malformacija u novorođenčadi.

Na temelju opservacijskog ispitivanja provedenog u sjevernoj Europi, opažen je povećan rizik (OR, 95% CI; p-vrijednost) za carski rez (1,50; 1,14-1,96; p = 0,0032), prijevremeni porođaj (1,48; 1,05-2,09; p = 0,024), malu veličinu ploda za gestacijsku dob (2,79; 1,54-5,04; p = 0,0007) i novorođenče niske porođajne težine (2,03; 1,41-2,94; p = 0,0002) u žena koje su tijekom trudnoće bile izložene infliksimabu (u kombinaciji s imunomodulatorima/kortikosteroidima ili bez njih, 270 trudnoća) u usporedbi sa ženama koje su bile izložene samo imunomodulatorima i/ili kortikosteroidima (6460 trudnoća). Nije razjašnjeno pridonose li tim ishodima izloženost infliksimabu i/ili težina osnovne bolesti.

Budući da inhibira TNF_{α}, primjena infliksimaba tijekom trudnoće može utjecati na normalan imunološki odgovor novorođenčeta. U istraživanju razvojne toksičnosti provedenom na miševima pomoću analognog protutijela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost mišjeg TNF_{α}, nije bilo znakova toksičnosti za majku, embriotoksičnosti ni teratogenosti (vidjeti dio 5.3).

Kliničko iskustvo je ograničeno. Infliksimab se u trudnoći smije primjenjivati samo ako je neophodno.

Infliksimab prolazi kroz placentu i pronađen je u serumu dojenčadi do 12 mjeseci nakon rođenja. Nakon izlaganja infliksimabu *in utero*, dojenčad može biti pod povećanim rizikom od razvoja infekcije, uključujući ozbiljnu diseminiranu infekciju koja može dovesti do smrtnog ishoda. Ne preporučuje se primjena živih cjepiva (npr. BCG cjepiva) prvih 12 mjeseci nakon rođenja u dojenčadi izloženoj infliksimabu *in utero* (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive ili je primjena infliksimaba bila ograničena na prvo tromjesečje trudnoće, možda bi se mogla razmotriti ranija primjena živog cjepiva u slučaju da postoji jasna klinička korist za pojedino dojenče. Također su prijavljeni i slučajevi agranulocitoze (vidjeti dio 4.8).

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature pokazuju da su u majčinom mlijeku utvrđene niske razine infliksimaba, u koncentracijama do 5% onih u serumu majke. Infliksimab je pronađen i u serumu

dojenčadi nakon izlaganja infliksimabu putem majčinog mlijeka. Iako se očekuje da će sistemska izloženost dojenčeta na majčinom mlijeku biti mala jer se infliksimab u velikoj mjeri razgrađuje u gastrointestinalnom traktu, primjena živih cjepiva dojenčetu na majčinom mlijeku dok majka prima infliksimab se ne preporučuje, osim ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive. Može se razmotriti primjena infliksimaba tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dovoljno nekliničkih podataka da bi se donio zaključak o utjecaju infliksimaba na plodnost i opću reproduktivnu funkciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Remsima malo utječe sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene infliksimaba može nastupiti omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima bile su infekcije gornjih dišnih puteva, koje su nastupile u 25,3% bolesnika liječenih infliksimabom u odnosu na 16,5% bolesnika u kontrolnoj skupini. Najozbiljnije nuspojave povezane s primjenom TNF-blokatora, koje su prijavljene za infliksimab, uključuju reaktivaciju hepatitisa B (HBV), kongestivno zatajenje srca, teške infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), serumsku bolest (reakcija kasne preosjetljivosti), hematološke reakcije, sistemski eritematozni lupus/sindrom sličan lupusu, demijelinizacijske poremećaje, poremećaje jetre i žuči, limfom, hepatosplenički limfom T-stanica, leukemiju, karcinom Merkelovih stanica, melanom, zloćudne bolesti u pedijatrijskih bolesnika, sarkoidozu/ reakciju nalik na sarkoidozu, intestinalne ili perianalne apscese (kod Crohnove bolesti) i ozbiljne reakcije vezane uz infuziju (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 navedene su nuspojave koje se temelje na iskustvu iz kliničkih ispitivanja kao i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, od kojih su neke imale smrtni ishod. Unutar klasifikacije organskih sustava, nuspojave su navedene prema sljedećim kategorijama učestalosti pojavljivanja: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1
Nuspojave u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet

Infekcije i infestacije	
Vrlo često:	virusne infekcije (npr. gripa, infekcija virusom herpesa, COVID-19*)
Često:	bakterijske infekcije (npr. sepsa, celulitis, apsces)
Manje često:	tuberkuloza, gljivične infekcije (npr. kandidijaza, onihomikoza)
Rijetko:	meningitis, oportunističke infekcije (kao što su invazivne gljivične infekcije [pneumocistoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcidioidomikoza, kriptokokoza, blastomikoza], bakterijske infekcije [atipična mikobakterijska infekcija, listerioza, salmoneloza] i virusne infekcije [citomegalovirus]), parazitske infekcije, reaktivacija hepatitisa B
Nepoznato:	probojna infekcija uzrokovana cjepivom (nakon izlaganja infliksimabu *in utero*)**

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Rijetko:	limfom, ne-Hodgkinov limfom, Hodgkinova bolest, leukemija, melanom, rak cerviksa
Nepoznato:	hepatosplenički limfom T-stanica (prvenstveno u adolescenata i mlađih odraslih muškaraca s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom), karcinom Merkelovih stanica, Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često:	neutropenija, leukopenija, anemija, limfadenopatija
Manje često:	trombocitopenija, limfopenija, limfocitoza
Rijetko:	Agranulocitoza (uključujući dojenčad izloženu infliksimabu *in utero*), trombotička trombocitopenična purpura, pancitopenija, hemolitička anemija, idiopatska trombocitopenična purpura
Poremećaji imunološkog sustava	
Često:	alergijske reakcije dišnog sustava
Manje često:	anafilaktička reakcija, sindrom sličan lupusu, serumska bolest ili reakcije nalik serumskoj bolesti
Rijetko:	anafilaktički šok, vaskulitis, reakcija nalik na sarkoidozu
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Manje često:	dislipidemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	depresija, nesanica
Manje često:	amnezija, agitacija, konfuzija, somnolencija, nervoza
Rijetko:	apatija
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često:	glavobolja
Često:	vrtoglavica, omaglica, hipoestezija, parestezija
Manje često:	napadaji, neuropatija
Rijetko:	transverzalni mijelitis, demijelinizacijski poremećaji središnjeg živčanog sustava (bolest nalik multiploj sklerozi i optički neuritis), demijelinizacijski poremećaji perifernog živčanog sustava (kao što su Guillain–Barréov sindrom, kronična upalna demijelinizacijska polineuropatija i multifokalna motorička neuropatija)
Nepoznato:	cerebrovaskularni incidenti vremenski usko povezani s infuzijom
Poremećaji oka	
Često:	konjunktivitis
Manje često:	keratitis, periorbitalni edem, hordeolum
Rijetko:	endoftalmitis
Nepoznato:	prolazan gubitak vida koji se javlja tijekom ili do 2 sata nakon infuzije
Srčani poremećaji	
Često:	tahikardija, palpitacije
Manje često:	zatajenje srca (novonastalo ili pogoršanje postojećeg), aritmija, sinkopa, bradikardija
Rijetko:	cijanoza, perikardijalni izljev
Nepoznato:	ishemija miokarda/infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	
Često:	hipotenzija, hipertenzija, ekhimoza, navala vrućine, navale crvenila
Manje često:	periferna ishemija, tromboflebitis, hematom
Rijetko:	zatajenje cirkulacije, petehije, vazospazam
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često:	infekcija gornjih dišnih puteva, sinusitis
Često:	infekcija donjih dišnih puteva (npr. bronhitis, pneumonija), dispneja, epistaksa
Manje često:	edem pluća, bronhospazam, pleuritis, pleuralni izljev
Rijetko:	intersticijska bolest pluća (uključujući brzu progresivnu bolest, fibrozu pluća i pneumonitis)

Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	bol u abdomenu, mučnina
Često:	gastrointestinalno krvarenje, proljev, dispepsija, gastroezofagealni refluks, konstipacija
Manje često:	perforacija crijeva, stenoza crijeva, divertikulitis, pankreatitis, heilitis
Poremećaji jetre i žuči	
Često:	poremećaj funkcije jetre, povišene transaminaze
Manje često:	hepatitis, hepatocelularna oštećenja, kolecistitis
Rijetko:	autoimuni hepatitis, žutica
Nepoznato:	zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često:	novonastala psorijaza ili pogoršanje postojeće uključujući pustularnu psorijazu (primarno palmarnu i plantarnu), urtikarija, osip, svrbež, hiperhidroza, suha koža, gljivični dermatitis, ekcem, alopecija
Manje često:	bulozne erupcije, seboreja, rozaceja, papilomi, hiperkeratoza, poremećaj pigmentacije
Rijetko:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, furunkuloza, linearna IgA bulozna dermatoza (LABD), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), lihenoidne reakcije
Nepoznato:	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često:	artralgija, mialgija, bol u leđima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često:	infekcija mokraćnih puteva
Manje često:	pijelonefritis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često:	vaginitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često:	reakcije vezane uz infuziju, bol
Često:	bol u prsištu, umor, vrućica, reakcije na mjestu injekcije, zimica, edem
Manje često:	otežano zacjeljivanje
Rijetko:	granulomatozna lezija
Pretrage	
Manje često:	pozitivan nalaz na autoprotutijela, porast tjelesne težine[1]
Rijetko:	odstupanje od normalne vrijednosti faktora komplementa

* bolest COVID-19 zabilježena je uz supkutanu primjenu lijeka Remsima

** uključujući goveđu tuberkulozu (diseminiranu BCG infekciju), vidjeti dio 4.4.

[1] U 12. mjesecu kontroliranog razdoblja kliničkih ispitivanja u odraslih u svim indikacijama, medijan porasta tjelesne težine iznosio je 3,50 kg za ispitanike liječene infliksimabom u odnosu na 3,00 kg za ispitanike koji su primali placebo. Medijan porasta tjelesne težine kod liječenja upalnih bolesti crijeva iznosio je 4,14 kg za ispitanike liječene infliksimabom u odnosu na 3,00 kg za ispitanike koji su primali placebo, dok je kod reumatoloških indikacija medijan porasta tjelesne težine iznosio 3,40 kg za ispitanike liječene infliksimabom u odnosu na 3,00 kg za ispitanike koji su primali placebo.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije vezane uz infuziju

Reakcija vezana uz infuziju u kliničkim je ispitivanjima definirana kao svaki štetan događaj koji nastupi tijekom davanja infuzije ili u roku od jednog sata nakon infuzije. U kliničkim ispitivanjima faze III reakciju vezanu uz infuziju razvilo je 18% bolesnika liječenih infliksimabom u odnosu na 5% bolesnika koji su dobivali placebo. Sveukupno je reakciju vezanu uz infuziju imao veći udio bolesnika koji su primali infliksimab kao monoterapiju u odnosu na bolesnike koji su primali infliksimab istodobno s imunomodulatorima. U oko 3% bolesnika liječenje je prekinuto zbog reakcija vezanih uz infuziju i svi su se bolesnici oporavili s ili bez medicinskog liječenja. Među bolesnicima koji su primali infliksimab i imali reakciju na infuziju u uvodnom razdoblju liječenja do 6. tjedna, njih je 27%

imalo reakciju na infuziju i tijekom terapije održavanja od 7. do 54. tjedna. Među bolesnicima koji nisu imali reakciju na infuziju u uvodnom razdoblju liječenja, 9% ih je imalo reakciju na infuziju tijekom terapije održavanja.

U kliničkom ispitivanju bolesnika s reumatoidnim artritisom (ASPIRE) prve 3 infuzije morale su se davati tijekom 2 sata. U bolesnika koji nisu imali ozbiljne reakcije na infuziju trajanje sljedećih infuzija moglo se smanjiti na najmanje 40 minuta. U ovom je ispitivanju 66% bolesnika (686 od 1040) primilo barem jednu infuziju u skraćenom trajanju od 90 minuta ili manje, a 44% bolesnika (454 od 1040) barem jednu infuziju u skraćenom trajanju od 60 minuta ili manje. Među bolesnicima liječenima infliksimabom koji su primili barem jednu infuziju u skraćenom trajanju, reakcije vezane uz infuziju javile su se u njih 15%, dok su se ozbiljne reakcije na infuziju javile u 0,4% bolesnika.

U kliničkom ispitivanju bolesnika s Crohnovom bolešću (SONIC), reakcije vezane uz infuziju javile su se u 16,6% (27/163) bolesnika koji su primali monoterapiju infliksimabom, 5% (9/179) bolesnika koji su primali infliksimab u kombinaciji s AZA i 5,6% (9/161) bolesnika koji su primali AZA kao monoterapiju. Nastupila je jedna ozbiljna reakcija na infuziju (< 1%) u bolesnika koji je primao monoterapiju infliksimabom.

Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je slučajeva reakcija nalik anafilaksiji, uključujući edem grkljana/ždrijela i teški bronhospazam te napadaje, koje su se povezivale s primjenom lijeka infliksimab (vidjeti dio 4.4).
Prijavljeni su slučajevi prolaznog gubitka vida koji su se javljali tijekom ili do 2 sata nakon primanja infuzije lijeka infliksimab. Prijavljeni su događaji (neki sa smrtnim ishodom) ishemije/infarkta miokarda i aritmije, od kojih su neki bili vremenski usko povezani s infuzijom infliksimaba; prijavljeni su i cerebrovaskularni incidenti vremenski usko povezani s infuzijom infliksimaba.

Reakcije na infuziju nakon ponovne primjene lijeka infliksimab

Provedeno je kliničko ispitivanje bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom kako bi se ocijenile djelotvornost i sigurnost dugotrajne terapije održavanja u odnosu na ponovno davanje uvodnog režima liječenja lijekom infliksimab (najviše četiri infuzije u 0., 2., 6. i 14. tjednu) nakon ponovnog izbijanja bolesti. Bolesnici nisu istodobno primali terapiju imunosupresivima. U skupini u kojoj je ponovljena uvodna shema liječenja ozbiljnu reakciju na infuziju razvilo je 4% (8/219) bolesnika u odnosu na < 1% bolesnika (1/222) koji su primali terapiju održavanja. Većina ozbiljnih reakcija na infuziju pojavila se tijekom druge infuzije u 2. tjednu. Interval između zadnje doze održavanja i prve doze ponovljenog uvodnog režima liječenja kretao se od 35 do 231 dana. Simptomi su uključivali, ali nisu bili ograničeni na dispneju, urtikariju, edem lica i hipotenziju. U svim je slučajevima liječenje lijekom infliksimab bilo prekinuto i/ili uvedeno drugo liječenje, uz potpuno povlačenje znakova i simptoma.

Reakcije kasne preosjetljivosti

U kliničkim su ispitivanjima reakcije kasne preosjetljivosti bile manje česte i javljale su se nakon što se infliksimab nije primjenjivao u razdoblju kraćem od godinu dana. U ispitivanjima psorijaze reakcije kasne preosjetljivosti događale su se u ranoj fazi liječenja. Znakovi i simptomi obuhvaćali su mialgiju i/ili artralgiju s vrućicom i/ili osipom, dok su neki bolesnici razvili pruritus, edem lica, šaka ili usana, disfagiju, urtikariju, grlobolju i glavobolju.

Nema dovoljno podataka o incidenciji reakcija kasne preosjetljivosti nakon prekida davanja infliksimaba u trajanju duljem od jedne godine, ali ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na povećanje rizika od kasne preosjetljivosti što je dulje razdoblje u kojemu se infliksimab ne primjenjuje (vidjeti dio 4.4).

U jednogodišnjem kliničkom ispitivanju u kojemu se ispitivalo ponovljeno davanje infuzije bolesnicima s Crohnovom bolešću (kliničko ispitivanje ACCENT I), incidencija reakcija nalik serumskoj bolesti iznosila je 2,4%.

Imunogenost

U bolesnika koji su razvili protutijela protiv infliksimaba vjerojatnost pojave reakcija vezanih uz infuziju bila je veća (približno 2 do 3 puta). Čini se da istodobna primjena imunosupresiva smanjuje učestalost reakcija vezanih uz infuziju.

U kliničkim ispitivanjima primjene jednokratnih i višekratnih doza infliksimaba od 1 do 20 mg/kg, protutijela protiv infliksimaba otkrivena su u 14% bolesnika koji su primali neku imunosupresivnu terapiju te u 24% bolesnika koji nisu primali imunosupresivnu terapiju. Protutijela protiv infliksimaba razvila su se u 8% bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su liječeni po preporučenom režimu ponavljane primjene s metotreksatom. U bolesnika s psorijatičnim artritisom koji su primali dozu od 5 mg/kg s ili bez metotreksata, protutijela su se pojavila u ukupno 15% bolesnika (protutijela su se pojavila u 4% bolesnika koji su primali metotreksat i u 26% bolesnika koji nisu početno primali metotreksat). Među bolesnicima s Crohnovom bolešću koji su primali terapiju održavanja ukupno je 3,3% bolesnika koji su primali imunosupresive i 13,3% bolesnika koji nisu primali imunosupresive razvilo protutijela protiv infliksimaba. Incidencija razvoja protutijela bila je 2-3 puta veća u bolesnika koji su povremeno liječeni. Zbog ograničenja metode negativni rezultati testa ne isključuju prisutnost protutijela protiv infliksimaba.

U nekih bolesnika koji su razvili visoki titar protutijela protiv infliksimaba bilo je dokaza smanjene djelotvornosti lijeka. Približno 28% bolesnika s psorijazom liječenih infliksimabom kao terapijom održavanja bez istodobnog liječenja imunomodulatorima razvilo je protutijela protiv infliksimaba (vidjeti dio 4.4: „Reakcije na infuziju i preosjetljivost”).

Infekcije

U bolesnika liječenih lijekom infliksimab opažene su tuberkuloza, bakterijske infekcije uključujući sepsu i pneumoniju, invazivne gljivične, virusne i druge oportunističke infekcije. Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. Najčešće prijavljene oportunističke infekcije sa stopom smrtnosti > 5% uključuju pneumocistozu, kandidijazu, listeriozu i aspergilozu (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim su se ispitivanjima infekcije pojavile u 36% bolesnika liječenih infliksimabom, u odnosu na 25% bolesnika koji su dobivali placebo.

U kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, incidencija teških infekcija, uključujući pneumoniju, bila je veća u skupini bolesnika liječenih infliksimabom i metotreksatom nego u skupini koja je primala samo metotreksat, osobito pri dozama od 6 mg/kg ili višim (vidjeti dio 4.4).

Nakon stavljanja lijeka u promet infekcije su bile najčešća spontano prijavljena ozbiljna nuspojava. Neki su slučajevi imali smrtni ishod. Gotovo 50% prijavljenih smrtnih slučajeva bilo je povezano s infekcijom. Prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, ponekad sa smrtnim ishodom, uključujući milijarnu tuberkulozu i ekstrapulmonalnu tuberkulozu (vidjeti dio 4.4).

Zloćudne i limfoproliferativne bolesti

U kliničkim ispitivanjima s infliksimabom u kojima je liječeno 5780 bolesnika, što predstavlja ukupno 5494 bolesnik-godina, otkriveno je 5 slučajeva limfoma i 26 slučajeva zloćudnih bolesti koje nisu bili limfomi, u odnosu na niti jedan slučaj limfoma i jedan slučaj zloćudne bolesti koja nije bila limfom u 1600 bolesnika koji su primali placebo, što predstavlja ukupno 941 bolesnik-godinu.

Dugoročnim praćenjem sigurnosti u nastavku kliničkih ispitivanja infliksimaba u trajanju do 5 godina, što predstavlja ukupno 6234 bolesnik-godina (3210 bolesnika), prijavljeno je 5 slučajeva limfoma i 38 slučajeva zloćudne bolesti koja nije bila limfom.

Slučajevi zloćudnih bolesti, uključujući limfom, prijavljeni su i nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4.).

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju u bolesnika sa srednje teškim do teškim KOPB-om koji su bili aktivni ili bivši pušači, 157 odraslih bolesnika liječilo se sličnim dozama lijeka infliksimaba kakve su se primjenjivale u bolesnika s reumatoidnim artritisom i onih s Crohnovom bolešću. Devet bolesnika razvilo je zloćudnu bolest, uključujući limfom u jednom slučaju. Medijan trajanja praćenja iznosio je 0,8 godina (incidencija 5,7% [95% CI 2,65%-10,6%]). U kontrolnoj skupini od 77 bolesnika prijavljen je jedan slučaj zloćudne bolesti (medijan trajanja praćenja bio je 0,8 godina; incidencija 1,3% [95% CI 0,03%-7,0%]). Većina zloćudnih promjena razvila se na plućima, glavi i vratu.

Populacijsko retrospektivno kohortno ispitivanje pokazalo je povećanu incidenciju raka cerviksa u žena s reumatoidnim artritisom liječenih infliksimabom u usporedbi s bolesnicama koje nisu bile liječene biološkim lijekovima ili općom populacijom, uključujući i one starije od 60 godina (vidjeti dio 4.4).

Nadalje, nakon stavljanja u promet prijavljeni su slučajevi hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika liječenih lijekom infliksimab, s time da se većina slučajeva javila u bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom i to većinom u adolescenata i mlađih odraslih muškaraca (vidjeti dio 4.4).

Zatajenje srca

U kliničkom ispitivanju faze II s ciljem procjene učinka lijeka infliksimab na kongestivno zatajenje srca uočena je veća incidencija mortaliteta uslijed pogoršanja srčane funkcije u bolesnika liječenih lijekom infliksimab, osobito u onih koji su primali dozu veću od 10 mg/kg (tj. dvostruko veću od maksimalne odobrene doze). U tom je ispitivanju 150 bolesnika s kroničnim zatajenjem srca NYHA stupnja III-IV (ejekcijska frakcija lijeve klijetke ≤ 35%) liječeno sa 3 infuzije lijeka infliksimab u dozi od 5 mg/kg odnosno 10 mg/kg ili je primalo placebo tijekom 6 tjedana. Nakon 38 tjedana umrlo je 9 od 101 bolesnika liječenih lijekom infliksimab (dvoje koji su primali dozu od 5 mg/kg i sedmero koji su primali dozu od 10 mg/kg), dok je među 49 bolesnika koji su primali placebo zabilježen samo jedan smrtni slučaj.

Nakon stavljanja u promet bilo je prijava pogoršanja zatajenja srca u bolesnika s ili bez utvrđenih precipitirajućih čimbenika koji su primali infliksimab. Također su nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni slučajevi novonastalog zatajenja srca, uključujući zatajenje srca u bolesnika u kojih prethodno nije bila utvrđena kardiovaskularna bolest. Neki od tih bolesnika bili su mlađi od 50 godina.

Hepatobilijarni događaji

U kliničkim ispitivanjima opažen je blagi do umjereni porast vrijednosti ALT-a i AST-a u bolesnika koji su primali infliksimab, ali nije došlo do razvoja teškog oštećenja jetre. Opažen je povišen ALT ≥ 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) (vidjeti Tablicu 2). Povišene aminotransferaze (češće ALT nego AST) primijećene su u većem postotku u bolesnika koji su primali infliksimab nego u kontrolnim skupinama, kako pri primjeni lijeka infliksimab u monoterapiji, tako i pri primjeni u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Poremećaji vrijednosti aminotransferaza većinom su bili prolaznog karaktera, iako je u manjeg broja bolesnika povišenje koncentracije tih enzima trajalo dulje. Bolesnici s povišenim ALT-om i AST-om u pravilu nisu imali simptoma, a odstupanja bi se smanjila ili vratila na normalne vrijednosti bilo s nastavkom ili prekidom davanja lijeka infliksimab ili modifikacijom istodobno primijenjenih lijekova. Nakon stavljanja u promet, u bolesnika koji su primali infliksimab prijavljeni su slučajevi žutice i hepatitisa, koji je u nekim slučajevima imao obilježja autoimunog hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Tablica 2
Udio bolesnika s povišenom aktivnošću ALT-a u kliničkim ispitivanjima

Indikacija	Broj bolesnika[3]		Medijan praćenja (tjedni)[4]		≥ 3 x GGN		≥ 5 x GGN	
	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab
Reumatoidni artritis[1]	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Crohnova bolest[2]	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika	N/P	139	N/P	53,0	N/P	4,4%	N/P	1,5%
Ulcerozni kolitis	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Ulcerozni kolitis u pedijatrijskih bolesnika	N/P	60	N/P	49,4	N/P	6,7%	N/P	1,7%
Ankilozantni spondilitis	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Psorijatični artritis	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Plak psorijaza	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

1 Bolesnici u placebo skupini primali su metotreksat, dok su bolesnici u infliksimab skupini primali i infliksimab i metotreksat.
2 Bolesnici u placebo skupini u dva klinička ispitivanja faze III u Crohnovoj bolesti, ACCENT I i ACCENT II, primili su inicijalnu dozu infliksimaba od 5 mg/kg na početku ispitivanja, dok su u fazi održavanja primali placebo. Bolesnici koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala placebo tijekom terapije održavanja, a kasnije prebačeni u skupinu koja je primala infliksimab, u svrhu analize ALT-a uključeni su u skupinu koja je primala infliksimab. U kliničkom ispitivanju faze IIIb u Crohnovoj bolesti, pod nazivom SONIC, bolesnici u placebo skupini primali su AZA u dozi od 2,5 mg/kg/dan kao aktivnu kontrolu uz placebo infuzije infliksimaba.
3 Broj bolesnika uključenih u analizu ALT-a.
4 Medijan praćenja temelji se na broju liječenih bolesnika.
N/P nije primjenjivo

Antinuklearna protutijela (ANA)/protutijela protiv dvolančane DNA (dsDNA)

Otprilike polovica bolesnika liječenih infliksimabom u kliničkim ispitivanjima koji su na početku ispitivanja bili negativni na ANA postali su pozitivni na ANA tijekom ispitivanja, u odnosu na približno jednu petinu bolesnika koji su primali placebo. Protutijela protiv dvolančane DNA po prvi puta su otkrivena u oko 17% bolesnika liječenih infliksimabom, u odnosu na 0% bolesnika koji su primali placebo. Na zadnjem je pregledu 57% bolesnika liječenih infliksimabom imalo pozitivan nalaz protutijela protiv dvolančane DNA. Ipak, učestalost prijavljivanja lupusa i sindroma nalik lupusu i dalje je manje česta (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Bolesnici s juvenilnim reumatoidnim artritisom

Kliničko ispitivanje lijeka infliksimab provedeno je u 120 bolesnika (dobni raspon: 4-17 godina) s aktivnim juvenilnim reumatoidnim artritisom usprkos liječenju metotreksatom. Bolesnici su kao uvodnu terapiju primili 3 doze infliksimaba u dozi od 3 mg/kg (u 0., 2. i 6. tjednu) ili 6 mg/kg (u 14., 16. i 20. tjednu), a nakon toga se provodila terapija održavanja svakih 8 tjedana, u kombinaciji s metotreksatom.

Reakcije na infuziju
Reakcije na infuziju javile su se u 35% bolesnika s juvenilnim reumatoidnim artritisom koji su primali dozu od 3 mg/kg i u 17,5% bolesnika koji su primali dozu od 6 mg/kg. U skupini koja je primala dozu od 3 mg/kg lijeka infliksimab, 4 od 60 bolesnika imala su ozbiljnu reakciju na infuziju dok su 3 bolesnika prijavila moguću anafilaktičku reakciju (od kojih su 2 bile među ozbiljnim reakcijama na infuziju). U skupini koja je primala dozu od 6 mg/kg, 2 od 57 bolesnika imala su ozbiljnu reakciju na infuziju, od kojih se u jednog moglo raditi o anafilaktičkoj reakciji (vidjeti dio 4.4).

Imunogenost
Protutijela protiv infliksimaba razvila su se u 38% bolesnika koji su primali dozu od 3 mg/kg te u 12% bolesnika koji su primali dozu od 6 mg/kg. Titar protutijela bio je zamjetno viši u skupini koja je primala dozu od 3 mg/kg u odnosu na skupinu koja je primala dozu od 6 mg/kg.

Infekcije
Infekcije su se javile u 68% djece (41/60) koja su primala infliksimab u dozi od 3 mg/kg tijekom 52 tjedna, u 65% djece (37/57) koja su primala infliksimab u dozi od 6 mg/kg tijekom 38 tjedana i u 47% djece (28/60) koja su primala placebo tijekom 14 tjedana (vidjeti dio 4.4).

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika

Sljedeće nuspojave prijavljene su češće u djece s Crohnovom bolešću uključene u kliničko ispitivanje REACH (vidjeti dio 5.1) nego u odraslih bolesnika s Crohnovom bolešću: anemija (10,7%), krv u stolici (9,7%), leukopenija (8,7%), navale crvenila (8,7%), virusne infekcije (7,8%), neutropenija (6,8%), bakterijske infekcije (5,8%) i alergijske reakcije dišnog sustava (5,8%). Osim toga, prijavljeni su i prijelomi kostiju (6,8%) ali nije utvrđena uzročna povezanost. O ostalim posebnostima raspravlja se u daljnjem tekstu.

Reakcije vezane uz infuziju
U ispitivanju REACH ukupno je 17,5% randomiziranih bolesnika imalo jednu ili više reakcija na infuziju. Ozbiljnih reakcija na infuziju nije bilo, a 2 su ispitanika u ispitivanju REACH imala anafilaktičke reakcije koje nisu bile ozbiljne.

Imunogenost
Protutijela protiv infliksimaba otkrivena su u 3 pedijatrijska bolesnika (2,9%).

Infekcije
U ispitivanju REACH infekcije su prijavljene u 56,3% randomiziranih ispitanika liječenih infliksimabom. Infekcije su prijavljene češće u ispitanika koji su primali infuzije svakih 8 tjedana (73,6%), nego u onih koji su ih primali svakih 12 tjedana (38,0%), dok su ozbiljne infekcije prijavljene u 3 ispitanika koji su terapiju održavanja primali svakih 8 tjedana i u 4 ispitanika koji su je primali svakih 12 tjedana. Najčešće prijavljene infekcije bile su infekcije gornjih dišnih puteva i faringitis, a najčešće prijavljena ozbiljna infekcija bio je apsces. Prijavljena su i 3 slučaja pneumonije (1 ozbiljan) i 2 slučaja herpesa zoster (niti jedan ozbiljan).

Ulcerozni kolitis u pedijatrijskih bolesnika

Ukupno uzevši, nuspojave prijavljene u ispitivanjima ulceroznog kolitisa u pedijatrijskih bolesnika (C0168T72) i odraslih (ACT 1 i ACT 2) općenito su bile konzistentne. U ispitivanju C0168T72 najčešće nuspojave bile su infekcije gornjih dišnih puteva, faringitis, bol u abdomenu, vrućica i glavobolja. Najčešći štetni događaj bilo je pogoršanje ulceroznog kolitisa, čija je incidencija bila viša u bolesnika koji su terapiju primali svakih 12 tjedana nego u onih koji su je primali svakih 8 tjedana.

Reakcije vezane uz infuziju
Ukupno je 8 od 60 liječenih bolesnika (13,3%) imalo jednu ili više reakcija na infuziju. Reakcije su se javile u 4 od 22 bolesnika (18,2%) u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 8 tjedana te u

3 od 23 bolesnika (13,0%) koji su terapiju primali svakih 12 tjedana. Nisu prijavljene ozbiljne reakcije na infuziju. Sve su reakcije na infuziju bile blagog ili umjerenog intenziteta.

Imunogenost
Protutijela protiv infliksimaba su do kraja 54. tjedna otkrivena u 4 bolesnika (7,7%).

Infekcije
Infekcije su prijavljene u 31 od 60 liječenih bolesnika (51,7%) u ispitivanju C0168T72, od kojih je u njih 22 (36,7%) bila potrebna peroralna ili parenteralna antibiotska terapija. Udio bolesnika s infekcijama u ispitivanju C0168T72 bio je sličan kao u ispitivanju Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika (REACH), ali veći nego udio u ispitivanjima ulceroznog kolitisa u odraslih (ACT 1 i ACT 2). Ukupna incidencija infekcija u ispitivanju C0168T72 bila je 13/22 (59%) u skupini koja je primala terapiju održavanja svakih 8 tjedana, a 14/23 (60,9%) u skupini koja je tu terapiju primala svakih 12 tjedana. Najčešće prijavljene infekcije dišnog sustava bile su infekcije gornjih dišnih puteva (7/60 [12%]) i faringitis (5/60 [8%]). Ozbiljne infekcije prijavljene su u 12% svih liječenih bolesnika (7/60).

U ovom je ispitivanju bilo više bolesnika u dobnoj skupini od 12 do 17 godina (45/60 [75,0%]) nego u dobnoj skupini od 6 do 11 godina (15/60 [25,0%]). Iako je broj bolesnika u svakoj podskupini premalen da bi omogućio donošenje konačnih zaključaka o utjecaju dobi na sigurnost primjene, u mlađoj je dobnoj skupini bio veći udio bolesnika s ozbiljnim štetnim događajima zbog primjene lijeka kao i veći udio onih koji su prekinuli liječenje zbog tih događaja nego u starijoj skupini. Iako je postotak bolesnika koji su dobili infekciju također bio veći u mlađoj dobnoj skupini, udio ozbiljnih infekcija bio je sličan u obje dobne skupine. Ukupni udjeli štetnih događaja i reakcija na infuziju bili su slični u dobnoj skupini od 6 do 11 godina i onoj od 12 do 17 godina.

Razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet

Ozbiljne nuspojave infliksimaba u pedijatrijskih bolesnika spontano prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet uključivale su zloćudne bolesti među kojima i hepatosplenički limfom T-stanica, prolazne poremećaje vrijednosti jetrenih enzima, sindrome slične lupusu i pozitivan nalaz autoprotutijela (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Druge posebne populacije

Starije osobe

U kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, incidencija ozbiljnih infekcija u skupini koja je liječena infliksimabom i metotreksatom bila je veća u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (11,3%) nego u onih mlađih od 65 godina (4,6%). U bolesnika koji su liječeni samo metotreksatom, incidencija ozbiljnih infekcija bila je 5,2% u bolesnika u dobi od 65 ili više godina u odnosu na 2,7% u bolesnika mlađih od 65 godina (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja. Primjena jednokratnih doza do 20 mg/kg nije izazvala toksične učinke.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori faktora nekroze tumora alfa (TNF_α), ATK oznaka: L04AB02

Remsima je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Mehanizam djelovanja

Infliksimab je kimerično ljudsko-mišje monoklonsko protutijelo koje se vezuje s velikim afinitetom za topive i transmembranske oblike faktora nekroze tumora alfa (TNF_α), ali ne i za limfotoksin alfa (TNF_β).

Farmakodinamički učinci

Infliksimab inhibira funkcionalno djelovanje TNF_α u raznim vrstama bioloških pokusa *in vitro.* Infliksimab je spriječio bolest u transgeničnih miševa koji razvijaju poliartritis kao posljedicu konstitutivne ekspresije humanog TNF_α, a kada je primijenjen nakon nastupa bolesti, omogućio je cijeljenje erodiranih zglobova. *In vivo*, infliksimab brzo stvara stabilne komplekse s humanim TNF_α, što se događa usporedno s gubitkom bioaktivnosti TNF_α.

Povišene koncentracije TNF_α pronađene su u zglobovima bolesnika s reumatoidnim artritisom i povezane su s pojačanom aktivnošću bolesti. Tijekom liječenja reumatoidnog artritisa infliksimabom smanjili su se infiltrati upalnih stanica u područjima upale u zglobu kao i ekspresija molekula koje posreduju pri staničnoj adheziji, kemoatrakciji i razgradnji tkiva. Nakon liječenja infliksimabom, bolesnici su imali snižene koncentracije interleukina 6 (IL-6) i C-reaktivnog proteina (CRP) u serumu u odnosu na vrijednosti na početku liječenja, dok je u bolesnika s reumatoidnim artritisom i sniženom koncentracijom hemoglobina na početku liječenja došlo do povišenja koncentracije hemoglobina. U odnosu na stanice neliječenih bolesnika nije opaženo značajno smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi bolesnika koji su primali infliksimab niti njihovog proliferativnog odgovora na mitogenu stimulaciju *in vitro*. U bolesnika s psorijazom, liječenje infliksimabom dovelo je do smanjenja upale u epidermalnom sloju i normalizacije diferencijacije keratocita u psorijatičnim plakovima. U bolesnika s psorijatičnim artritisom kratkotrajno liječenje lijekom infliksimab smanjilo je broj T-stanica i krvnih žila u sinovijalnoj membrani i koži zahvaćenoj psorijazom.

Histološka analiza uzoraka kolona uzetih biopsijom prije i 4 tjedna nakon primjene infliksimaba pokazala je značajno smanjenje mjerljivog TNF_α. Liječenje bolesnika s Crohnovom bolešću infliksimabom također je bilo povezano sa značajnim smanjenjem CRP-a, upalnog biljega čija je koncentracija u serumu tih bolesnika često povećana. Ukupan broj perifernih bijelih krvnih stanica bio je minimalno promijenjen u bolesnika liječenih infliksimabom, iako su promjene u limfocitima, monocitima i neutrofilima odražavale pomak prema normalnim rasponima. Mononuklearne stanice u perifernoj krvi bolesnika liječenih infliksimabom pokazale su neumanjenu proliferativnu sposobnost odgovora na stimulaciju u odnosu na neliječene bolesnike. Nakon liječenja infliksimabom nisu primijećene značajne promjene u proizvodnji citokina od strane stimuliranih mononuklearnih stanica u perifernoj krvi. Analiza mononuklearnih stanica u lamini propriji, dobivenih biopsijom sluznice crijeva, pokazala je da je liječenje infliksimabom dovelo do smanjenja broja stanica koje mogu izraziti TNF_α i interferon γ. Dodatna histološka istraživanja pružila su dokaze da liječenje infliksimabom smanjuje infiltraciju upalnih stanica u zahvaćena područja crijeva te prisutnost upalnih biljega na tim mjestima. Endoskopska istraživanja sluznice crijeva pokazala su znakove zacjeljenja sluznice u bolesnika liječenih infliksimabom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis u odraslih bolesnika

Djelotvornost infliksimaba ispitivana je u dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, pivotalna klinička ispitivanja: ATTRACT i ASPIRE. U oba je ispitivanja bila dopuštena istodobna primjena ustaljenih doza folatne kiseline, peroralnih kortikosteroida (≤ 10 mg na dan) i/ili nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Primarne mjere ishoda bile su smanjenje znakova i simptoma prema kriterijima Američkog reumatološkog društva (engl. *American College of Rheumatology*, ACR) (ACR20 za ATTRACT, granična vrijednost ACR-N za ASPIRE), sprečavanje strukturnog oštećenja zglobova te poboljšanje funkcionalne sposobnosti. Smanjenje znakova i simptoma bilo je definirano kao najmanje 20%-tno poboljšanje (ACR20) s obzirom na broj osjetljivih i otečenih zglobova te poboljšanje u 3 od sljedećih 5 kriterija: (1) općoj ocjeni ispitivača, (2) općoj ocjeni bolesnika, (3) mjerilu funkcije/ograničenja, (4) vizualnoj analognoj skali boli i (5) brzini sedimentacije eritrocita ili C-reaktivnog proteina. Za ACR-N su korišteni isti kriteriji kao i za ACR20, a rezultat je dobiven izračunavanjem najmanjeg postotka poboljšanja broja otečenih zglobova, broja osjetljivih zglobova i medijana vrijednosti preostalih pet komponenti ACR odgovora. Oštećenje strukture zgloba (erozije i sužavanje zglobnog prostora) kako na šakama tako i na stopalima mjerilo se u odnosu na početne vrijednosti prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove bodovne skale (0-440). Za mjerenje prosječne promjene fizičke funkcije bolesnika tijekom vremena u odnosu na funkciju na početku ispitivanja rabio se Upitnik za procjenu zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ; skala 0-3).

U placebom kontroliranom ispitivanju ATTRACT procjenjivan je odgovor na liječenje nakon 30., 54. i 102. tjedna u 428 bolesnika koji su imali aktivni reumatoidni artritis usprkos liječenju metotreksatom. Približno 50% bolesnika pripadalo je funkcionalnoj klasi III. Bolesnici su primali ili placebo ili infliksimab u dozi od 3 mg/kg odnosno 10 mg/kg 0., 2. i 6. tjedna ispitivanja, a zatim svakih 4 ili 8 tjedana. Svi su bolesnici uzimali ustaljenu dozu metotreksata (medijan 15 mg na tjedan) tijekom 6 mjeseci prije uključenja u ispitivanje i trebali su nastaviti s uzimanjem istih doza tijekom čitavog ispitivanja.

Rezultati nakon 54 tjedana (ACR20, HAQ i ukupan rezultat prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove bodovne skale) prikazani su u Tablici 3. Opažen je veći stupanj kliničkog odgovora (ACR50 i ACR70) u svim skupinama bolesnika koji su primali infliksimab nakon 30 i 54 tjedana u odnosu na bolesnike koji su primali samo metotreksat.

Smanjenje brzine napredovanja strukturnog oštećenja zglobova (erozije i sužavanje zglobnog prostora) primijećeno je nakon 54 tjedana u svim skupinama bolesnika koji su primali infliksimab (Tablica 3).

Učinci opaženi nakon 54 tjedna održali su se tijekom 102 tjedna. Budući da je veći broj bolesnika prekinuo liječenje, ne može se odrediti značaj razlike u učinku infliksimaba i samog metotreksata.

Tablica 3
Učinci na ACR20, strukturna oštećenja zglobova i funkcionalnu sposobnost u 54. tjednu, ATTRACT

		infliksimab[b]				
	Kontrolna skupina[a]	3 mg/kg svakih 8 tjedana	3 mg/kg svaka 4 tjedna	10 mg/kg svakih 8 tjedana	10 mg/kg svaka 4 tjedna	ukupno infliksimab[b]
Bolesnici s odgovorom ACR20/ evaluirani bolesnici (%)	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Ukupan broj bodova[d] (van der Heijdeova modifikacija Sharpove bodovne skale)						
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost ± SD[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
Medijan (interkvartilni raspon)	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)
Bolesnici bez pogoršanja/evaluirani bolesnici (%)[c]	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
Promjena HAQ-a od početne vrijednosti[e] (evaluirani bolesnici)	87	86	85	87	81	339
Prosječna vrijednost ± SD[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 kontrolna skupina = svi su bolesnici imali aktivni reumatoidni artritis usprkos liječenju ustaljenim dozama metotreksata tijekom 6 mjeseci prije uključenja u ispitivanje i trebali su nastaviti s uzimanjem istih doza tijekom čitavog ispitivanja. Dopuštala se istodobna primjena ustaljenih doza peroralnih kortikosteroida (≤ 10 mg/dan) i/ili nesteroidnih protuupalnih lijekova, a davala se i nadomjesna terapija folatima.

b sve doze infliksimaba davale su se u kombinaciji s metotreksatom i folatima, a u nekim slučajevima i s kortikosteroidima i/ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima

c $p < 0,001$ za svaku skupinu liječenu infliksimabom u usporedbi s kontrolnom skupinom

d veće vrijednosti znače jače oštećenje zgloba

e HAQ = upitnik za procjenu zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire)*; veće vrijednosti označavaju manji stupanj onesposobljenosti.

U ispitivanju ASPIRE ocjenjivali su se odgovori na terapiju nakon 54 tjedna u 1004 bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom (medijan broja otečenih zglobova 19, a osjetljivih zglobova 31) u ranoj fazi (trajanje bolesti ≤ 3 godine, medijan 0,6 godina), koji nisu prethodno liječeni metotreksatom. Svi su bolesnici primili metotreksat (doza optimizirana na 20 mg tjedno do 8. tjedna) te ili placebo ili 3 mg/kg odnosno 6 mg/kg infliksimaba 0., 2. i 6. tjedna ispitivanja, a zatim svakih 8 tjedana. Rezultati nakon 54 tjedana prikazani su u Tablici 4.

Nakon 54 tjedana liječenja u obje skupine bolesnika koji su primali infliksimab + metotreksat došlo je do statistički značajnog poboljšanja simptoma i znakova bolesti u odnosu na bolesnike koji su primali samo metotreksat, mjereno udjelom bolesnika koji su postigli odgovor ACR20, 50 i 70.

Više od 90% bolesnika uključenih u ASPIRE imalo je barem dvije upotrebljive rendgenske snimke zglobova. Opaženo je smanjenje brzine napredovanja strukturnog oštećenja zglobova u 30. i 54. tjednu u skupinama bolesnika koji su primali infliksimab + metotreksat, u odnosu na bolesnike koji su liječeni samo metotreksatom.

Tablica 4
Učinci na ACRn, strukturna oštećenja zglobova i funkcionalnu sposobnost u 54. tjednu, ASPIRE

		Infliksimab + MTX		
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinirano
Broj randomiziranih ispitanika	282	359	363	722
Postotak poboljšanja ACR odgovora				
Prosječna vrijednost ± SD[a]	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Promjena od početnog ukupnog broja bodova prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove bodovne skale[b]				
Prosječna vrijednost ± SD[a]	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Medijan	0,43	0,00	0,00	0,00
Prosjek poboljšanja HAQ od početne vrijednosti tijekom razdoblja od 30. do 54. tjedna[c]				
Prosječna vrijednost ± SD[d]	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a $p < 0,001$ za svaku skupinu liječenu infliksimabom u odnosu na kontrolnu skupinu.
b veće vrijednosti znače jače oštećenje zgloba.
c HAQ = upitnik za procjenu zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire*); veće vrijednosti označavaju manji stupanj onesposobljenosti.
d $p = 0,030$ za skupinu koja je primala dozu od 3 mg/kg i $p < 0,001$ za skupinu koja je primala dozu od 6 mg/kg u usporedbi s placebo + MTX.

Titraciju doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom podupiru podaci koji dolaze iz ispitivanja ATTRACT, ASPIRE i START. START je bilo randomizirano, multicentrično, dvostruko slijepo ispitivanje sigurnosti primjene u 3 paralelne skupine bolesnika. U skupini u kojoj su bili bolesnici koji nisu odgovorili na liječenje na odgovarajući način (skupina 2, n = 329) bilo je dozvoljeno postupno povećavati dozu sa 3 mg/kg na najviše 9 mg/kg u koracima od 1,5 mg/kg. U većine bolesnika (67%) nije bila potrebna titracija doze. Među bolesnicima u kojih je bila potrebna titracija doze, klinički je odgovor postiglo njih 80%, pri čemu je u većini slučajeva (64%) trebalo samo jednom prilagođavati doze za 1,5 mg/kg.

Crohnova bolest u odraslih bolesnika

Uvodna terapija u umjerenoj do teškoj, aktivnoj Crohnovoj bolesti
Djelotvornost liječenja jednokratnom dozom infliksimaba ispitana je u 108 bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću (indeks aktivnosti Crohnove bolesti, engl. *Crohn's Disease Activity Index,* CDAI, ≥ 220 i ≤ 400) u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju odgovora na dozu. Od tih 108 bolesnika, 27 je liječeno preporučenom dozom infliksimaba od 5 mg/kg. Svi su bolesnici imali neodgovarajući odgovor na prethodno konvencionalno liječenje. Bila je dopuštena istodobna primjena konvencionalne terapije u ustaljenoj dozi, koju je nastavilo primati 92% bolesnika.

Primarnu mjeru ishoda ispitivanja činio je udio bolesnika koji su pokazali klinički odgovor, definiran kao smanjenje CDAI za ≥ 70 bodova u odnosu na početne vrijednosti nakon 4 tjedna, bez povećanja doza lijekova koji se daju u Crohnovoj bolesti ili kirurškog liječenja Crohnove bolesti. Bolesnici koji su odgovorili na liječenje nakon 4 tjedna praćeni su do 12. tjedna. Sekundarne mjere ishoda obuhvaćale su udio bolesnika u kliničkoj remisiji nakon 4 tjedna liječenja (CDAI < 150) te održanost kliničkog odgovora tijekom vremena.

Četvrtog tjedna nakon primjene jednokratne doze ispitivanog lijeka klinički su odgovor postigla 22 od 27 (81%) bolesnika liječenih infliksimabom u dozi od 5 mg/kg naspram 4 od 25 (16%) bolesnika koji su primili placebo ($p < 0,001$). Također, u 4. je tjednu 13 od 27 (48%) bolesnika liječenih infliksimabom postiglo kliničku remisiju bolesti (CDAI < 150), naspram jednog od 25 (4%) bolesnika koji su primili placebo. Odgovor na liječenje zabilježen je u roku od dva tjedna, a najjači je bio u 4. tjednu. Na posljednjem pregledu nakon 12 tjedana, 13 od 27 (48%) bolesnika liječenih infliksimabom i dalje je pokazivalo klinički odgovor na liječenje.

Terapija održavanja u umjerenoj do teškoj, aktivnoj Crohnovoj bolesti u odraslih bolesnika
Djelotvornost ponovljenih infuzija infliksimaba ispitivala se u jednogodišnjem kliničkom ispitivanju (ACCENT I).
Ukupno je 573 bolesnika s umjerenom do teškom, aktivnom Crohnovom bolešću (CDAI ≥ 220 i ≤ 400) primilo jednokratnu infuziju infliksimaba u dozi od 5 mg/kg u nultom tjednu. Od 580 uključenih bolesnika 178 (30,7%) je imalo težak oblik bolesti (CDAI rezultat > 300 uz istodobno uzimanje kortikosteroida i/ili imunosupresiva), što je odgovaralo populaciji definiranoj u indikaciji (vidjeti dio 4.1). U drugom tjednu ispitivanja procijenjen je klinički odgovor u svih bolesnika koji su potom randomizirani u jednu od 3 terapijske skupine: skupinu koja je kao terapiju održavanja primala placebo, skupinu koja je primala infuziju u dozi od 5 mg/kg i skupinu koja je primala infuziju u dozi od 10 mg/kg. Bolesnici u sve 3 skupine primili su ponovne infuzije u 2. i 6. tjednu te svakih 8 tjedana nakon toga.

Klinički je odgovor do 2. tjedna nastupio u 335 (58%) od 573 randomizirana bolesnika. Ti su bolesnici klasificirani kao bolesnici s odgovorom u 2. tjednu te su uključeni u primarnu analizu (vidjeti Tablicu 5). Od bolesnika koji su klasificirani kao oni koji nisu odgovorili u 2. tjednu, njih 32% (26/81) u skupini koja je primala placebo i 42% (68/163) u skupini koja je primala infliksimab postiglo je klinički odgovor do 6. tjedna. Nakon toga se skupine nisu razlikovale s obzirom na broj bolesnika koji su imali kasni odgovor.

Dvije primarne mjere ishoda bile su udio bolesnika u kliničkoj remisiji (CDAI < 150) u 30. tjednu i vrijeme do gubitka odgovora do 54. tjedna. Nakon 6. tjedna bilo je dopušteno postupno smanjenje doze kortikosteroida.

Tablica 5
Učinci na stope odgovora i remisije, podaci iz ACCENT I (bolesnici s odgovorom u 2. tjednu)

	ACCENT I (bolesnici s odgovorom u 2. tjednu) % bolesnika		
	Terapija održavanja placebom (n = 110)	Terapija održavanja infliksimabom 5 mg/kg (n = 113) (p-vrijednost)	Terapija održavanja infliksimabom 10 mg/kg (n = 112) (p-vrijednost)
Medijan vremena do gubitka odgovora u razdoblju do 54. tjedna	19 tjedana	38 tjedana (0,002)	> 54 tjedna (< 0,001)
30. tjedan			
Klinički odgovor[a]	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klinička remisija	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remisija bez steroida	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
54. tjedan			
Klinički odgovor[a]	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klinička remisija	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Održana remisija bez steroida[b]	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a Smanjenje CDAI ≥ 25% i ≥ 70 bodova.
b CDAI < 150 i u 30. i u 54. tjednu, bez uzimanja kortikosteroida tijekom 3 mjeseca prije 54. tjedna u bolesnika koji su primali kortikosteroide na početku ispitivanja.

Počevši od 14. tjedna, bolesnike koji su odgovorili na liječenje, no u kojih se kliničko poboljšanje kasnije izgubilo, bilo je dopušteno prebaciti na dozu infliksimaba koja je bila za 5 mg/kg veća od one koju su primali nakon randomizacije. Osamdeset i devet posto (50/56) bolesnika u kojih se klinički

odgovor na terapiju održavanja infliksimabom u dozi od 5 mg/kg izgubio nakon 14. tjedna reagiralo je na liječenje infliksimabom u dozi od 10 mg/kg.

U odnosu na skupinu koja je primala placebo, u skupinama koje su primale infliksimab kao terapiju održavanja opaženo je poboljšanje u mjerilima kvalitete života, smanjenje hospitalizacija zbog bolesti te smanjena primjena kortikosteroida u 30. i 54. tjednu ispitivanja.

Infliksimab sa ili bez AZA ispitivao se u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom (SONIC) u 508 odraslih bolesnika sa srednje teškom do teškom Crohnovom bolešću (CDAI ≥ 220 i ≤ 450) koji prethodno nisu primali biološke lijekove niti imunosupresive i u kojih je medijan trajanja bolesti iznosio 2,3 godine. Na početku je 27,4% bolesnika primalo sistemske kortikosteroide, 14,2% bolesnika primalo je budezonid, a 54,3% bolesnika primalo je spojeve 5-ASA. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala monoterapiju AZA, skupinu koja je primala monoterapiju infliksimabom ili u skupinu koja je primala kombiniranu terapiju infliksimab + AZA. Infliksimab je primijenjen u dozi od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu, a potom svakih 8 tjedana. AZA se davao u dozi od 2,5 mg/kg na dan.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je klinička remisija bez primjene kortikosteroida u 26. tjednu, što je značilo da bolesnik u kliničkoj remisiji (CDAI < 150) najmanje 3 tjedna nije uzimao peroralne sistemske kortikosteroide (prednizon ili slično) ni budezonid u dozi od > 6 mg/dan. Rezultati su prikazani u Tablici 6. Udio bolesnika kojima je sluznica zacijelila u 26. tjednu bio je značajno veći u skupini koja je primala infliksimab + AZA (43,9%, p < 0,001) i skupini koja je primala monoterapiju infliksimabom (30,1%, p = 0,023) nego u skupini koja je primala monoterapiju AZA (16,5%).

Tablica 6
Postotak bolesnika koji su postigli kliničku remisiju bez kortikosteroida u 26. tjednu, SONIC

	Monoterapija AZA	Monoterapija infliksimabom	Kombinirana terapija infliksimab + AZA
26. tjedan			
Svi randomizirani bolesnici	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) (p = 0,006)*	56,8% (96/169) (p < 0,001)*

* p-vrijednosti odnose se na usporedbu svake skupine koja je primala infliksimab sa skupinom koja je primala monoterapiju AZA.

Slični trendovi u postizanju kliničke remisije bez kortikosteroida opaženi su i u 50. tjednu. Osim toga, primijećeno je da je infliksimab poboljšao kvalitetu života mjerenu pomoću upitnika IBDQ.

Uvodna terapija u fistulirajućoj, aktivnoj Crohnovoj bolesti
Djelotvornost lijeka ispitivala se i u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju koje je uključilo 94 bolesnika s fistulirajućim oblikom Crohnove bolesti u kojih su fistule bile prisutne najmanje 3 mjeseca. Trideset i jedan od tih bolesnika liječen je infliksimabom u dozi od 5 mg/kg. Približno 93% bolesnika prethodno je primalo antibiotsku ili imunosupresivnu terapiju.

Bila je dopuštena istodobna primjena konvencionalnih lijekova u ustaljenoj dozi te je 83% bolesnika nastavilo primati najmanje jedan od tih lijekova. Bolesnici su primili tri doze placeba ili infliksimaba u 0., 2. i 6. tjednu. Bolesnici su praćeni tijekom sljedećih 26 tjedana. Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika koji su pokazali klinički odgovor, definiran kao ≥ 50%-tno smanjenje početnog broja fistula koje su se cijedile na lagani pritisak u najmanje dva uzastopna posjeta (u razmaku od 4 tjedna), bez povećanja doze lijekova za Crohnovu bolest ili kirurškog liječenja Crohnove bolesti.

Klinički odgovor postiglo je 68% bolesnika (21/31) liječenih infliksimabom u dozi od 5 mg/kg naspram 26% bolesnika (8/31) koji su primali placebo (p = 0,002). U skupinama liječenima infliksimabom medijan vremena do pojave kliničkog odgovora iznosio je 2 tjedna. Medijan trajanja odgovora bio je 12 tjedana. Uz to, zatvaranje svih fistula postignuto je u 55% bolesnika liječenih infliksimabom, u odnosu na 13% bolesnika koji su primali placebo (p = 0,001).

Terapija održavanja u fistulirajućoj, aktivnoj Crohnovoj bolesti
Djelotvornost ponovljenih infuzija infliksimaba u bolesnika s fistulirajućim oblikom Crohnove bolesti ispitivala se u jednogodišnjem kliničkom ispitivanju (ACCENT II). Ukupno je 306 bolesnika primilo 3 doze infliksimaba u dozi od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu. Na početku ispitivanja 87% bolesnika imalo je perianalne fistule, 14% abdominalne fistule, a 9% rektovaginalne fistule. Medijan aktivnosti mjeren na CDAI skali iznosio je 180. U 14. je tjednu ocijenjen klinički odgovor 282 bolesnika koji su randomizirani da do 46. tjedna primaju ili placebo ili dozu od 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 tjedana.

Bolesnici s odgovorom u 14. tjednu (195/282) bili su uključeni u analizu primarne mjere ishoda, a to je bilo vrijeme od randomizacije do gubitka odgovora (vidjeti Tablicu 7). Nakon 6. tjedna bilo je dopušteno postupno smanjenje doze kortikosteroida.

Tablica 7
Učinci na stopu odgovora, podaci iz ACCENT II (bolesnici s odgovorom u 14. tjednu)

	ACCENT II (bolesnici s odgovorom u 14. tjednu)		
	Terapija održavanja placebom (n = 99)	Terapija održavanja infliksimabom (5 mg/kg) (n = 96)	p-vrijednost
Medijan vremena do gubitka odgovora u razdoblju do 54. tjedna	14 tjedana	> 40 tjedana	< 0,001
54. tjedan			
Odgovor fistula (%)[a]	23,5	46,2	0,001
Potpuni odgovor fistula (%)[b]	19,4	36,3	0,009

a Smanjenje početnog broja fistula iz kojih se cijedi sadržaj za ≥ 50% tijekom razdoblja od ≥ 4 tjedna.
b Nisu prisutne fistule iz kojih se cijedi sadržaj.

Počevši od 22. tjedna, bolesnike koji su prvobitno odgovorili na liječenje, no u kojih se klinički odgovor kasnije izgubio, bilo je dopušteno prebaciti na aktivno ponovno liječenje svakih 8 tjedana, dozom infliksimaba koja je bila za 5 mg/kg veća od one koju su primali nakon randomizacije. Među bolesnicima koji su prvo primali infliksimab u dozi od 5 mg/kg, a zatim se nakon 22. tjedna prebacili na drugu dozu zbog prestanka učinka terapije na fistule, njih je 57% (12/21) reagiralo na ponovnu primjenu infliksimaba u dozi od 10 mg/kg svakih 8 tjedana.

Nije bilo značajne razlike između placeba i infliksimaba s obzirom na udio bolesnika u kojih su fistule ostale zatvorene do kraja 54. tjedna, s obzirom na simptome kao što su proktalgija, apscesi i infekcije mokraćnih puteva, kao ni s obzirom na broj novonastalih fistula tijekom liječenja.

Terapija održavanja infliksimabom svakih 8 tjedana značajno je smanjila broj hospitalizacija i operacija vezanih uz bolest u odnosu na placebo. Osim toga, zabilježeno je smanjenje primjene kortikosteroida te poboljšanje kvalitete života.

Ulcerozni kolitis u odraslih bolesnika

Sigurnost i djelotvornost lijeka infliksimab ispitivane su u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja (ACT 1 i ACT 2) u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim, aktivnim ulceroznim kolitisom (Mayo bodovi 6 do 12; endoskopski ≥ 2), koji nisu odgovorili na konvencionalno liječenje na odgovarajući način [peroralne kortikosteroide, aminosalicilate i/ili imunomodulatore (6-MP, AZA)]. Dopuštala se istodobna primjena stabilnih doza peroralnih aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatora. U oba ispitivanja bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale placebo, infliksimab u dozi od 5 mg/kg ili infliksimab u dozi od 10 mg/kg i to u 0., 2., 6., 14. i 22. tjednu, a u ispitivanju ACT 1 još i u 30., 38. i 46. tjednu. Nakon 8. tjedna bilo je dopušteno postupno smanjenje doze kortikosteroida.

Tablica 8
Učinci na klinički odgovor, kliničku remisiju i cijeljenje sluznice u 8. i 30. tjednu. Zbirni podaci iz ACT 1 i ACT 2

		Infliksimab		
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Zbirni podaci
Broj randomiziranih ispitanika	244	242	242	484
Postotak ispitanika s kliničkim odgovorom i održanim kliničkim odgovorom				
Klinički odgovor u 8. tjednu[a]	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Klinički odgovor u 30. tjednu[a]	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Održani odgovor (klinički odgovor i u 8. i u 30. tjednu)[a]	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Postotak ispitanika u kliničkoj remisiji i održanoj remisiji				
Klinička remisija u 8. tjednu[a]	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Klinička remisija u 30. tjednu[a]	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Održana remisija (u remisiji i u 8. i u 30. tjednu)[a]	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Postotak ispitanika s cijeljenjem sluznice				
Cijeljenje sluznice u 8. tjednu[a]	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Cijeljenje sluznice u 30. tjednu[a]	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

a $p < 0,001$ za svaku skupinu liječenu infliksimabom u usporedbi s placebom.

Djelotvornost lijeka infliksimab tijekom 54 tjedana ispitivala se u kliničkom ispitivanju ACT 1. U 54 je tjedana klinički odgovor imalo 44,9% bolesnika u objema skupinama liječenima infliksimabom, u odnosu na 19,8% ispitanika u skupini koja je primala placebo ($p < 0,001$). U skupinama liječenima infliksimabom (zbirni podaci) u 54. je tjednu zabilježen veći udio bolesnika u kliničkoj remisiji u odnosu na skupinu koja je primala placebo (34,6% naspram 16,5%, $p < 0,001$), kao i veći udio bolesnika u kojih je nastupilo cijeljenje sluznice (46,1% liječenih infliksimabom naspram 18,2% bolesnika koji su primali placebo, $p < 0,001$). Udio bolesnika s održanim terapijskim odgovorom i održanom remisijom u 54. tjednu bio je veći u skupinama liječenima infliksimabom (zbirni podaci) nego u skupini koja je primala placebo (37,9% naspram 14,0%, $p < 0,001$; odnosno 20,2% naspram 6,6%, $p < 0,001$).

Udio bolesnika koji su mogli prestati uzimati kortikosteroide i pritom ostati u kliničkoj remisiji bio je veći u zbirnoj skupini bolesnika liječenih infliksimabom u odnosu na skupinu koja je primala placebo, kako u 30. tjednu (22,3% naspram 7,2%, $p < 0,001$, zbirni podaci iz ispitivanja ACT 1 i ACT 2) tako i u 54. tjednu (21,0% naspram 8,9%, $p = 0,022$, podaci iz ispitivanja ACT 1).

Zbirni podaci iz ispitivanja ACT 1 i ACT 2 i njihovih nastavaka, analizirani od početka do kraja 54. tjedna, pokazali su da je pri liječenju infliksimabom smanjen broj hospitalizacija kao i kirurških zahvata vezanih uz ulcerozni kolitis. Broj hospitalizacija vezanih uz ulcerozni kolitis bio je značajno manji u skupinama koje su primale dozu infliksimaba od 5 mg/kg odnosno 10 mg/kg u odnosu na skupinu koja je primala placebo (prosječan broj hospitalizacija na 100 bolesnik-godina: 21 odnosno 19 naspram 40 u placebo skupini, $p = 0,019$, odnosno $p = 0,007$). Broj kirurških zahvata zbog ulceroznog kolitisa također je bio manji u skupinama koje su primale dozu infliksimaba od 5 mg/kg odnosno 10 mg/kg u odnosu na skupinu koja je primala placebo (prosječan broj kirurških zahvata na 100 bolesnik-godina: 22 odnosno 19 naspram 34; $p = 0,145$ odnosno $p = 0,022$).

Podaci o udjelu ispitanika koji su bili podvrgnuti kolektomiji u bilo kojem trenutku unutar 54 tjedna od prve infuzije ispitivanog lijeka prikupljeni su i objedinjeni iz ispitivanja ACT 1 i ACT 2 i njihovih nastavaka. Kolektomiji je podvrgnut manji broj bolesnika koji su primali infliksimab u dozama od 5 mg/kg (28/242 ili 11, 6% [N.S.]) i 10 mg/kg (18/242 ili 7,4% [p = 0, 011]) nego onih koji su primali placebo (36/244; 14,8%).

Smanjena incidencija kolektomije ispitivana je i u drugom randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju (C0168Y06) u hospitaliziranih bolesnika (n = 45) s umjerenim do teškim, aktivnim ulceroznim kolitisom koji nisu odgovorili na intravensko liječenje kortikosteroidima i koji su stoga imali veći rizik za kolektomiju. Zabilježeno je značajno manje kolektomija tijekom 3 mjeseca od infuzije ispitivanog lijeka u bolesnika koji su primili jednu dozu infliksimaba od 5 mg/kg u odnosu na bolesnike koji su primili placebo (29,2% naspram 66,7%, p = 0,017).

U ispitivanjima ACT 1 i ACT 2 infliksimab je doveo do poboljšanja kvalitete života, što je potvrđeno statistički značajnim poboljšanjem mjerila specifičnog za bolest (IBDQ) kao i poboljšanjem rezultata generičkog kratkog upitnika SF-36, s 36 pitanja.

Ankilozantni spondilitis u odraslih bolesnika

Djelotvornost i sigurnost infliksimaba ocjenjivale su se u dva multicentrična, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom (rezultat ≥ 4 prema Bath indeksu aktivnosti ankilozantnog spondilitisa [engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index,* BASDAI] i ≥ 4 na skali od 1-10 za bol u kralježnici).

U prvom ispitivanju (P01522), u kojemu je dvostruko slijepa faza trajala 3 mjeseca, 70 bolesnika primilo je ili dozu od 5 mg/kg infliksimaba ili placebo u 0., 2. i 6. tjednu (35 bolesnika u svakoj skupini). Bolesnici koji su primali placebo počeli su u 12. tjednu umjesto placeba primati infliksimab u dozi od 5 mg/kg svakih 6 tjedana tijekom ukupno 54 tjedna. Nakon prve godine ispitivanja, 53 bolesnika nastavilo je sudjelovati u otvorenoj fazi ispitivanja do 102. tjedna.

U drugom kliničkom ispitivanju (ASSERT), 279 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala placebo (skupina 1, n = 78) ili u skupinu koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg (skupina 2, n = 201) u 0., 2. i 6. tjednu, a zatim svakih 6 tjedana do ukupno 24 tjedna. Nakon toga su svi ispitanici nastavili primati infliksimab svakih 6 tjedana do ukupno 96. tjedna. Skupina 1 primala je dozu od 5 mg/kg infliksimaba. U skupini 2, nakon infuzije u 36. tjednu, bolesnici koji su imali BASDAI ≥ 3 na dva uzastopna pregleda primali su dozu od 7,5 mg/kg infliksimaba svakih 6 tjedana do 96. tjedna.

U ispitivanju ASSERT, poboljšanje znakova i simptoma opaženo je već u 2. tjednu. U 24. tjednu, klinički odgovor ASAS 20 imalo je 15 od 78 (19%) bolesnika u skupini koja je primala placebo i 123 od 201 (61%) bolesnika u skupini koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg (p < 0,001). U skupini 2 je 95 ispitanika nastavilo primati infliksimab u dozi od 5 mg/kg svakih 6 tjedana. U 102. tjednu infliksimab je i dalje primalo 80 ispitanika, od kojih je 71 (89%) imalo klinički odgovor ASAS 20.

I u ispitivanju P01522, poboljšanje znakova i simptoma bolesti opaženo je već u 2. tjednu. U 12. tjednu, klinički odgovor BASDAI 50 imalo je 3 od 35 (9%) bolesnika u skupini koja je primala placebo i 20 od 35 (57%) bolesnika u skupini koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg (p < 0,01). Pedeset i tri ispitanika nastavila su primati infliksimab u dozi od 5 mg/kg svakih 6 tjedana. U 102. tjednu infliksimab je i dalje primalo 49 ispitanika, od kojih je 30 (61%) imalo klinički odgovor BASDAI 50.

U oba su se ispitivanja značajno poboljšale funkcionalna sposobnost i kvaliteta života mjerene pomoću upitnika BASFI, kao i rezultat na fizičkoj komponenti upitnika SF-36.

Psorijatični artritis u odraslih bolesnika

Djelotvornost i sigurnost primjene infliksimaba ispitivane su u dva multicentrična, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom.

U prvom kliničkom ispitivanju (IMPACT) ispitivane su djelotvornost i sigurnost primjene infliksimaba u 104 bolesnika s aktivnim poliartikularnim psorijatičnim artritisom. Tijekom 16 tjedana dvostruko slijepe faze ispitivanja, bolesnici su primali ili infliksimab u dozi od 5 mg/kg ili placebo u 0., 2., 6. i 14. tjednu (52 bolesnika u svakoj skupini). Od 16. tjedna nadalje bolesnici koji su primali

placebo počeli su dobivati infliksimab, tako da su do kraja 46. tjedna svi bolesnici dobivali dozu od 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 tjedana. Nakon prve godine ispitivanja, 78 bolesnika nastavilo je sudjelovati u otvorenoj fazi ispitivanja do 98. tjedna.

U drugom ispitivanju (IMPACT 2), djelotvornost i sigurnost primjene infliksimaba ispitivane su u 200 bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom (≥ 5 otečenih zglobova i ≥ 5 bolnih zglobova). Četrdeset i šest posto bolesnika nastavilo je primati ustaljene doze metotreksata (≤ 25 mg na tjedan). Tijekom 24 tjedana dvostruko slijepe faze ispitivanja, bolesnici su primali ili infliksimab u dozi od 5 mg/kg ili placebo u 0., 2., 6., 14. i 22. tjednu (100 bolesnika u svakoj skupini). U 16. je tjednu 47 bolesnika koji su primali placebo i u odnosu na početno stanje imali < 10% poboljšanja s obzirom na broj otečenih i bolnih zglobova prebačeno na uvodnu terapiju infliksimabom (rani bijeg). U 24. tjednu u svih se bolesnika liječenih placebom počeo primjenjivati uvodni režim liječenja infliksimabom. Svi su bolesnici nastavili primati lijek do 46. tjedna.

Najvažniji rezultati za djelotvornost u ispitivanjima IMPACT i IMPACT 2 prikazani su u Tablici 9:

Tablica 9
Učinci na ACR i PASI u ispitivanjima IMPACT i IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (16. tjedan)	Infliksimab (16. tjedan)	Infliksimab (98. tjedan)	Placebo (24. tjedan)	Infliksimab (24. tjedan)	Infliksimab (54. tjedan)
Randomizirani bolesnici	52	52	N/P[a]	100	100	100
ACR odgovor (% bolesnika)						
N	52	52	78	100	100	100
Odgovor ACR 20*	5 (10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
Odgovor ACR 50*	0 (0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41 (41%)	33 (33%)
Odgovor ACR 70*	0 (0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI odgovor (% bolesnika)[b]						
N				87	83	82
Odgovor PASI 75**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

* ITT-analiza, analiza svih bolesnika koje se namjeravalo liječiti; ispitanici za koje su nedostajali podaci bili uključeni kao oni u kojih nije nastupio odgovor.
a Podaci za 98. tjedan ispitivanja IMPACT uključuju i bolesnike koji su prebačeni sa liječenja placebom i one koji su primali infliksimab i ušli u fazu otvorenog ispitivanja.
b Na temelju broja bolesnika s početnim PASI > 2,5 u ispitivanju IMPACT i bolesnika s početnom zahvaćenošću kože psorijazom > 3% BSA u ispitivanju IMPACT 2.
** Odgovor PASI 75 u ispitivanju IMPACT nije uključen zbog malog N; $p < 0,001$ za infliksimab u usporedbi s placebom u 24. tjednu ispitivanja IMPACT 2.

U ispitivanjima IMPACT i IMPACT 2 klinički su odgovor primijećen već u 2. tjednu i održali su se do 98. tjedna u ispitivanju IMPACT odnosno do 54. tjedna u ispitivanju IMPACT 2. Djelotvornost je potvrđena s ili bez istodobne primjene metotreksata. U bolesnika liječenih infliksimabom primijećene su smanjene vrijednosti parametara periferne aktivnosti karakterističnih za psorijatični artritis (kao što je broj otečenih zglobova, broj bolnih/osjetljivih zglobova, daktilitis i prisutnost entezopatije).

U ispitivanju IMPACT 2 praćene su radiografske promjene zglobova. Radiološke snimke šaka i stopala načinjene su na početku ispitivanja te u 24. i 54. tjednu. Sudeći prema promjeni u ukupnom rezultatu po van der Heijdeu modificiranoj Sharpovoj bodovnoj skali u odnosu na početno stanje (prosječan rezultat ± SD bio je 0,82 ± 2,62 u skupini koja je primala placebo, dok je u skupini koja je primala infliksimab iznosio -0,70 ± 2,53; $p < 0,001$), liječenje infliksimabom je u odnosu na placebo

smanjilo brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova, što je bila primarna mjera ishoda u 24. tjednu. U skupini koja je primala infliksimab, prosječna promjena ukupnog rezultata po van der Heijdeu modificiranoj Sharpovoj bodovnoj skali ostala je ispod 0 u 54. tjednu.

U bolesnika liječenih infliksimabom bilo je vidljivo značajno poboljšanje u funkcionalnoj sposobnosti koja se procjenjivala HAQ-om. Dokazano je i značajno poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem, mjereno ukupnim zbrojem rezultata fizičkih i mentalnih parametara u upitniku SF-36 u ispitivanju IMPACT 2.

Psorijaza u odraslih bolesnika

Djelotvornost infliksimaba ispitivana je u dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, ispitivanja: SPIRIT i EXPRESS. U oba su ispitivanja bolesnici imali plak psorijazu (zahvaćenost površine tijela, engl. *Body Surface Area* [BSA] ≥ 10% i indeks proširenosti i težine psorijaze, engl. *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI] ≥ 12). Primarna mjera ishoda u oba ispitivanja bio je postotak bolesnika u kojih se postiglo poboljšanje vrijednosti PASI za ≥ 75% u 10. tjednu u odnosu na početno stanje.

U ispitivanju SPIRIT ocjenjivala se djelotvornost uvodne terapije infliksimabom u 249 bolesnika s plak psorijazom koji su prethodno bili liječeni PUVA ili sistemskom terapijom. Bolesnici su primili infuzije infliksimaba u dozi od 3 mg/kg odnosno 5 mg/kg ili placeba u 0., 2. i 6. tjednu. Bolesnici koji su prema općoj procjeni liječnika (engl. *Physician Global Assessment*, PGA) imali ≥ 3 boda, zadovoljili su kriterije da još jednom prime istu infuziju u 26. tjednu.

U ispitivanju SPIRIT, udio bolesnika koji su postigli PASI 75 u 10. tjednu bio je 71,7% u skupini koja je primala infliksimab u dozi od 3 mg/kg, 87,9% u skupini koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg te 5,9% u skupini koja je primala placebo ($p < 0,001$). Do 26. tjedna, dvadeset tjedana nakon posljednje doze uvodne terapije, odgovor PASI 75 imalo je 30% bolesnika koji su primali dozu od 5 mg/kg i 13,8% bolesnika koji su primali dozu od 3 mg/kg. Između 6. i 26. tjedna simptomi psorijaze postupno su se vratili, uz medijan od > 20 tjedana do povratka bolesti. Nije opisan niti jedan slučaj pogoršanja.

U ispitivanju EXPRESS ocjenjivala se djelotvornost uvodne terapije i terapije održavanja infliksimabom u 378 bolesnika s plak psorijazom. Bolesnici su primili infuziju infliksimaba u dozi od 5 mg/kg ili placeba u 0., 2. i 6. tjednu, nakon čega je slijedila terapija održavanja svakih 8 tjedana koja je trajala do 22. tjedna u placebo skupini, odnosno do 46. tjedna u skupini koja je primala infliksimab. U 24. tjednu skupina koja je primala placebo prebačena je na uvodnu terapiju infliksimaba (5 mg/kg), a zatim na terapiju održavanja infliksimabom (5 mg/kg). Psorijaza noktiju procijenjena je pomoću indeksa težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index,* NAPSI). Prethodno je PUVA terapiju, metotreksat, ciklosporin ili acitretin primalo 71,4% bolesnika, s tim da bolest nije u svih bila rezistentna na takvo liječenje. Najvažniji rezultati prikazani su u Tablici 10. U ispitanika liječenih infliksimabom, značajan odgovor PASI 50 bio je vidljiv pri prvom posjetu liječniku (2. tjedan), a odgovor PASI 75 pri drugom posjetu (6. tjedan). Djelotvornost u podskupini bolesnika koji su prethodno liječeni sistemskom terapijom bila je slična onoj u čitavom uzorku ispitanika.

Tablica 10
Sažeti prikaz PASI odgovora, PGA odgovora i postotka bolesnika bez psorijatičnih promjena na noktima u 10., 24. i 50. tjednu, EXPRESS

	Placebo → infliksimab 5 mg/kg (u 24. tjednu)	infliksimab 5 mg/kg
10. tjedan		
N	77	301
Poboljšanje ≥ 90%	1 (1,3%)	172 (57,1%)[a]
Poboljšanje ≥ 75%	2 (2,6%)	242 (80,4%)[a]
Poboljšanje ≥ 50%	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA čist (0) ili minimalan (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%)[ab]
PGA čist (0), minimalan (1) ili blag (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%)[ab]
24. tjedan		
N	77	276
Poboljšanje ≥ 90%	1 (1,3%)	161 (58,3%)[a]
Poboljšanje ≥ 75%	3 (3,9%)	227 (82,2%)[a]
Poboljšanje ≥ 50%	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA čist (0) ili minimalan (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%)[a]
PGA čist (0), minimalan (1) ili blag (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%)[a]
50. tjedan		
N	68	281
Poboljšanje ≥ 90%	34 (50,0%)	127 (45,2%)
Poboljšanje ≥ 75%	52 (76,5%)	170 (60,5%)
Poboljšanje ≥ 50%	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA čist (0) ili minimalan (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA čist (0), minimalan (1) ili blag (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Svi nokti bez psorijatičnih promjena[c]		
10. tjedan	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
24. tjedan	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%)[a]
50. tjedan	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

a $p < 0,001$ za svaku skupinu liječenu infliksimabom u odnosu na kontrolnu skupinu.
b $n = 292$.
c Analiza je temeljena na bolesnicima s psorijazom noktiju na početku ispitivanja (81,8% bolesnika). Prosječni početni NAPSI rezultati iznosili su 4,6 u skupini liječenoj infliksimabom i 4,3 u placebo skupini.

Značajno poboljšanje u odnosu na početno stanje pokazalo se i u upitniku DLQI ($p < 0,001$) i u rezultatima na fizičkoj i mentalnoj komponenti upitnika SF-36 ($p < 0,001$ za svaku uspoređenu komponentu).

Pedijatrijska populacija

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika (6 do 17 godina)

U kliničkom ispitivanju REACH, 112 bolesnika (raspon dobi: 6-17 godina, medijan 13 godina) s umjerenom do teškom, aktivnom Crohnovom bolešću (srednji pedijatrijski CDAI bio je 40) i neodgovarajućim odgovorom na konvencionalnu terapiju primilo je infliksimab u dozi od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu. Svi su bolesnici morali primati ustaljenu dozu 6-MP, AZA ili MTX (35% ih je na početku ispitivanja primalo i kortikosteroide). Bolesnici koji su po mišljenju ispitivača pokazali klinički odgovor u 10. tjednu ispitivanja randomizirani su u dvije skupine. Jedna skupina je kao terapiju održavanja primala dozu od 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 tjedana, a druga svakih 12 tjedana. Ako se tijekom terapije održavanja odgovor na terapiju izgubio, dopustio se prelazak na veću dozu (10 mg/kg) i/ili kraći interval između dvije doze (8 tjedana). Terapiju su promijenila 32 pedijatrijska bolesnika (9 ispitanika u skupini koja je primala terapiju održavanja svakih 8 tjedana i 23 ispitanika u skupini koja ju je primala svakih 12 tjedana). Nakon toga se klinički odgovor vratio u 24 bolesnika (75,0%).

Udio ispitanika s kliničkim odgovorom u 10. tjednu iznosio je 88,4% (99/112). Udio ispitanika koji su postigli kliničku remisiju u 10. tjednu iznosio je 58,9% (66/112).
U 30. tjednu je udio ispitanika u kliničkoj remisiji bio veći u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 8 tjedana (59,6%, 31/52) nego u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 12 tjedana (35,3%, 18/51; p = 0,013). U 54. su tjednu navedeni udjeli iznosili 55,8% (29/52) u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 8 tjedana, odnosno 23,5% (12/51) u skupini koja ju je primala svakih 12 tjedana (p < 0,001).
Podaci o fistulama izvedeni su iz pedijatrijskog CDAI rezultata. Među 22 ispitanika u obje skupine (održavanje svakih 8 tjedana i svakih 12 tjedana) koji su imali fistule na početku ispitivanja, fistule su bile potpuno zatvorene u njih 63,6% (14/22) u 10. tjednu, u 59,1% (13/22) u 30. tjednu te u 68,2% (15/22) bolesnika u 54. tjednu.

Uz to, opaženo je statistički i klinički značajno poboljšanje u kvaliteti života i u visini kao i značajno smanjenje primjene kortikosteroida u odnosu na početak liječenja.

Ulcerozni kolitis u pedijatrijskih bolesnika (6 do 17 godina)

Sigurnost primjene i djelotvornost infliksimaba ispitivane su u multicentričnom, randomiziranom otvorenom kliničkom ispitivanju s paralelnim skupinama (C0168T72), provedenom u 60 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina (medijan dobi 14,5 godina) s umjerenim do teškim, aktivnim ulceroznim kolitisom (Mayo rezultat 6-12, endoskopski ≥ 2) koji nisu odgovorili na konvencionalnu terapiju na odgovarajući način. Na početku ispitivanja je 53% bolesnika primalo terapiju imunomodulatorima (6-MP, AZA i/ili MTX), a 62% je primalo kortikosteroide. Nakon 0. tjedna bilo je dopušteno prekinuti primjenu imunomodulatora i postupno smanjivati dozu kortikosteroida.

Svi su bolesnici primili uvodni režim liječenja infliksimabom u dozi od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu. Bolesnici koji nisu odgovorili na infliksimab u 8. tjednu (n = 15) nisu dalje primali lijek i praćeni su radi ocjene sigurnosti primjene. U 8. je tjednu 45 bolesnika randomizirano na terapiju održavanja infliksimabom u dozi od 5 mg/kg svakih 8 tjedana ili svakih 12 tjedana.

Udio bolesnika s kliničkim odgovorom u 8. tjednu iznosio je 73,3% (44/60). Klinički odgovor u 8. tjednu bio je sličan u bolesnika koji su na početku ispitivanja istodobno uzimali imunomodulatore i onih koji nisu. U 8. tjednu je 33,3% bolesnika (17/51) bilo u kliničkoj remisiji, sudeći prema rezultatu indeksa aktivnosti ulceroznog kolitisa u pedijatrijskih bolesnika (engl. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI).

U 54. je tjednu udio bolesnika u kliničkoj remisiji prema PUCAI rezultatu iznosio 38% (8/21) u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 8 tjedana i 18% (4/22) u skupini koja ju je primala svakih 12 tjedana. Među bolesnicima koji su na početku ispitivanja primali kortikosteroide, udio onih koji su u 54. tjednu bili u remisiji, a više nisu uzimali kortikosteroide, bio je 38,5% (5/13) u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 8 tjedana, a 0% (0/13) u skupini koja ju je primala svakih 12 tjedana.

U ovom je ispitivanju bilo više bolesnika u dobnoj skupini od 12 do 17 godina (45/60) nego u dobnoj skupini od 6 do 11 godina (15/60). Iako je broj bolesnika u svakoj podskupini premalen da bi se mogli donijeti konačni zaključci o utjecaju dobi, u mlađoj je dobnoj skupini bilo više bolesnika kojima je povećana doza ili prekinuto liječenje zbog nedovoljne djelotvornosti.

Ostale pedijatrijske indikacije

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži infliksimab u svim podskupinama pedijatrijske populacije u reumatoidnom artritisu, juvenilnom idiopatskom artritisu, psorijatičnom artritisu, ankilozantnom spondilitisu, psorijazi i Crohnovoj bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Jednokratne intravenske infuzije od 1, 3, 5, 10 ili 20 mg/kg infliksimaba rezultirala su povećanjima proporcionalna dozi maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) i površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC). Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (medijan V_d od 3,0 do 4,1 litre) nije ovisio o veličini primijenjene doze i pokazao je da se infliksimab pretežito distribuira unutar vaskularnog odjeljka. Nije primijećena ovisnost farmakokinetike o vremenu. Putevi eliminacije infliksimaba nisu opisani. U mokraći nije pronađen nepromijenjeni infliksimab. Nisu opažene veće razlike u klirensu i volumenu distribucije s obzirom na dob i tjelesnu težinu bolesnika s reumatoidnim artritisom. Nije ispitivana farmakokinetika infliksimaba u starijih bolesnika. Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s bolešću jetre ili bubrega.

Pri jednokratnim dozama od 3, 5 odnosno 10 mg/kg, medijan C_{max} iznosio je 77, 118 odnosno 277 mikrograma/ml. Medijan konačnog poluvijeka pri ovim se dozama kretao u rasponu od 8 do 9,5 dana. U većini se slučajeva infliksimab mogao pronaći u serumu još najmanje 8 tjedana nakon jednokratne primjene preporučene doze od 5 mg/kg u bolesnika s Crohnovom bolešću i doze održavanja od 3 mg/kg primijenjene svakih 8 tjedana u bolesnika s reumatoidnim artritisom.

Ponovna primjena infliksimaba (5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu u fistulirajućem obliku Crohnove bolesti, 3 ili 10 mg/kg svakih 4 ili 8 tjedana u bolesnika s reumatoidnim artritisom) dovela je do blage akumulacije infliksimaba u serumu nakon druge doze. Nije opažena daljnja klinički značajna akumulacija lijeka. U većine bolesnika s fistulirajućim oblikom Crohnove bolesti infliksimab je pronađen u serumu tijekom 12 tjedana (raspon od 4-28 tjedana) nakon primjene protokola.

Pedijatrijska populacija

Populacijska farmakokinetička analiza na temelju podataka prikupljenih u bolesnika s ulceroznim kolitisom (N = 60), Crohnovom bolešću (N = 112), juvenilnim reumatoidnim artritisom (N = 117) i Kawasakijevom bolešću (N = 16), u ukupnom rasponu dobi od 2 mjeseca do 17 godina, pokazala je da izloženost infliksimabu nelinearno ovisi o tjelesnoj težini. Nakon primjene lijeka infliksimab u dozi od 5 mg/kg svakih 8 tjedana, predviđena izloženost infliksimabu u stanju dinamičke ravnoteže (područje pod krivuljom koncentracija-vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže, AUC_{ss}) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina bila je približno 20% niža nego predviđena izloženost u stanju dinamičke ravnoteže u odraslih. Predviđa se za oko 40% niži medijan AUC_{ss} u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina nego u odraslih, iako je broj bolesnika na kojemu se temelji ta procjena malen.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Infliksimab pokazuje križnu reakciju samo s TNF_{α} ljudi i čimpanza, ali ne i drugih vrsta, stoga su konvencionalni neklinički podaci o sigurnosti primjene lijeka ograničeni. U istraživanju razvojne toksičnosti provedenom na miševima pomoću analognog protutijela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost mišjeg TNF_{α}, nije bilo znakova toksičnosti za majku, embriotoksičnosti ni teratogenosti. U istraživanju utjecaja na plodnost i opću reproduktivnu sposobnost, broj skotnih ženki miševa smanjio se nakon primjene istog analognog protutijela. Nije poznato je li ovaj učinak bio posljedica djelovanja na mužjake i/ili ženke. U šestomjesečnom istraživanju toksičnosti ponovljenih doza na miševima pomoću istog analognog protutijela na mišji TNF_{α}, u nekih su mužjaka miševa uočeni kristalični depoziti na kapsuli leće. Nisu provedeni specifični oftalmološki pregledi u bolesnika kako bi se ispitala značajnost tog nalaza za ljude.

Nisu provedena dugotrajna istraživanja radi procjene kancerogenog potencijala infliksimaba. Istraživanja na miševima s deficijencijom TNF_{α} nisu pokazala povećanu pojavu tumora nakon izloženosti poznatim tumorskim inicijatorima i/ili promotorima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

acetatna kiselina
natrijev acetat trihidrat
sorbitol (E420)
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Prije razrjeđivanja: 4 godine na temperaturi 2 °C – 8 °C.

Remsima se može čuvati na temperaturi do najviše 30 °C neprekinuto tijekom razdoblja od najviše 15 dana, ali ne izvan originalnog roka valjanosti. Novi rok valjanosti se mora napisati na kutiji. Nakon što se izvadi iz hladnjaka, Remsima se ne smije vratiti u hladnjak radi čuvanja.

Nakon razrjeđivanja:
Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine do 60 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C i tijekom dodatna 24 sata nakon vađenja iz hladnjaka na temperaturi od 30 °C. S mikrobiološkog stajališta, infuzijsku otopinu treba primijeniti odmah; vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ukoliko rekonstitucija/razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Uvjete čuvanja na temperaturi do 30 °C prije razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka, vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (staklo tip 1) s gumenim (butil) čepom i aluminijskim prstenom zaštićenim plastičnim zatvaračem.

Veličine pakiranja od 1, 2, 3, 4, 5 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

1. Morate izračunati potrebnu dozu i broj bočica lijeka Remsima. Jedna bočica lijeka Remsima sadrži 100 mg odnosno 350 mg infliksimaba. Morate izračunati ukupni potrebni volumen koncentrata lijeka Remsima.

2. Potrebni volumen koncentrata lijeka Remsima trebate razrijediti s 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za infuziju do ukupnog volumena od 250 ml. Ne razrjeđujte koncentrat lijeka Remsima niti s jednom drugom otopinom. Razrjeđivanje se može provesti tako da se iz 250-mililitarske staklene boce ili vrećice za infuziju s 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za infuziju izvuče volumen jednak potrebnom volumenu koncentrata lijeka Remsima. Potrebni volumen koncentrata lijeka Remsima treba se polako dodavati u 250-mililitarsku infuzijsku bocu ili vrećicu te lagano promiješati. Za volumene veće od 250 ml upotrijebite ili jednu veću infuzijsku vrećicu (npr. od 500 ml, 1000 ml) ili nekoliko infuzijskih vrećica od 250 ml kako biste bili sigurni da koncentracija otopine za infuziju neće biti veća od 4 mg/ml. Ukoliko se infuzijska otopina nakon razrjeđivanja čuva u hladnjaku, prije koraka 3. (infuzija) mora se pričekati 3 sata na sobnoj temperaturi da se otopina ugrije na sobnu temperaturu (do 30 °C).

3. Otopina za infuziju mora se primijeniti tijekom razdoblja koje ne smije biti kraće od preporučenog (vidjeti dio 4.2). Smije se rabiti isključivo pribor za infuziju s linijskim (engl. *in-line*), sterilnim, nepirogenim filtrom male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora 1,2 mikrometra ili manje). S obzirom da otopina za infuziju ne sadržava konzervanse, preporučuje se početi s primjenom što prije, a svakako u roku od 3 sata nakon razrjeđivanja. Ako se ne primjeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ukoliko razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima (vidjeti dio 6.3). Neiskorišteni dio otopine za infuziju ne smije se čuvati za kasniju primjenu.

4. Prije primjene lijeka Remsima potrebno je vizualno provjeriti sadrži li čestice i je li promijenio boju. Lijek se ne smije primijeniti ako se vide neprozirne ili kakve druge strane čestice ili ako promijeni boju.

5. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/853/018
EU/1/13/853/019
EU/1/13/853/020
EU/1/13/853/021
EU/1/13/853/022
EU/1/13/853/023
EU/1/13/853/024
EU/1/13/853/025
EU/1/13/853/026
EU/1/13/853/027

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. studenoga 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

CELLTRION, Inc.
23, Academy-ro,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
Republika Koreja

CELLTRION, Inc. (Plant III, CLT3)
20, Academy-ro 51 beon-gil,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
Republika Koreja

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet
Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Njemačka

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francuska

Kymos, SL
Ronda De Can Fatjó 7B, Parc Tecnològic del Vallès,
Cerdanyola del Vallès,
Barcelona, 08290,
Španjolska

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107 .c stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:
- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Edukacijski program se sastoji od kartice s podsjetnikom za bolesnika koju će dobiti bolesnik. Kartica će služiti i kao podsjetnik da se upišu datumi provedbe i ishodi specifičnih pretraga i kao pomoć bolesniku da zdravstvene radnike koji ga liječe upozna sa specifičnim informacijama u vezi s trenutnim liječenjem ovim lijekom.

Kartica s podsjetnikom za bolesnika sadržavat će sljedeće ključne poruke:

- podsjetnik bolesnicima da karticu s podsjetnikom za bolesnika pokažu svim zdravstvenim radnicima koji ih liječe, uključujući i u hitnim slučajevima, te obavijest zdravstvenim radnicima da bolesnik uzima Remsima

- napomenu da je potrebno evidentirati zaštićeni naziv i broj serije lijeka

- napomenu da je potrebno evidentirati vrstu, datum i rezultat probira na TBC

- napomenu da liječenje lijekom Remsima može povećati rizik od ozbiljnih infekcija/sepse, oportunističkih infekcija, tuberkuloze, reaktivacije hepatitisa B i probojne infekcije BCG-om u dojenčadi koja je bila izložena infliksimabu *in utero* ili putem dojenja, te kada je potrebno zatražiti medicinsku pomoć od zdravstvenog radnika

- napomenu da lijek Remsima od 100 mg i 350 mg koncentrat za otopinu za infuziju sadrži sorbitol te da ako bolesnik ima nasljedno nepodnošenje fruktoze, ne smije primiti ovu formulaciju za intravensku primjenu.

- kontakt podatke liječnika koji je propisao lijek

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Remsima 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
infliksimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 mg infliksimaba.
Nakon rekonstitucije, jedan ml sadrži 10 mg infliksimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, polisorbat 80, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

1 bočica
2 bočice
3 bočice
4 bočice
5 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu.

Prije primjene rekonstituirati i razrijediti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
EXP, ako se ne čuva u hladnjaku_____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) neprekinuto tijekom razdoblja od najviše 6 mjeseci, ali ne izvan originalnog roka valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/853/001 1 bočica
EU/1/13/853/002 2 bočice
EU/1/13/853/003 3 bočice
EU/1/13/853/004 4 bočice
EU/1/13/853/005 5 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Remsima 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Remsima 100 mg prašak za koncentrat
infliksimab
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU S AUTOMATSKIM ŠTITNIKOM IGLE

1. NAZIV LIJEKA

Remsima 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
infliksimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka s jednokratnom dozom od 1 ml sadrži 120 mg infliksimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, sorbitol, polisorbat 80, voda za injekciju

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka s 2 jastučića natopljena alkoholom
1 napunjena štrcaljka sa štitnikom igle s 2 jastučića natopljena alkoholom
2 napunjene štrcaljke s 2 jastučića natopljena alkoholom
2 napunjene štrcaljke sa štitnikom igle s 2 jastučića natopljena alkoholom
4 napunjene štrcaljke s 4 jastučića natopljena alkoholom
4 napunjene štrcaljke sa štitnikom igle s 4 jastučića natopljena alkoholom
6 napunjene štrcaljke s 6 jastučića natopljena alkoholom
6 napunjene štrcaljke sa štitnikom igle s 6 jastučića natopljena alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutano

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/853/006 1 napunjena štrcaljka
EU/1/13/853/009 1 napunjena štrcaljka s automatskim štitnikom igle
EU/1/13/853/007 2 napunjene štrcaljke
EU/1/13/853/010 2 napunjene štrcaljke s automatskim štitnikom igle
EU/1/13/853/008 4 napunjene štrcaljke
EU/1/13/853/011 4 napunjene štrcaljke s automatskim štitnikom igle
EU/1/13/853/015 6 napunjene štrcaljke
EU/1/13/853/016 6 napunjene štrcaljke s automatskim štitnikom igle

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Remsima 120 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU S AUTOMATSKIM ŠTITNIKOM IGLE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Remsima 120 mg injekcija
infliksimab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

120 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE ZA NAPUNJENU BRIZGALICU

1. NAZIV LIJEKA

Remsima 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
infliksimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica s jednokratnom dozom od 1 ml sadrži 120 mg infliksimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, sorbitol, polisorbat 80, voda za injekciju

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica s 2 jastučića natopljena alkoholom
2 napunjene brizgalice s 2 jastučića natopljena alkoholom
4 napunjene brizgalice s 4 jastučića natopljena alkoholom
6 napunjene brizgalice s 6 jastučića natopljena alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutano

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/853/012 1 napunjena brizgalica
EU/1/13/853/013 2 napunjene brizgalice
EU/1/13/853/014 4 napunjene brizgalice
EU/1/13/853/017 6 napunjene brizgalice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Remsima 120 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA ZA NAPUNJENU BRIZGALICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Remsima 120 mg injekcija
infliksimab
Supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

120 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Remsima 40 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
infliksimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 mg infliksimaba (40 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, sorbitol, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju.

1 bočica
2 bočice
3 bočice
4 bočice
5 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti ovaj lijek jer sadrži sorbitol. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) neprekinuto tijekom razdoblja od najviše 15 dana, ali ne izvan originalnog roka valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/853/018 1 bočica
EU/1/13/853/019 2 bočice
EU/1/13/853/020 3 bočice
EU/1/13/853/021 4 bočice
EU/1/13/853/022 5 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Remsima 40 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
infliksimab
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

40 mg / ml
100 mg / 2,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Remsima 40 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
infliksimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 350 mg infliksimaba (40 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, sorbitol, polisorbat 80, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju.

1 bočica
2 bočice
3 bočice
4 bočice
5 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti ovaj lijek jer sadrži sorbitol. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) neprekinuto tijekom razdoblja od najviše 15 dana, ali ne izvan originalnog roka valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/853/023 1 bočica
EU/1/13/853/024 2 bočice
EU/1/13/853/025 3 bočice
EU/1/13/853/026 4 bočice
EU/1/13/853/027 5 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Remsima 40 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
infliksimab
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

40 mg / ml
350 mg / 8,75 ml

6. DRUGO

Remsima

Infliksimab

Kartica s podsjetnikom za bolesnika

Pokažite ovu karticu svakom liječniku koji sudjeluje u Vašem liječenju.

Ova kartica s podsjetnikom za bolesnika sadrži važne sigurnosne informacije, kojih morate biti svjesni prije i tijekom liječenja lijekom Remsima.

Ime bolesnika:
Ime liječnika:
Telefonski broj liječnika:

Kada dobijete novu karticu, nastavite čuvati ovu karticu za potrebe provjere još 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Remsima.

Pažljivo pročitajte uputu o lijeku za lijek Remsima prije nego počnete primati ovaj lijek.

Datum početka liječenja lijekom Remsima:

Trenutni režim primjene lijeka:

Važno je da Vi i Vaš liječnik zabilježite zaštićeni naziv i broj serije Vašeg lijeka.

Zaštićeni naziv:
Serijski broj:

Zamolite liječnika da ovdje zabilježi vrstu i datum posljednjeg testiranja na tuberkulozu (TBC):

Test:	Test:
Datum:	Datum:
Rezultat:	Rezultat:

Prilikom svakog posjeta liječniku obavezno ponesite popis svih drugih lijekova koje uzimate.

Popis alergija:

Popis drugih lijekova:

Infekcije

Prije liječenja lijekom Remsima

- Obavijestite liječnika ako imate neku infekciju, čak i ako je vrlo blaga.
- Vrlo je važno da obavijestite liječnika ako ste ikada bolovali od tuberkuloze (TBC-a) ili bili u bliskom kontaktu s osobom koja je bolovala od tuberkuloze. Liječnik će Vas testirati da utvrdi imate li tuberkulozu. Zamolite liječnika da na ovu karticu upiše vrstu i datum zadnjeg testiranja na TBC.
- Obavijestite liječnika ako imate hepatitis B ili ako znate ili sumnjate da ste zaraženi virusom hepatitisa B.

Tijekom liječenja lijekom Remsima

- Odmah obavijestite liječnika ako se pojave znakovi infekcije. Ti znakovi uključuju vrućicu, umor, (ustrajan) kašalj, nedostatak zraka, gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, proljev, rane, probleme sa zubima, žarenje pri mokrenju ili simptome nalik gripi.

Trudnoća, dojenje i cijepljenje

- U slučaju da ste primali lijek Remsima za vrijeme trudnoće ili ako dojite, važno je da o tome obavijestite pedijatra svog djeteta prije nego što Vaše dijete primi ikakvo cjepivo. Vaše dijete ne smije primiti "živo cjepivo", kao što je BCG cjepivo (primjenjuje se za sprječavanje tuberkuloze), unutar 12 mjeseci od rođenja ili dok ga dojite, osim ako djetetov pedijatar ne preporuči drugačije.

Nasljedno nepodnošenje fruktoze

- Remsima 100 mg i 350 mg koncentrat za otopinu za infuziju sadrži sorbitol. Ako imate nasljedno nepodnošenje fruktoze, ne smijete primiti tu formulaciju za intravensku primjenu.
- Recite svom liječniku ako imate nasljedno nepodnošenje fruktoze. U tom slučaju dostupne su druge, prikladne formulacije infliksimaba za intravensku primjenu.

Nosite ovu karticu sa sobom još 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Remsima ili, u slučaju trudnoće, još 12 mjeseci nakon poroda. Nuspojave se mogu javiti dugo vremena nakon zadnje doze lijeka.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Remsima 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Infliksimab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Vaš liječnik će Vam dati i karticu s upozorenjima za bolesnika, koja sadrži važne sigurnosne informacije kojih morate biti svjesni prije i tijekom liječenja lijekom Remsima.
- Kada dobijete novu karticu nastavite čuvati staru (ovu) karticu za potrebe provjere još 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Remsima.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Remsima i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Remsima
3. Kako primjenjivati lijek Remsima
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Remsima
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Remsima i za što se koristi

Remsima sadrži djelatnu tvar infliksimab. Infliksimab je monoklonsko protutijelo - jedna vrsta bjelančevine koja se vezuje za specifičan ciljni element u tijelu koji se naziva TNF (faktor nekroze tumora) alfa.

Remsima pripada skupini lijekova koji se nazivaju "„TNF-blokatorima”. Koristi se u odraslih osoba za sljedeće upalne bolesti:
- reumatoidni artritis
- psorijatični artritis
- ankilozantni spondilitis (Bechterewljeva bolest)
- psorijazu

Remsima se također koristi u odraslih i djece u dobi od 6 ili više godina za liječenje:
- Crohnove bolesti
- ulceroznog kolitisa

Remsima djeluje tako što se selektivno vezuje za TNF alfa i onemogućuje njegovo djelovanje. TNF alfa sudjeluje u upalnim procesima u organizmu, pa se njegovom blokadom može smanjiti upala u tijelu.

Reumatoidni artritis
Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova. Ako imate aktivni reumatoidni artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete Remsima, koji ćete koristiti u kombinaciji s drugim lijekom koji se zove metotreksat kako bi se:
- umanjili znakovi i simptomi bolesti
- usporilo oštećenje zglobova
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost

Psorijatični artritis
Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, obično praćena psorijazom. Ako imate aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete lijek Remsima kako bi se:
- umanjili znakovi i simptomi bolesti
- usporilo oštećenje zglobova
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Ankilozantni spondilitis (Bechterewljeva bolest)
Ankilozantni spondilitis je upalna bolest kralježnice. Ako imate aktivni ankilozantni spondilitis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete Remsima kako bi se:
- umanjili znakovi i simptomi bolesti
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Psorijaza
Psorijaza je upalna bolest kože. Ako imate umjerenu do tešku plak psorijazu, najprije ćete biti liječeni drugim lijekovima ili postupcima, kao što je fototerapija. Ako ti lijekovi ili postupci ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete lijek Remsima kako bi se umanjili znakovi i simptomi bolesti.

Ulcerozni kolitis
Ulcerozni kolitis je upalna bolest crijeva. Ako imate ulcerozni kolitis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, za liječenje bolesti dobit ćete lijek Remsima.

Crohnova bolest
Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete lijek Remsima kako bi se:
- liječila aktivna Crohnova bolest
- smanjio broj neprirodnih otvora (fistula) između crijeva i kože koji nisu bili zbrinuti drugim lijekovima ili kirurškim putem.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Remsima

Ne smijete primiti lijek Remsima:
- ako ste alergični na infliksimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6),
- ako ste alergični na bjelančevine mišjeg podrijetla,
- ako imate tuberkulozu (TBC) ili neku drugu ozbiljnu infekciju kao što je upala pluća ili sepsa (ozbiljna bakterijska infekcija krvi),
- ako imate umjeren ili težak stupanj zatajenja srca.

Nemojte primijeniti Remsima ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku prije nego što primite lijek Remsima.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku prije ili za vrijeme liječenja lijekom Remsima u sljedećim situacijama:

<u>Prethodno liječenje bilo kojim lijekom koji sadrži infliksimab</u>

- Obavijestite svog liječnika ako ste se u prošlosti već liječili lijekovima koji sadrže infliksimab i sada ponovno započinjete liječenje lijekom Remsima.
- Ako je prekid u liječenju lijekom infliksimab trajao dulje od 16 tjedana, povećan je rizik od pojave alergijskih reakcija kod ponovnog početka liječenja.

Infekcije

- Prije nego primite lijek Remsima, obavijestite svog liječnika ako imate neku infekciju, čak i ako je vrlo blaga.
- Prije nego primite lijek Remsima, obavijestite svog liječnika ako ste ikad živjeli ili putovali u područja u kojima su česte infekcije histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza. Ove infekcije uzrokuje posebna vrsta gljivica koja može zahvatiti pluća ili druge dijelove tijela.
- Tijekom liječenja lijekom Remsima možete postati osjetljiviji na infekcije. Taj je rizik veći ako imate 65 ili više godina.
- Te infekcije mogu biti ozbiljne, a uključuju tuberkulozu, virusne infekcije, gljivične infekcije, bakterijske infekcije ili infekcije uzrokovane drugim mikroorganizmima iz okoliša te sepsu, koja može ugroziti život.

Odmah obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom Remsima dobijete simptome infekcije. Simptomi mogu biti vrućica, kašalj, simptomi nalik gripi, opća slabost, crvena ili užarena koža, rane ili problemi sa zubima. Liječnik Vam može preporučiti privremeni prekid liječenja lijekom Remsima.

Tuberkuloza (TBC)

- Vrlo je važno da obavijestite svog liječnika ako ste ikada bolovali od tuberkuloze (TBC-a) ili bili u bliskom kontaktu s osobom koja je bolovala ili boluje od tuberkuloze.
- Liječnik će provesti testove da utvrdi imate li tuberkulozu. Slučajevi tuberkuloze prijavljeni su u bolesnika liječenih infliksimabom, čak i u bolesnika koji su već bili liječeni lijekovima protiv TBC-a. Liječnik će upisati da ste obavili navedene pretrage u Vašu karticu s podsjetnikom za bolesnika.
- Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja TBC-a, prije nego primite lijek Remsima možda ćete dobiti lijekove za liječenje TBC-a.

Odmah obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom Remsima dobijete simptome tuberkuloze. Simptomi obuhvaćaju ustrajan kašalj, gubitak tjelesne težine, umor, vrućicu, noćno znojenje.

Virus hepatitisa B

- Prije nego počnete primati lijek Remsima, obavijestite svog liječnika ako ste nositelj virusa hepatitisa B ili ste ikad imali hepatitis B.
- Obavijestite svog liječnika ako mislite da postoji rizik da se zarazite virusom hepatitisa B.
- Liječnik Vas treba testirati na virus hepatitisa B.
- Liječenje TNF-blokatorima kao što je Remsima može izazvati ponovnu aktivaciju virusa hepatitisa B u bolesnika koji nose taj virus, što u nekim slučajevima može ugroziti život.
- U slučaju ponovne aktivacije hepatitisa B liječnik će možda morati prekinuti liječenje i dati Vam lijekove za učinkovitu antivirusnu terapiju s potpornim liječenjem.

Problemi sa srcem

- Obavijestite svog liječnika ako imate nekih problema sa srcem, npr. blagi stupanj zatajenja srca.
- Vaš liječnik će htjeti pažljivo nadzirati Vaše srce.

Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete nove simptome zatajenja srca ili se postojeći simptomi pogoršaju tijekom liječenja lijekom Remsima. Simptomi obuhvaćaju nedostatak zraka ili oticanje stopala.

Rak i limfom

- Prije nego počnete primati Remsima, obavijestite liječnika ako bolujete ili ste bolovali od limfoma (vrsta raka krvi) ili neke druge vrste raka.
- Bolesnici s teškim oblikom reumatoidnog artritisa, koji već dugo vremena boluju od te bolesti, mogu imati veći rizik za razvoj limfoma.

- Djeca i odrasli koji uzimaju lijek Remsima mogu imati povećan rizik za razvoj limfoma ili neke druge vrste raka.
- U nekih bolesnika koji su liječeni TNF-blokatorima uključujući infliksimab razvio se rijedak oblik raka zvan hepatosplenički limfom T-stanica. Od tih bolesnika većina su bili dječaci adolescenti ili mlađi muškarci s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom. Ova vrsta raka obično je završila smrću. Skoro svi bolesnici također su uzimali lijekove koji sadrže azatioprin ili merkaptopurin s TNF-blokatorom.
- U nekih bolesnika liječenih infliksimabom razvile su se određene vrste raka kože. Ako se tijekom ili nakon liječenja pojave bilo kakve promjene na koži ili izrasline na koži, obavijestite o tome svog liječnika.
- U nekih žena koje su se liječile lijekom infliksimabom zbog reumatskog artritisa, razvio se rak grlića maternice. Ženama koje uzimaju Remsima, uključujući i one starije od 60 godina, liječnik može preporučiti redovite preglede za prevenciju raka grlića maternice.

Bolest pluća ili kronični pušači

- Prije nego što počnete primati lijek Remsima, obavijestite svog liječnika ako bolujete od bolesti pluća koja se zove kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) ili ste teški pušač
- Bolesnici s KOPB-om i bolesnici koji su teški pušači mogu imati povećan rizik za razvoj raka pri liječenju lijekom Remsima.

Bolest živčanog sustava

- Prije nego što počnete primati lijek Remsima, obavijestite svog ako imate ili ste imali neki problem koji je zahvaćao Vaš živčani sustav. To uključuje multiplu sklerozu, Guillain-Barréov sindrom, epileptičke napadaje ili dijagnozu „optičkog neuritisa".

Odmah obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom Remsima dobijete simptome neke bolesti živčanog sustava. Simptomi obuhvaćaju promjene vida, slabost u rukama ili nogama, utrnulost ili trnce u bilo kojem dijelu tijela.

Neprirodni otvori na koži

- Obavijestite svog liječnika ako imate neprirodne otvore na koži (fistule) prije nego počnete primati lijek Remsima.

Cijepljenje

- Obavijestite svog liječnika ako ste se nedavno cijepili ili se trebate uskoro cijepiti.
- Prije početka liječenja lijekom Remsima trebate primiti sva preporučena cjepiva. Tijekom liječenja lijekom Remsima možete primiti neka cjepiva, ali ne smijete primiti živa cjepiva (cjepiva koja sadrže žive, ali oslabljene uzročnike infekcije) jer ona mogu uzrokovati infekcije.
- Ako ste primali lijek Remsima za vrijeme trudnoće, kod Vašeg djeteta također može postojati veći rizik za razvoj infekcije uslijed cijepljenja živim cjepivom tijekom prve godine života. Važno je obavijestiti pedijatra Vašeg djeteta i druge zdravstvene radnike o Vašoj terapiji lijekom Remsima, tako da mogu odlučiti kada Vaše dijete treba primiti bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (primjenjuje se za sprječavanje tuberkuloze).
- Ako dojite, važno je obavijestiti pedijatra Vašeg djeteta i druge zdravstvene radnike o Vašoj terapiji lijekom Remsima prije nego što Vaše dijete primi bilo koje cjepivo. Za više informacija pogledajte dio o trudnoći, dojenju i plodnosti.

Terapijski infektivni agensi

- Obavijestite liječnika ako ste nedavno primili ili trebate primiti liječenje terapijskim infektivnim agensom (poput unosa BCG-a koji se koristi za liječenje raka).

Operacije ili stomatološki zahvati

- Obavijestite svog liječnika ako planirate neku operaciju ili stomatološki zahvat.
- Obavijestite svog kirurga ili stomatologa da uzimate Remsima i pokažite im svoju karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Jetrene tegobe

- U nekih bolesnika koji primaju infliksimab razvile su se ozbilljne jetrene tegobe.
- Odmah obavijestite Vašeg liječnika ako dobijete simptome jetrenih tegoba za vrijeme liječenja lijekom Remsima. Znakovi uključuju žutu boju kože i bjeloočnica, tamnosmeđu boju mokraće, bol ili oticanje u gornjem desnom dijelu trbuha, bol u zglobovima, kožne osipe ili vrućicu.

Smanjen broj krvnih stanica

- U nekih bolesnika koji primaju infliksimab tijelo možda neće proizvoditi dovoljno krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcije ili pomažu zaustaviti krvarenje.
- Odmah obavijestite Vašeg liječnika ako dobijete simptome smanjenog broja krvnih stanica za vrijeme liječenja lijekom Remsima. Znakovi uključuju ustrajnu vrućicu, povećanu sklonost krvarenju ili nastanku modrica, male crvene ili ljubičaste točkice uzrokovane krvarenjem ispod kože ili bljedilo.

Poremećaji imunološkog sustava

- U nekih bolesnika koji primaju infliksimab razvili su se simptomi poremećaja imunološkog sustava koji se zove lupus.
- Odmah obavijestite Vašeg liječnika ako razvijete simptome lupusa za vrijeme liječenja lijekom Remsima. Znakovi uključuju bol u zglobovima ili osip na obrazima ili rukama osjetljiv na sunce.

Djeca i adolescenti
Gore navedene informacije odnose se i na djecu i adolescente. Osim toga:

- U neke djece i mladih bolesnika koji su primali TNF-blokatore kao što je infliksimab razvio se rak, uključujući neuobičajene vrste raka koje su ponekad imale smrtni ishod.
- U djece koja su primala infliksimab infekcije su se više javljale u odnosu na odrasle.
- Prije započinjanja liječenja lijekom Remsima djeca trebaju primiti preporučena cjepiva. Tijekom liječenja lijekom Remsima djeca mogu primiti neka cjepiva, ali ne smiju primiti živa cjepiva za vrijeme primjene lijeka Remsima.

Remsima se smije primjenjivati u djece samo ako se liječe od Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa. Ta djeca moraju imati 6 ili više godina.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, porazgovarajte sa svojim liječnikom prije nego primite lijek Remsima.

Drugi lijekovi i Remsima
Bolesnici koji boluju od upalnih bolesti već uzimaju lijekove za liječenje svojih tegoba. Ti lijekovi mogu uzrokovati nuspojave. Liječnik će Vam savjetovati koje lijekove morate nastaviti uzimati dok primate lijek Remsima.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i bilo koje druge lijekove za liječenje Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa, reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, psorijatičnog artritisa ili psorijaze, ili lijekove koje ste nabavili bez recepta, poput vitamina i biljnih lijekova.

Posebice recite svom liječniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:
- Lijekove koji djeluju na imunološki sustav.
- Kineret (anakinra). Remsima i Kineret ne smiju se istodobno uzimati.
- Orencia (abatacept). Remsima i Orencia ne smiju se istodobno uzimati.

Dok uzimate lijek Remsima ne smijete primati živa cjepiva. Ako ste uzimali lijek Remsima tijekom trudnoće ili ako primate lijek Remsima tijekom dojenja, prije nego što Vaše dijete primi bilo koje cjepivo obavijestite pedijatra ili druge zdravstvene radnike koji skrbe za Vaše dijete da ste uzimali lijek Remsima.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, porazgovarajte s Vašim liječnikom ili ljekarnikom prije nego primite lijek Remsima.

Trudnoća, dojenje i plodnost
- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Remsima se tijekom trudnoće ili dojenja smije primjenjivati samo ako liječnik smatra da je to neophodno za Vas.
- Potrebno je izbjegavati trudnoću tijekom liječenja lijekom Remsima i 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Razgovarajte sa svojim liječnikom o uporabi kontracepcije tijekom tog razdoblja.
- Ako ste primali lijek Remsima tijekom trudnoće, kod Vašeg djeteta može postojati povećan rizik od infekcije.
- Važno je obavijestiti pedijatra Vašeg djeteta i druge zdravstvene radnike o Vašoj terapiji lijekom Remsima prije nego što Vaše dijete primi bilo koje cjepivo. Ako ste tijekom trudnoće primali lijek Remsima, primjena BCG cjepiva (primjenjuje se za sprječavanje tuberkuloze) Vašem djetetu unutar 12 mjeseci od rođenja može dovesti do infekcije s ozbiljnim komplikacijama, uključujući smrt. Vaše dijete ne smije primiti živa cjepiva, poput BCG cjepiva, tijekom prvih 12 mjeseci nakon rođenja, osim ako djetetov pedijatar ne preporuči drugačije. Za dodatne informacije vidjeti dio o cijepljenju.
- Ako dojite, važno je obavijestiti pedijatra Vašeg djeteta i druge zdravstvene radnike o Vašoj terapiji lijekom Remsima prije nego što Vaše dijete primi bilo koje cjepivo. Vaše dijete ne smije primiti živa cjepiva dok ga dojite, osim ako djetetov pedijatar ne preporuči drugačije
- U dojenčadi čije su majke tijekom trudnoće liječene infliksimabom prijavljeno je značajno smanjenje broja bijelih krvnih stanica. Ako Vaše dijete ima učestale vrućice ili infekcije, odmah se obratite pedijatru Vašeg djeteta.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nije vjerojatno da bi lijek Remsima mogao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima i rada sa alatima. Ako se nakon primjene lijeka Remsima osjećate umorno, imate omaglicu ili se osjećate loše, nemojte voziti ni rukovati alatima i strojevima.

Remsima sadrži natrij
Remsima sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, prije primjene lijek Remsima, se pomiješa s otopinom koja sadrži natrij. Obratite se svom liječniku ako ste na prehrani s niskim udjelom soli.

Remsima sadrži polisorbat 80
Ovaj lijek sadrži 0,5 mg polisorbata 80 u jednoj bočici. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate / Vaše dijete ima bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati lijek Remsima

Reumatoidni artritis
Uobičajena doza je 3 mg po svakom kilogramu tjelesne težine.

Psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis (Bechterewljeva bolest), psorijaza, ulcerozni kolitis i Crohnova bolest
Uobičajena doza je 5 mg po svakom kilogramu tjelesne težine.

Kako se primjenjuje Remsima
- Remsima će Vam dati Vaš liječnik ili medicinska sestra.
- Liječnik ili medicinska sestra pripremiti će lijek za infuziju.
- Lijek će se primijeniti infuzijom (ukapavanjem) tijekom 2 sata u jednu od vena, obično na ruci. Nakon treće doze liječnik može odlučiti primijeniti dozu lijeka Remsima tijekom jednog sata.
- Bit ćete pod nadzorom dok primate lijek Remsima te 1 do 2 sata nakon toga.

Koliko lijeka Remsima ćete primiti
- Liječnik će odrediti koju dozu lijeka Remsima ćete primati i koliko često. Doziranje će ovisiti o Vašoj bolesti, tjelesnoj težini i odgovoru na liječenje.
- Koliko se često ovaj lijek obično primjenjuje nakon prve doze prikazano je u tablici ispod.

2. doza	2 tjedna nakon 1. doze
3. doza	6 tjedana nakon 1. doze
Sljedeće doze	Svakih 6 do 8 tjedana, ovisno o bolesti

Primjena u djece i adolescenata
Preporučena doza u djece (starosti 6 ili više godina) za liječenje Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa je ista kao i doza koja je preporučena za odrasle.

Ako primite previše lijeka Remsima
Ovaj lijek primjenjuje liječnik ili medicinska sestra, stoga je mala vjerojatnost da ćete dobiti previše lijeka. Nisu poznate nuspojave kod primjene prevelike količine lijeka Remsima.

Ako ste zaboravili ili propustili infuziju lijeka Remsima
Ako ste zaboravili ili propustili doći na infuziju lijeka Remsima, dogovorite novi pregled što je prije moguće.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava su blage do umjereno teške. Međutim, u nekih bolesnika nuspojave mogu biti teške i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu pojaviti i nakon prestanka liječenja lijekom Remsima.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite nešto od sljedećeg:
- **Znakove alergijske reakcije** kao što su oticanje lica, usana, usta ili grla, koje može izazvati poteškoće pri gutanju ili disanju, osip, koprivnjaču, oticanje šaka, stopala ili gležnjeva. Neke od tih reakcija mogu biti ozbiljne ili opasne po život. Alergijska reakcija može nastupiti u roku od 2 sata od primanja infuzije ili kasnije. Drugi znakovi alergijskih nuspojava koji se mogu javiti i do 12 dana nakon infuzije su bol u mišićima, vrućica, bol u zglobovima ili čeljusti, grlobolja ili glavobolja.
- **Znakove srčanih problema** kao što su nelagoda ili bol u prsnom košu, bol u ruci, bol u trbuhu, nedostatak zraka, tjeskoba, ošamućenost, omaglica, nesvjestica, znojenje, mučnina, povraćanje, podrhtavanje ili lupanje u prsnom košu, ubrzani ili usporeni otkucaji srca i oticanje stopala.
- **Znakove infekcije (uključujući TBC)** kao što su vrućica, umor, kašalj koji može biti ustrajan, nedostatak zraka, simptomi nalik gripi, gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, proljev, rane, nakupljanje gnoja u crijevima ili oko anusa (apsces), problemi sa zubima ili osjećaj žarenja pri mokrenju.

- **Moguće znakove raka** koji uključuju, ali nisu ograničeni na oticanje limfnih čvorova, gubitak tjelesne težine, vrućicu, neuobičajene kvržice na koži, promjene izgleda madeža ili boje kože ili neuobičajeno krvarenje iz rodnice.
- **Znakove problema s plućima** kao što su kašalj, otežano disanje ili stezanje u prsnom košu.
- **Znakove neuroloških problema (uključujući poremećaje oka)** kao što su znakovi moždanog udara (iznenadna utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela; iznenadna smetenost, otežan govor ili razumijevanje; tegobe s vidom koje zahvaćaju jedno ili oba oka, otežan hod, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije ili jaka glavobolja), napadaji, trnci/obamrlost bilo kojeg dijela tijela ili slabost u rukama ili nogama, promjene vida, poput dvostruke slike ili drugi problemi s očima.
- **Znakove problema s jetrom** (uključujući infekciju hepatitisom B ako ste u prošlosti već imali hepatitis B) kao što su žutilo kože ili bjeloočnica, tamnosmeđa boja mokraće, bol ili oticanje u gornjem desnom dijelu trbuha, bol u zglobovima, kožni osipi ili vrućica.
- **Znakove poremećaja imunološkog sustava koji se zove lupus** kao što su bol u zglobovima ili osip na obrazima ili rukama osjetljiv na sunce (lupus) ili kašalj, nedostatak zraka, vrućica ili kožni osip (sarkoidoza).
- **Znakove smanjenog broja krvnih stanica** kao što su stalna vrućica, krvarenje ili lakše stvaranje modrica, male crvene ili ljubičaste točkice uzrokovane krvarenjem ispod kože ili bljedilo.
- **Znakove ozbiljnih problema s kožom** kao što su crvenkaste mrlje nalik meti ili kružne mrlje, često s mjehurima u sredini, koje se javljaju na području trupa, zatim velika područja na kojima se koža ljušti i peruta (eksfolijativni poremećaj), vrijedovi u ustima, grlu i nosu te na spolnim organima i očima ili gnojni prištići koji se mogu proširiti po tijelu. Navedene kožne reakcije mogu biti praćene vrućicom.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite neki od gore navedenih simptoma.

Kod primjene lijeka Remsima opažene su sljedeće nuspojave:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba
- bol u trbuhu, mučnina
- virusne infekcije poput herpesa ili gripe
- infekcije gornjih dišnih puteva poput upale sinusa
- glavobolja
- nuspojava kao posljedica infuzije
- bol.

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba
- poremećaj funkcije jetre, povišene vrijednosti jetrenih enzima (što se vidi iz nalaza pretraga krvi)
- infekcije dišnog sustava kao što su bronhitis ili upala pluća
- otežano ili bolno disanje, bol u prsnom košu
- krvarenje u želucu ili crijevima, proljev, loša probava, žgaravica, zatvor
- koprivnjača (osip), osip praćen svrbežom ili suha koža
- poteškoće s ravnotežom ili omaglica
- vrućica, pojačano znojenje
- problemi s cirkulacijom kao što su nizak ili visok krvni tlak
- modrice, navala vrućine ili krvarenje iz nosa, crvenilo kože (navale crvenila)
- umor ili slabost
- bakterijske infekcije kao što su trovanje krvi, apsces ili infekcija kože (celulitis)
- infekcija kože uzrokovana gljivicama
- poremećaji krvi kao što su anemija ili smanjen broj bijelih krvnih stanica (leukocita)
- otečeni limfni čvorovi
- depresija, poteškoće sa spavanjem
- problemi s očima, uključujući crvene oči i infekcije

- ubrzani otkucaji srca (tahikardija) ili palpitacije
- bol u zglobovima, mišićima ili leđima
- infekcije mokraćnih puteva
- psorijaza, problemi s kožom kao što su ekcemi i gubitak kose
- reakcije na mjestu davanja injekcije kao što su bol, oteklina, crvenilo ili svrbež
- zimica, nakupljanje tekućine ispod kože koje uzrokuje oticanje
- osjećaj utrnulosti i trnci.

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba
- nedostatna opskrba krvlju, oticanje vena
- nakupljanje krvi izvan krvnih žila (hematom) ili nastanak modrica
- problemi s kožom kao što su mjehurići, bradavice, neprirodna boja kože ili pigmentacija, oticanje usana, zadebljanje kože ili crvena, ljuskava i perutava koža
- ozbiljne alergijske reakcije (npr. anafilaksija), poremećaj imunološkog sustava poznat kao lupus, alergijske reakcije na strane proteine
- otežano zacjeljivanje rana
- oticanje jetre (hepatitis) ili žučne vrećice, oštećenje jetre
- zaboravljivost, razdražljivost, zbunjenost, nervoza
- problemi s očima uključujući zamagljen ili oslabljen vid, natečene oči ili ječmenac
- novonastalo zatajenje srca ili pogoršanje postojećeg, usporen ritam srca
- nesvjestica
- konvulzije (epileptički napadaji), tegobe sa živcima
- otvor u crijevu ili onemogućen rad crijeva, bol u trbuhu ili grčevi
- oticanje gušterače (upala gušterače)
- gljivične infekcije kao što su infekcije uzrokovane kvascima ili gljivične infekcije noktiju
- tegobe s plućima (poput edema)
- nakupljanje tekućine oko pluća (pleuralni izljev)
- suženje dišnih putova u plućima, koje uzrokuje otežano disanje
- upala plućne ovojnice, koja uzrokuje oštru bol u prsnom košu koja se pogoršava disanjem (pleuritis)
- tuberkuloza
- infekcije bubrega
- smanjen broj krvnih pločica, prekomjeran broj bijelih krvnih stanica
- infekcije rodnice
- nalazi krvnih pretraga koji ukazuju na prisutnost 'protutijela' na vlastito tijelo.
- promjene razine kolesterola i masnoća u krvi.
- porast tjelesne težine (u većine bolesnika porast tjelesne težine je bio mali)

Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba
- vrsta raka krvi (limfom)
- nedostatna opskrba tijela kisikom preko krvi, poremećaji cirkulacije kao što je suženje krvnih žila
- upala moždane ovojnice (meningitis)
- infekcije zbog oslabljenog imunološkog sustava
- infekcija hepatitisom B ako ste u prošlosti već imali hepatitis B
- upala jetre uzrokovana tegobama s imunološkim sustavom (autoimuni hepatitis)
- jetrene tegobe koje uzrokuju žutilo kože ili bjeloočnica (žutica)
- neprirodno oticanje ili bujanje tkiva
- teška alergijska reakcija koja može uzrokovati gubitak svijesti i može biti opasna po život (anafilaktički šok)
- oticanje malih krvnih žila (vaskulitis)
- poremećaji imunološkog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (kao što je sarkoidoza)
- nakupljanje imunosnih stanica kao posljedica upalnog odgovora (granulomatozne lezije)

- manjak motivacije i emocija
- ozbiljne kožne bolesti kao što su toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza
- drugi problemi s kožom kao što su multiformni eritem, mjehurići na koži i ljuštenje kože ili gnojni čirevi (furunkuloza)
- ozbiljni poremećaji živčanog sustava kao što su poprečni mijelitis, bolesti nalik multiploj sklerozi, optički neuritis i Guillain-Barréov sindrom
- upala oka koja može uzrokovati promjene vida, uključujući sljepoću
- nakupljanje tekućine u srčanoj ovojnici (perikardijalna efuzija)
- ozbiljne tegobe s plućima (kao što je intersticijska bolest pluća)
- melanom (vrsta raka kože)
- rak grlića maternice
- smanjen broj krvnih stanica, uključujući značajno smanjenje broja bijelih krvnih stanica.
- male crvene ili ljubičaste točkice uzrokovane krvarenjem ispod kože
- odstupanja u vrijednostima proteina koji je prisutan u krvi, a zove se faktor komplementa i dio je imunološkog sustava
- Lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici.

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka
- rak u djece i odraslih
- rijedak rak krvnih stanica koji se najčešće javlja u dječaka tinejdžerske dobi ili mlađih muškaraca (hepatosplenički limfom T-stanica)
- zatajenje jetre
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože)
- Kaposijev sarkom, rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži
- pogoršanje bolesti koja se zove dermatomiozitis (očituje se kao osip kože sa slabošću mišića)
- srčani udar
- moždani udar
- privremeni gubitak vida tijekom ili unutar 2 sata od infuzije
- infekcija uzrokovana primjenom živog cjepiva zbog oslabljenog imunološkog sustava.
- problemi nakon medicinskog zahvata (uključujući infektivne i neinfektivne probleme)

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata
U djece koja su primala infliksimab za liječenje Crohnove bolesti nuspojave su se ponešto razlikovale u odnosu na odrasle bolesnike koji su primali infliksimab za liječenje Crohnove bolesti. U djece su se više javljale sljedeće nuspojave: smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija), krv u stolici, smanjen ukupan broj bijelih krvnih stanica (leukopenija), crvenilo ili crvenjenje (navale crvenila), virusne infekcije, smanjen broj bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije (neutropenija), lom kostiju, bakterijske infekcije te alergijske reakcije dišnog sustava.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Remsima

Lijek Remsima će u pravilu čuvati zdravstveni radnici. Uvjeti čuvanja, ako Vam zatrebaju, su sljedeći:
- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

- Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
- Ovaj se lijek također može čuvati u originalnom pakiranju izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25°C neprekinuto tijekom razdoblja od najviše 6 mjeseci, ali ne izvan originalnog roka valjanosti. U takvoj situaciji, nemojte ponovno vraćati lijek u hladnjak radi čuvanja. Zapišite novi rok valjanosti na kutiju uključujući dan/mjesec/godinu. Ako ga ne upotrijebite do novog roka valjanosti ili roka valjanosti otisnutog na kutiji, ovisno o tome koji je raniji, lijek morate baciti.
- Preporučuje se pripremljenu otopinu za infuziju lijeka Remsima upotrijebiti što prije (u roku od 3 sata). Međutim, ako se otopina pripremila u sterilnim uvjetima, može se čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C do 60 dana i tijekom dodatna 24 sata nakon vađenja iz hladnjaka na temperaturi od 25°C.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako je došlo do promjene boje ili su prisutne čestice.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Remsima sadrži
- Djelatna tvar je infliksimab. Jedna bočica sadrži 100 mg infliksimaba. Nakon pripreme otopine, jedan ml sadrži 10 mg infliksimaba.
- Pomoćne tvari su saharoza, polisorbat 80 (E433), natrijev dihidrogenfosfat hidrat i natrijev hidrogenfosfat dihidrat.

Kako Remsima izgleda i sadržaj pakiranja
Lijek Remsima je dostupan u staklenoj bočici koja sadrži prašak za koncentrat za otopinu za infuziju. Prašak je bijel.

Remsima pakiranja sadrže 1, 2, 3, 4 ili 5 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

Proizvođač
Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Njemačka

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francuska

Kymos, SL
Ronda De Can Fatjó 7B, Parc Tecnològic del Vallès,
Cerdanyola del Vallès,
Barcelona, 08290,
Španjolska

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Danmark
Orion Pharma A/S
Tlf.: + 45 86 14 00 00

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: + 49 30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: + 34 93 700 25 25

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tel: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
OKTAL PHARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6595 777
oktal-pharma@oktal-pharma.hr

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: + 356 2093 9800
info@mint.com.mt

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: +31 20 888 7300

Norge
Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860
office@astropharma.at

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal
Celltrion Portugal, Unipessoal Lda.
Tel: + 351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 519 29 22
info@oktal-pharma.si

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Suomi/Finland
Orion Pharma

Via Luigi Galvani, 24 - 20124 Milano (MI)
Tel: +39 0247 927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: + 357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige
Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Bolesnici koji se liječe lijekom Remsima moraju dobiti karticu s podsjetnikom za bolesnika

Upute za uporabu i rukovanje – uvjeti čuvanja

Čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C.

Remsima se može čuvati na temperaturi do najviše 25°C neprekinuto tijekom razdoblja od najviše 6 mjeseci, ali ne izvan originalnog roka valjanosti. Novi rok valjanosti se mora napisati na kutiji. Nakon što se izvadi iz hladnjaka, Remsima se ne smije vratiti u hladnjak radi čuvanja.

Upute za uporabu i rukovanje – rekonstitucija, razrjeđivanje i primjena

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

1. Morate izračunati potrebnu dozu i broj bočica lijeka Remsima. Jedna bočica lijeka Remsima sadrži 100 mg infliksimaba. Morate izračunati ukupni potrebni volumen rekonstituirane otopine lijeka Remsima.

2. U aseptičnim uvjetima trebate rekonstituirati otopinu u svakoj bočici lijeka Remsima s 10 ml vode za injekcije, koristeći štrcaljku s iglom promjera 21 G (0,8 mm) ili užom. Morate skinuti poklopac s bočice i obrisati vrh vatom natopljenom 70%-tnim alkoholom. Igla štrcaljke se treba uvesti u bočicu kroz sredinu gumenog čepa i mlaz vode za injekcije usmjeriti na staklenu stijenku bočice. Otopinu treba lagano promiješati kružnim pokretima kako bi se prašak otopio. Dugotrajno ili žustro mućkanje mora se izbjegavati. BOČICA SE NE SMIJE TRESTI. Otopina se može zapjeniti tijekom rekonstitucije. Rekonstituirana otopina treba odstajati 5 minuta. Otopina mora biti bezbojna do svijetložuta i opalescentna. Budući da je infliksimab protein, u otopini se može stvoriti nekoliko sitnih prozirnih čestica. Otopina se ne smije primijeniti ako se u njoj pojave neprozirne ili kakve druge strane čestice ili ako promijeni boju.

3. Potrebni volumen rekonstituirane otopine lijeka Remsima trebate razrijediti s otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za infuziju do ukupnog volumena od 250 ml. Ne razrjeđujte rekonstituiranu otopinu lijeka Remsima niti s jednom drugom otopinom. Razrjeđivanje se može provesti tako da se iz 250-mililitarske staklene boce ili vrećice za infuziju s 9 mg/ml (0,9%-tnom) otopinom natrijeva klorida za infuziju izvuče volumen jednak volumenu rekonstituirane otopine lijeka Remsima. Potrebni volumen rekonstituirane otopine lijeka Remsima treba se polako dodavati u 250-mililitarsku infuzijsku bocu ili vrećicu te lagano promiješati. Za volumene veće od 250 ml upotrijebite ili jednu veću infuzijsku vrećicu (npr. od 500 ml, 1000 ml) ili nekoliko infuzijskih vrećica od 250 ml kako biste bili sigurni da koncentracija otopine za infuziju neće biti veća od 4 mg/ml. Ukoliko se infuzijska otopina nakon rekonstitucije i razrjeđivanja čuva u hladnjaku, prije koraka 4. (infuzija) mora se pričekati 3 sata na sobnoj temperaturi da se otopina ugrije do 25°C. Čuvanje dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C se odnosi samo na pripremu lijeka Remsima u infuzijskoj vrećici.

4. Otopina za infuziju mora se primijeniti tijekom razdoblja koje ne smije biti kraće od preporučenog (vidjeti dio 3). Smije se rabiti isključivo pribor za infuziju s linijskim (engl. *in-line*), sterilnim, nepirogenim filtrom male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora 1,2 mikrometra ili manje). S obzirom da otopina za infuziju ne sadržava konzervanse, preporučuje se početi s primjenom što prije, a svakako u roku od 3 sata nakon rekonstitucije i razrjeđivanja. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C – 8°C, osim ukoliko rekonstitucija/razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Neiskorišteni dio otopine za infuziju ne smije se čuvati za kasniju primjenu.

5. Prije primjene lijeka Remsima potrebno je vizualno provjeriti sadrži li čestice i je li promijenio boju. Lijek se ne smije primijeniti ako se vide neprozirne ili kakve druge strane čestice ili ako promijeni boju.

6. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Remsima 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
infliksimab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Vaš liječnik će Vam dati i karticu s upozorenjima za bolesnika, koja sadrži važne sigurnosne informacije kojih morate biti svjesni prije i tijekom liječenja lijekom Remsima.
- Kada dobijete novu karticu nastavite čuvati staru karticu za potrebe provjere još 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Remsima.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Remsima i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Remsima
3. Kako primjenjivati lijek Remsima
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Remsima
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu

1. Što je Remsima i za što se koristi

Remsima sadrži djelatnu tvar infliksimab. Infliksimab je monoklonsko protutijelo - jedna vrsta bjelančevine koja se vezuje za specifičan ciljni element u tijelu koji se naziva TNF (faktor nekroze tumora) alfa.

Remsima pripada skupini lijekova koji se nazivaju „TNF-blokatorima". Koristi se u odraslih osoba za sljedeće upalne bolesti:
- reumatoidni artritis
- psorijatični artritis
- ankilozantni spondilitis (Bechterewljeva bolest)
- psorijazu
- Crohnovu bolest
- ulcerozni kolitis.

Remsima djeluje tako što se selektivno vezuje za TNF alfa i onemogućuje njegovo djelovanje. TNF alfa sudjeluje u upalnim procesima u organizmu, pa se njegovom blokadom može smanjiti upala u tijelu.

Reumatoidni artritis
Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova. Ako imate aktivni reumatoidni artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete Remsima, koji ćete koristiti u kombinaciji s drugim lijekom koji se zove metotreksat kako bi se:
- umanjili znakovi i simptomi bolesti
- usporilo oštećenje zglobova

- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost

Psorijatični artritis
Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, obično praćena psorijazom. Ako imate aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete lijek Remsima kako bi se:
- umanjili znakovi i simptomi bolesti
- usporilo oštećenje zglobova
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Ankilozantni spondilitis (Bechterewljeva bolest)
Ankilozantni spondilitis je upalna bolest kralježnice. Ako imate aktivni ankilozantni spondilitis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete Remsima kako bi se:
- umanjili znakovi i simptomi bolesti
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Psorijaza
Psorijaza je upalna bolest kože. Ako imate umjerenu do tešku plak psorijazu, najprije ćete biti liječeni drugim lijekovima ili postupcima, kao što je fototerapija. Ako ti lijekovi ili postupci ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete lijek Remsima kako bi se umanjili znakovi i simptomi bolesti.

Ulcerozni kolitis
Ulcerozni kolitis je upalna bolest crijeva. Ako imate ulcerozni kolitis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, za liječenje bolesti dobit ćete lijek Remsima.

Crohnova bolest
Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete lijek Remsima kako bi se:
- liječila aktivna Crohnova bolest
- smanjio broj neprirodnih otvora (fistula) između crijeva i kože koji nisu bili zbrinuti drugim lijekovima ili kirurškim putem.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Remsima

Ne smijete primiti lijek Remsima:
- ako ste alergični na infliksimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6),
- ako ste alergični na bjelančevine mišjeg podrijetla,
- ako imate tuberkulozu (TBC) ili neku drugu ozbiljnu infekciju kao što je upala pluća ili sepsa (ozbiljna bakterijska infekcija krvi),
- ako imate umjeren ili težak stupanj zatajenja srca.

Nemojte primijeniti Remsima ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku prije nego što primite lijek Remsima.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku prije ili za vrijeme liječenja lijekom Remsima u sljedećim situacijama:

<u>Prethodno liječenje bilo kojim lijekom koji sadrži infliksimab</u>

- Obavijestite svog liječnika ako ste se u prošlosti već liječili lijekovima koji sadrže infliksimab i sada ponovno započinjete liječenje lijekom Remsima.
- Ako je prekid u liječenju lijekom infliksimab trajao dulje od 16 tjedana, povećan je rizik od pojave alergijskih reakcija kod ponovnog početka liječenja.

Lokalne reakcije na mjestu injekcije

- Neki bolesnici koji su primili infliksimab putem injekcije pod kožu doživjeli su lokalne reakcije na mjestu injekcije. Znakovi lokalne reakcije na mjestu injekcije mogu uključiti crvenilo, bol, svrbež, oticanje, otvrdnuće, modrice, krvarenje, osjećaj hladnoće, trnce, nadraženost, osip, čir, koprivnjaču, plikove i krastu na koži na mjestu injekcije.
- Većina tih reakcija su blage do umjerene i većinom prolaze same u roku od jednog dana.

Infekcije

- Prije nego primite lijek Remsima, obavijestite svog liječnika ako imate neku infekciju, čak i ako je vrlo blaga.
- Prije nego primite lijek Remsima, obavijestite svog liječnika ako ste ikad živjeli ili putovali u područja u kojima su česte infekcije histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza. Ove infekcije uzrokuje posebna vrsta gljivica koja može zahvatiti pluća ili druge dijelove tijela.
- Tijekom liječenja lijekom Remsima možete postati osjetljiviji na infekcije. Taj je rizik veći ako imate 65 ili više godina.
- Te infekcije mogu biti ozbiljne, a uključuju tuberkulozu, virusne infekcije, gljivične infekcije, bakterijske infekcije ili infekcije uzrokovane drugim mikroorganizmima iz okoliša te sepsu, koja može ugroziti život.

Odmah obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom Remsima dobijete simptome infekcije. Simptomi mogu biti vrućica, kašalj, simptomi nalik gripi, opća slabost, crvena ili užarena koža, rane ili problemi sa zubima. Liječnik Vam može preporučiti privremeni prekid liječenja lijekom Remsima.

Tuberkuloza (TBC)

- Vrlo je važno da obavijestite svog liječnika ako ste ikada bolovali od tuberkuloze (TBC-a) ili bili u bliskom kontaktu s osobom koja je bolovala ili boluje od tuberkuloze.
- Liječnik će provesti testove da utvrdi imate li tuberkulozu. Slučajevi tuberkuloze prijavljeni su u bolesnika liječenih infliksimabom, čak i u bolesnika koji su već bili liječeni lijekovima protiv TBC-a. Liječnik će upisati da ste obavili navedene pretrage u Vašu karticu s podsjetnikom za bolesnika.
- Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja TBC-a, prije nego primite lijek Remsima možda ćete dobiti lijekove za liječenje TBC-a.

Odmah obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom Remsima dobijete znakove tuberkuloze. Znakovi obuhvaćaju ustrajan kašalj, gubitak tjelesne težine, umor, vrućicu, noćno znojenje.

Virus hepatitisa B

- Prije nego počnete primati lijek Remsima, obavijestite svog liječnika ako ste nositelj virusa hepatitisa B ili ste ikad imali hepatitis B.
- Obavijestite svog liječnika ako mislite da postoji rizik da se zarazite virusom hepatitisa B.
- Liječnik Vas treba testirati na virus hepatitisa B.
- Liječenje TNF-blokatorima kao što je Remsima može izazvati ponovnu aktivaciju virusa hepatitisa B u bolesnika koji nose taj virus, što u nekim slučajevima može ugroziti život.
- U slučaju ponovne aktivacije hepatitisa B liječnik će možda morati prekinuti liječenje i dati Vam lijekove za učinkovitu antivirusnu terapiju s potpornim liječenjem.

Problemi sa srcem

- Obavijestite svog liječnika ako imate nekih problema sa srcem, npr. blagi stupanj zatajenja srca.
- Vaš liječnik će htjeti pažljivo nadzirati Vaše srce.

Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete nove znakove zatajenja srca ili se postojeći simptomi pogoršaju tijekom liječenja lijekom Remsima. Znakovi obuhvaćaju nedostatak zraka ili oticanje stopala.

Rak i limfom

- Prije nego počnete primati Remsima, obavijestite liječnika ako bolujete ili ste bolovali od limfoma (vrsta raka krvi) ili neke druge vrste raka.
- Bolesnici s teškim oblikom reumatoidnog artritisa, koji već dugo vremena boluju od te bolesti, mogu imati veći rizik za razvoj limfoma.
- Bolesnici koji uzimaju lijek Remsima mogu imati povećan rizik za razvoj limfoma ili neke druge vrste raka.
- U nekih bolesnika koji su liječeni TNF-blokatorima uključujući infliksimab razvio se rijedak oblik raka zvan hepatosplenički limfom T-stanica. Od tih bolesnika većina su bili dječaci adolescenti ili mlađi muškarci s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom. Ova vrsta raka obično je završila smrću. Skoro svi bolesnici također su uzimali lijekove koji sadrže azatioprin ili merkaptopurin s TNF-blokatorom.
- U nekih bolesnika liječenih infliksimabom razvile su se određene vrste raka kože. Ako se tijekom ili nakon liječenja pojave bilo kakve promjene na koži ili izrasline na koži, obavijestite o tome svog liječnika.
- U nekih žena koje su se liječile infliksimabom zbog reumatskog artritisa, razvio se rak grlića maternice. Ženama koje uzimaju Remsima, uključujući i one starije od 60 godina, liječnik može preporučiti redovite preglede za prevenciju raka grlića maternice.

Bolest pluća ili kronični pušači

- Prije nego što počnete primati lijek Remsima, obavijestite svog liječnika ako bolujete od bolesti pluća koja se zove kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) ili ste teški pušač
- Bolesnici s KOPB-om i bolesnici koji su teški pušači mogu imati povećan rizik za razvoj raka pri liječenju lijekom Remsima.

Bolest živčanog sustava

- Prije nego što počnete primati lijek Remsima, obavijestite svog liječnika ako imate ili ste imali neki problem koji je zahvaćao Vaš živčani sustav. To uključuje multiplu sklerozu, Guillain-Barréov sindrom, epileptičke napadaje ili dijagnozu „optičkog neuritisa".

Odmah obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom Remsima dobijete simptome neke bolesti živčanog sustava. Znakovi obuhvaćaju promjene vida, slabost u rukama ili nogama, utrnulost ili trnce u bilo kojem dijelu tijela.

Neprirodni otvori na koži

- Obavijestite svog liječnika ako imate neprirodne otvore na koži (fistule) prije nego počnete primati lijek Remsima.

Cijepljenje

- Obavijestite svog liječnika ako ste se nedavno cijepili ili se trebate uskoro cijepiti.
- Prije početka liječenja lijekom Remsima trebate primiti sva preporučena cjepiva. Tijekom liječenja lijekom Remsima možete primiti neka cjepiva, ali ne smijete primiti živa cjepiva (cjepiva koja sadrže žive, ali oslabljene uzročnike infekcije) jer ona mogu uzrokovati infekcije.
- Ako ste primali lijek Remsima za vrijeme trudnoće, kod Vašeg djeteta također može postojati veći rizik za razvoj infekcije uslijed cijepljenja živim cjepivom tijekom prve godine života. Važno je obavijestiti pedijatra Vašeg djeteta i druge zdravstvene radnike o Vašoj terapiji lijekom Remsima, tako da mogu odlučiti kada Vaše dijete treba primiti bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (primjenjuje se za sprječavanje tuberkuloze).

- Ako dojite, važno je obavijestiti pedijatra Vašeg djeteta i druge zdravstvene radnike o Vašoj terapiji lijekom Remsima prije nego što Vaše dijete primi bilo koje cjepivo. Za više informacija pogledajte dio o trudnoći, dojenju i plodnosti.

Terapijski infektivni agensi

- Obavijestite liječnika ako ste nedavno primili ili trebate primiti liječenje terapijskim infektivnim agensom (poput unosa BCG-a koji se koristi za liječenje raka).

Operacije ili stomatološki zahvati

- Obavijestite svog liječnika ako planirate neku operaciju ili stomatološki zahvat.
- Obavijestite svog kirurga ili stomatologa da uzimate Remsima i pokažite im svoju karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Jetrene tegobe

- U nekih bolesnika koji primaju infliksimab razvile su se ozbilljne jetrene tegobe.
- Odmah obavijestite Vašeg liječnika ako dobijete simptome jetrenih tegoba za vrijeme liječenja lijekom Remsima. Znakovi uključuju žutu boju kože i bjeloočnica, tamnosmeđu boju mokraće, bol ili oticanje u gornjem desnom dijelu trbuha, bol u zglobovima, kožne osipe ili vrućicu.

Smanjen broj krvnih stanica

- U nekih bolesnika koji primaju infliksimab tijelo možda neće proizvoditi dovoljno krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcije ili pomažu zaustaviti krvarenje.
- Odmah obavijestite Vašeg liječnika ako dobijete simptome smanjenog broja krvnih stanica za vrijeme liječenja lijekom Remsima. Znakovi uključuju ustrajnu vrućicu, povećanu sklonost krvarenju ili nastanku modrica, male crvene ili ljubičaste točkice uzrokovane krvarenjem ispod kože ili bljedilo.

Poremećaji imunološkog sustava

- U nekih bolesnika koji primaju infliksimab razvili su se simptomi poremećaja imunološkog sustava koji se zove lupus.
- Odmah obavijestite Vašeg liječnika ako razvijete simptome lupusa za vrijeme liječenja lijekom Remsima. Znakovi uključuju bol u zglobovima ili osip na obrazima ili rukama osjetljiv na sunce.

Djeca i adolescenti
Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađim od 18 godina jer nema podataka koji pokazuju da je ovaj lijek siguran i da djeluje u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Remsima
Bolesnici koji boluju od upalnih bolesti već uzimaju lijekove za liječenje svojih tegoba. Ti lijekovi mogu uzrokovati nuspojave. Liječnik će Vam savjetovati koje lijekove morate nastaviti uzimati dok primate lijek Remsima.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i bilo koje druge lijekove za liječenje Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa, reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, psorijatičnog artritisa ili psorijaze, ili lijekove koje ste nabavili bez recepta, poput vitamina i biljnih lijekova.

Posebice recite svom liječniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:
- Lijekove koji djeluju na imunološki sustav.
- Kineret (anakinra). Remsima i Kineret ne smiju se istodobno uzimati.

- Orencia (abatacept). Remsima i Orencia ne smiju se istodobno uzimati.

Dok uzimate lijek Remsima ne smijete primati živa cjepiva. Ako ste uzimali lijek Remsima tijekom trudnoće ili ako primate lijek Remsima tijekom dojenja, prije nego što Vaše dijete primi bilo koje cjepivo obavijestite pedijatra ili druge zdravstvene radnike koji skrbe za Vaše dijete da ste uzimali lijek Remsima.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, porazgovarajte s Vašim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego primite lijek Remsima.

Trudnoća, dojenje i plodnost
- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Remsima se tijekom trudnoće ili dojenja smije primjenjivati samo ako liječnik smatra da je to neophodno za Vas.
- Potrebno je izbjegavati trudnoću tijekom liječenja lijekom Remsima i 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Razgovarajte sa svojim liječnikom o uporabi kontracepcije tijekom tog razdoblja.
- Ako ste primali lijek Remsima tijekom trudnoće, kod Vašeg djeteta može postojati povećan rizik od infekcije.
- Važno je obavijestiti pedijatra Vašeg djeteta i druge zdravstvene radnike o Vašoj terapiji lijekom Remsima prije nego što Vaše dijete primi bilo koje cjepivo. Ako ste tijekom trudnoće primali lijek Remsima, primjena BCG cjepiva (primjenjuje se za sprječavanje tuberkuloze) Vašem djetetu unutar 12 mjeseci od rođenja može dovesti do infekcije s ozbiljnim komplikacijama, uključujući smrt. Vaše dijete ne smije primiti živa cjepiva, poput BCG cjepiva, tijekom prvih 12 mjeseci nakon rođenja, osim ako djetetov pedijatar ne preporuči drugačije. Za dodatne informacije vidjeti dio o cijepljenju.
- Ako dojite, važno je obavijestiti pedijatra Vašeg djeteta i druge zdravstvene radnike o Vašoj terapiji lijekom Remsima prije nego što Vaše dijete primi bilo koje cjepivo. Vaše dijete ne smije primiti živa cjepiva dok ga dojite, osim ako djetetov pedijatar ne preporuči drugačije.
- U dojenčadi čije su majke tijekom trudnoće liječene infliksimabom prijavljeno je značajno smanjenje broja bijelih krvnih stanica. Ako Vaše dijete ima učestale vrućice ili infekcije, odmah se obratite pedijatru Vašeg djeteta.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nije vjerojatno da bi lijek Remsima mogao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima i rada sa alatima. Ako se nakon primjene lijeka Remsima osjećate umorno, imate omaglicu ili se osjećate loše, nemojte voziti ni rukovati alatima i strojevima.

Remsima sadrži natrij i sorbitol
Remsima sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija i 45 mg sorbitola u jednoj dozi od 120 mg.

Remsima sadrži polisorbat 80
Ovaj lijek sadrži 0,5 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj štrcaljki, što odgovara 0,5 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati lijek Remsima

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Reumatoidni artritis
Vaš liječnik će započeti Vaše liječenje s dvije intravenske infuzije infliksimaba u dozi od 3 mg/kg tjelesne težine (primijenjeno u venu, obično na ruci, tijekom 2 sata) ili bez primjene ove dvije intravenske infuzije. Ako se liječenje započinje intravenskim infuzijama infliksimaba, one se daju u razmacima od 2 tjedna putem intravenske infuzije. Četiri tjedna nakon zadnje intravenske infuzije, primit ćete lijek Remsima injekcijom pod kožu (supkutana injekcija). Ako se liječenje započinje

lijekom Remsima u obliku supkutanih injekcija, lijek Remsima u dozi od 120 mg treba primijeniti kao supkutanu injekciju nakon koje slijede dodatne supkutane injekcije 1, 2, 3 i 4 tjedna poslije prve injekcije, a potom svaka 2 tjedna.
Uobičajena preporučena doza lijeka Remsima primijenjena supkutanom injekcijom je 120 mg jednom svaka 2 tjedna bez obzira na tjelesnu težinu.

Psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis (Bechterewljeva bolest) i psorijaza
Vaš liječnik će započeti Vaše liječenje s dvije intravenske infuzije infliksimaba u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine (primijenjeno u venu, obično na ruci, tijekom 2 sata). Doze se daju u razmacima od 2 tjedna putem intravenske infuzije. Četiri tjedna nakon zadnje intravenske infuzije, primit ćete lijek Remsima injekcijom pod kožu (supkutano).
Uobičajena preporučena doza lijeka Remsima primijenjena supkutanom injekcijom je 120 mg jednom svaka 2 tjedna bez obzira na tjelesnu težinu.

Crohnova bolest i ulcerozni kolitis
Vaš liječnik će započeti Vaše liječenje s dvije ili tri intravenske infuzije infliksimaba u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine (primijenjeno u venu, obično na ruci, tijekom 2 sata). Doze se daju u razmacima od 2 tjedna putem intravenske infuzije, a dodatna intravenska infuzija može se primijeniti 4 tjedna nakon druge infuzije. Četiri tjedna nakon zadnje intravenske infuzije, primit ćete lijek Remsima injekcijom pod kožu (supkutana injekcija).
Uobičajena preporučena doza lijeka Remsima primijenjena supkutanom injekcijom je 120 mg jednom svaka 2 tjedna bez obzira na tjelesnu težinu.

Kako se primjenjuje Remsima
- Remsima 120 mg otopina za injekciju daje se samo putem injekcije pod kožu (supkutano). Važno je provjeriti navode na pakiranju lijeka kako biste osigurali da se primjenjuje pravi oblik lijeka, u skladu s onim što je liječnik propisao.
- Ako bolujete od reumatoidnog artritisa, Vaš liječnik može liječenje lijekom Remsima započeti dozama intravenske infuzije infliksimaba, ili bez tih intravenskih doza. Liječenje lijekom Remsima u bolesnika koji boluju od ankilozantnog spondilitisa, psorijatičnog artritisa ili psorijaze započet će dvjema dozama intravenske infuzije infliksimaba. Liječenje lijekom Remsima u bolesnika koji boluju od Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa započet će dvjema ili trima dozama intravenske infuzije infliksimaba.
- U bolesnika s reumatoidnim artritisom, ako se liječenje lijekom Remsima započinje bez dviju doza intravenske infuzije infliksimaba, tablica u nastavku prikazuje koliko ćete često nakon prve doze obično primjenjivati lijek Remsima od 120 mg supkutano.

2. doza	1 tjedan nakon 1. doze
3. doza	2 tjedna nakon 1. doze
4. doza	3 tjedna nakon 1. doze
5. doza	4 tjedna nakon 1. doze
daljnje doze	6 tjedana nakon 1. doze te svaka 2 tjedna od tada nadalje

- Za početak liječenja Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa lijekom Remsima, liječnik ili medicinska sestra primijenit će Vam doze intravenske infuzije infliksimaba u razmaku od 2 tjedna, a dodatna intravenska infuzija može se primijeniti 4 tjedna nakon druge infuzije, prema odluci liječnika. Prvu supkutanu injekciju lijeka Remsima dobit ćete 4 tjedna nakon posljednje intravenske infuzije, nakon čega će slijediti supkutane injekcije lijeka Remsima svaka 2 tjedna.
- Prva supkutana injekcija lijeka Remsima primijenit će se pod nadzorom Vašeg liječnika.
- Nakon odgovarajuće obuke i ako osjećate da ste dovoljno obučeni i uvjereni da možete sami dati injekciju lijeka Remsima, Vaš liječnik Vam može dozvoliti da sami sebi date injekcije lijeka Remsima kod kuće.
- Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja u vezi davanja injekcije. Detaljne **„Upute za uporabu“** nalaze se na kraju ove upute o lijeku.

Ako primijenite više lijeka Remsima nego što ste trebali
Ako primijenite više lijeka Remsima nego što ste trebali (bilo da ste injektirali previše odjednom ili ste ga uzimali prečesto), odmah se obratite liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri. Uvijek imajte sa sobom kutiju lijeka, čak i kad je prazna.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Remsima

Doza propuštena do 7 dana
Ako je od propuštene doze lijeka Remsima prošlo do 7 dana, trebali biste odmah uzeti propuštenu dozu. Sljedeću dozu uzmite na dan koji je prvotnim planom i predviđen, a nakon togapridržavajte se prvotnog rasporeda doziranja.

Doza propuštena 8 dana ili više
Ako je od propuštene doze lijeka Remsima prošlo 8 dana ili više, nemojte uzeti propuštenu dozu. Sljedeću dozu uzmite na dan koji je prvotnim planom i predviđen, a nakon togapridržavajte se prvotnog rasporeda doziranja.

Ako niste sigurni kad injektirati lijek Remsima, obratite se svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava su blage do umjereno teške. Međutim, u nekih bolesnika nuspojave mogu biti teške i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu pojaviti i nakon prestanka liječenja lijekom Remsima.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite nešto od sljedećeg:
- **Znakove alergijske reakcije** kao što su oticanje lica, usana, usta ili grla, koje može izazvati poteškoće pri gutanju ili disanju, osip, koprivnjaču, oticanje šaka, stopala ili gležnjeva. Neke od tih reakcija mogu biti ozbiljne ili opasne po život. Alergijska reakcija može nastupiti u roku od 2 sata od primanja infuzije ili kasnije. Drugi znakovi alergijskih nuspojava koji se mogu javiti i do 12 dana nakon infuzije su bol u mišićima, vrućica, bol u zglobovima ili čeljusti, grlobolja ili glavobolja.
- **Znakovi lokalne reakcije na mjestu injekcije** kao što su crvenilo, bol, svrbež, oticanje, otvrdnuće, modrice, krvarenje, osjećaj hladnoće, trnci, nadraženost, osip, čir, koprivnjača, plikovi i krasta.
- **Znakove srčanih problema** kao što su nelagoda ili bol u prsnom košu, bol u ruci, bol u trbuhu, nedostatak zraka, tjeskoba, ošamućenost, omaglica, nesvjestica, znojenje, mučnina, povraćanje, podrhtavanje ili lupanje u prsnom košu, ubrzani ili usporeni otkucaji srca i oticanje stopala.
- **Znakove infekcije (uključujući TBC)** kao što su vrućica, umor, kašalj koji može biti ustrajan, nedostatak zraka, simptomi nalik gripi, gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, proljev, rane, nakupljanje gnoja u crijevima ili oko anusa (apsces), problemi sa zubima ili osjećaj žarenja pri mokrenju.
- **Moguće znakove raka** koji uključuju, ali nisu ograničeni na oticanje limfnih čvorova, gubitak tjelesne težine, vrućicu, neuobičajene kvržice na koži, promjene izgleda madeža ili boje kože ili neuobičajeno krvarenje iz rodnice.
- **Znakove problema s plućima** kao što su kašalj, otežano disanje ili stezanje u prsnom košu.
- **Znakove neuroloških problema (uključujući poremećaje oka)** kao što su znakovi moždanog udara (iznenadna utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela; iznenadna smetenost, otežan govor ili razumijevanje; tegobe s vidom koje zahvaćaju jedno ili oba oka, otežan hod, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije ili jaka glavobolja), napadaji, trnci/obamrlost bilo kojeg dijela tijela ili slabost u rukama ili nogama, promjene vida, poput dvostruke slike ili drugi problemi s očima.

- **Znakove problema s jetrom** (uključujući infekciju hepatitisom B ako ste u prošlosti već imali hepatitis B) kao što su žutilo kože ili bjeloočnica, tamnosmeđa boja mokraće, bol ili oticanje u gornjem desnom dijelu trbuha, bol u zglobovima, kožni osipi ili vrućica.
- **Znakove poremećaja imunološkog sustava koji se zove lupus** kao što su bol u zglobovima ili osip na obrazima ili rukama osjetljiv na sunce (lupus) ili kašalj, nedostatak zraka, vrućica ili kožni osip (sarkoidoza).
- **Znakove smanjenog broja krvnih stanica** kao što su stalna vrućica, krvarenje ili lakše stvaranje modrica, male crvene ili ljubičaste točkice uzrokovane krvarenjem ispod kože ili bljedilo.
- **Znakove ozbiljnih problema s kožom** kao što su crvenkaste mrlje nalik meti ili kružne mrlje, često s mjehurima u sredini, koje se javljaju na području trupa, zatim velika područja na kojima se koža ljušti i peruta (eksfolijativni poremećaj), vrijedovi u ustima, grlu i nosu te na spolnim organima i očima ili gnojni prištići koji se mogu proširiti po tijelu. Navedene kožne reakcije mogu biti praćene vrućicom.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite nešto od gore navedenog.

Kod primjene lijeka Remsima opažene su sljedeće nuspojave:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba
- bol u trbuhu, mučnina
- virusne infekcije poput herpesa ili gripe
- infekcije gornjih dišnih puteva poput upale sinusa
- glavobolja
- nuspojava kao posljedica injekcije
- bol.

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba
- poremećaj funkcije jetre, povišene vrijednosti jetrenih enzima (što se vidi iz nalaza pretraga krvi)
- infekcije dišnog sustava kao što su bronhitis ili upala pluća
- otežano ili bolno disanje, bol u prsnom košu
- krvarenje u želucu ili crijevima, proljev, loša probava, žgaravica, zatvor
- koprivnjača (osip), osip praćen svrbežom ili suha koža
- poteškoće s ravnotežom ili omaglica
- vrućica, pojačano znojenje
- problemi s cirkulacijom kao što su nizak ili visok krvni tlak
- modrice, navala vrućine ili krvarenje iz nosa, crvenilo kože (navale crvenila)
- umor ili slabost
- bakterijske infekcije kao što su trovanje krvi, apsces ili infekcija kože (celulitis)
- infekcija kože uzrokovana gljivicama
- poremećaji krvi kao što su anemija ili smanjen broj bijelih krvnih stanica (leukocita)
- otečeni limfni čvorovi
- depresija, poteškoće sa spavanjem
- problemi s očima, uključujući crvene oči i infekcije
- ubrzani otkucaji srca (tahikardija) ili palpitacije
- bol u zglobovima, mišićima ili leđima
- infekcije mokraćnih puteva
- psorijaza, problemi s kožom kao što su ekcemi i gubitak kose
- reakcije na mjestu davanja injekcije kao što su bol, oteklina, crvenilo ili svrbež
- zimica, nakupljanje tekućine ispod kože koje uzrokuje oticanje
- osjećaj utrnulosti i trnci.

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba
- nedostatna opskrba krvlju, oticanje vena

- nakupljanje krvi izvan krvnih žila (hematom) ili nastanak modrica
- problemi s kožom kao što su mjehurići, bradavice, neprirodna boja kože ili pigmentacija, oticanje usana, zadebljanje kože ili crvena, ljuskava i perutava koža
- ozbiljne alergijske reakcije (npr. anafilaksija), poremećaj imunološkog sustava poznat kao lupus, alergijske reakcije na strane proteine
- otežano zacjeljivanje rana
- oticanje jetre (hepatitis) ili žučne vrećice, oštećenje jetre
- zaboravljivost, razdražljivost, zbunjenost, nervoza
- problemi s očima uključujući zamagljen ili oslabljen vid, natečene oči ili ječmenac
- novonastalo zatajenje srca ili pogoršanje postojećeg, usporen ritam srca
- nesvjestica
- konvulzije (epileptički napadaji), tegobe sa živcima
- otvor u crijevu ili onemogućen rad crijeva, bol u trbuhu ili grčevi
- oticanje gušterače (upala gušterače)
- gljivične infekcije kao što su infekcije uzrokovane kvascima ili gljivične infekcije noktiju
- tegobe s plućima (poput edema)
- nakupljanje tekućine oko pluća (pleuralni izljev)
- suženje dišnih putova u plućima, koje uzrokuje otežano disanje
- upala plućne ovojnice, koja uzrokuje oštru bol u prsnom košu koja se pogoršava disanjem (pleuritis)
- tuberkuloza
- infekcije bubrega
- smanjen broj krvnih pločica, prekomjeran broj bijelih krvnih stanica
- infekcije rodnice
- nalazi krvnih pretraga koji ukazuju na prisutnost 'protutijela' na vlastito tijelo
- promjene razine kolesterola i masnoća u krvi.
- porast tjelesne težine (u većine bolesnika porast tjelesne težine je bio mali)

Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba
- vrsta raka krvi (limfom)
- nedostatna opskrba tijela kisikom preko krvi, poremećaji cirkulacije kao što je suženje krvnih žila
- upala moždane ovojnice (meningitis)
- infekcije zbog oslabljenog imunološkog sustava
- infekcija hepatitisom B ako ste u prošlosti već imali hepatitis B
- upala jetre uzrokovana tegobama s imunološkim sustavom (autoimuni hepatitis)
- jetrene tegobe koje uzrokuju žutilo kože ili bjeloočnica (žutica)
- neprirodno oticanje ili bujanje tkiva
- teška alergijska reakcija koja može uzrokovati gubitak svijesti i može biti opasna po život (anafilaktički šok)
- oticanje malih krvnih žila (vaskulitis)
- poremećaji imunološkog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (kao što je sarkoidoza)
- nakupljanje imunosnih stanica kao posljedica upalnog odgovora (granulomatozne lezije)
- manjak motivacije i emocija
- ozbiljne kožne bolesti kao što su toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza
- drugi problemi s kožom kao što su multiformni eritem, mjehurići na koži i ljuštenje kože ili gnojni čirevi (furunkuloza)
- ozbiljni poremećaji živčanog sustava kao što su poprečni mijelitis, bolesti nalik multiploj sklerozi, optički neuritis i Guillain-Barréov sindrom
- upala oka koja može uzrokovati promjene vida, uključujući sljepoću
- nakupljanje tekućine u srčanoj ovojnici (perikardijalna efuzija)
- ozbiljne tegobe s plućima (kao što je intersticijska bolest pluća)

- melanom (vrsta raka kože)
- rak grlića maternice
- smanjen broj krvnih stanica, uključujući značajno smanjenje broja bijelih krvnih stanica.
- male crvene ili ljubičaste točkice uzrokovane krvarenjem ispod kože
- odstupanja u vrijednostima proteina koji je prisutan u krvi, a zove se faktor komplementa i dio je imunološkog sustava
- Lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici.

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka
- rak
- rijedak rak krvnih stanica koji se najčešće javlja u mlađih muškaraca (hepatosplenički limfom T-stanica)
- zatajenje jetre
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože)
- Kaposijev sarkom, rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži
- pogoršanje bolesti koja se zove dermatomiozitis (očituje se kao osip kože sa slabošću mišića)
- srčani udar
- moždani udar
- privremeni gubitak vida tijekom ili unutar 2 sata od infuzije
- infekcija uzrokovana primjenom živog cjepiva zbog oslabljenog imunološkog sustava.
- problemi nakon medicinskog zahvata (uključujući infektivne i neinfektivne probleme)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Remsima

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ovaj se lijek također može čuvati u originalnom pakiranju izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25°C tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 28 dana, ali ne izvan originalnog roka valjanosti. U takvoj situaciji, nemojte ponovno vraćati lijek u hladnjak na čuvanje. Zapišite novi rok valjanosti na kutiju uključujući dan/mjesec/godinu. Ako ga ne upotrijebite do novog roka valjanosti ili roka valjanosti otisnutog na kutiji, ovisno o tome koji je raniji, lijek morate baciti.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Remsima sadrži
- Djelatna tvar je infliksimab. Jedna napunjena štrcaljka s jednokratnom dozom od 1 ml sadrži 120 mg infliksimaba.
- Pomoćne tvari su acetatna kiselina, natrij acetat trihidrat, sorbitol (E420), polisorbat 80 (E433), voda za injekcije.

Kako Remsima izgleda i sadržaj pakiranja
Lijek Remsima je bistra do opalescentna, bezbojna do svijetlosmeđa otopina koja dolazi u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu primjenu.

Jedno pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku s 2 jastučića natopljena alkoholom, 2 napunjene štrcaljke s 2 jastučića natopljena alkoholom, 4 napunjene štrcaljke s 4 jastučića natopljena alkoholom ili 6 napunjene štrcaljke s 6 jastučića natopljena alkoholom.

Jedno pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku s automatskim štitnikom igle s 2 jastučića natopljena alkoholom, 2 napunjene štrcaljke s automatskim štitnikom igle s 2 jastučića natopljena alkoholom, 4 napunjene štrcaljke s automatskim štitnikom igle s 4 jastučića natopljena alkoholom ili 6 napunjene štrcaljke s automatskim štitnikom igle s 6 jastučića natopljena alkoholom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

Proizvođač
Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Njemačka

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francuska

Kymos, SL
Ronda De Can Fatjó 7B, Parc Tecnològic del Vallès,
Cerdanyola del Vallès,
Barcelona, 08290,
Španjolska

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Vengrija

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Унгария

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tel: + 45 3535 2989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: + 49 30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungari

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 25 25

France
Celltrion Heathcare France SAS
Tél: + 33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
OKTAL PHARMA d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777
oktal-pharma@oktal-pharma.hr

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Magyarország

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800
info@mint.com.mt

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860
office@astropharma.at

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

Portugal
Celltrion Portugal, Unipessoal Lda.
Tel: + 351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungaria

Slovenija
OKTAL PHARMA d.o.o.
Tel: +386 1 519 29 22
info@oktal-pharma.si

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungverjaland

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Via Luigi Galvani, 24 - 20124 Milano (MI)
Tel: +39 0247 927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: + 357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige
Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
contact_se@celltrionhc.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

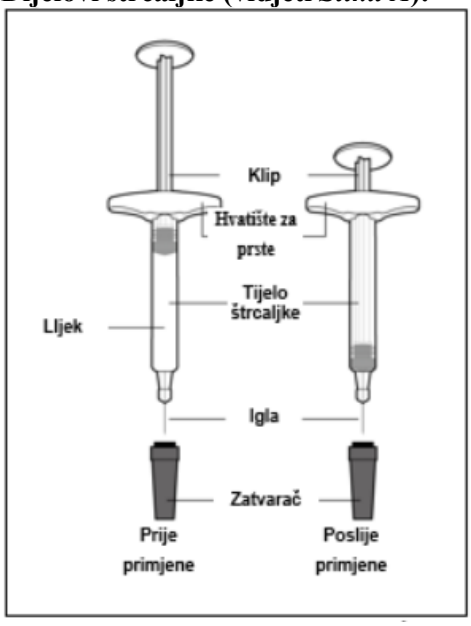
7. Upute za uporabu

Pažljivo pročitajte ove upute prije primjene Remsima štrcaljke. Obratite se svom liječniku ako imate pitanja u vezi primjene Remsima štrcaljke.

Važne informacije
- Primijenite štrcaljku **SAMO ako** Vas je zdravstveni radnik obučio kako na pravilan način pripremiti i dati injekciju.
- Upitajte svog liječnika koliko često ćete morati davati injekciju.
- Mijenjajte mjesto primjene svaki put kad dajete injekciju. Svako novo mjesto primjene mora biti barem 3 cm udaljeno od prethodnog mjesta primjene.
- **Nemojte** primijeniti štrcaljku ako je pala ili su na njoj vidljiva oštećenja. Oštećena štrcaljka možda neće pravilno raditi.
- **Nemojte** ponovno primijeniti istu štrcaljku.
- **Nemojte** nikada tresti štrcaljku.

O Remsima štrcaljki

Dijelovi štrcaljke (vidjeti *Sliku A*):



Slika A

- **Nemojte** ukloniti zatvarač dok niste spremni za injektiranje. Nakon što uklonite zatvarač, **nemojte** ga ponovno vraćati na štrcaljku.

Priprema za injekciju

1. Priredite pribor za davanje injekcije.

a. Pripremite čistu, ravnu, dobro osvijetljenu površinu kao što je stol ili pult.
b. Izvadite pakiranje Remsima štrcaljke koje ste čuvali u hladnjaku. Štrcaljku izvadite iz kutije držeći za sredinu tijela štrcaljke.
c. Provjerite imate li sljedeće:
   - štrcaljku
   - jastučić natopljen alkoholom
   - vatu ili gazu*
   - flaster*
   - spremnik za odlaganje oštrih predmeta*

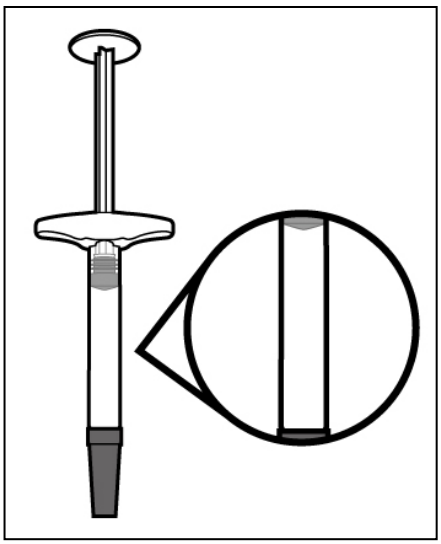
   * *Proizvodi koji nisu uključeni u pakiranje lijeka.*

2. Provjerite štrcaljku.

Nemojte primijeniti štrcaljku:

- ako je napukla ili oštećena,
- nakon isteka roka valjanosti.

3. Provjerite lijek (vidjeti *Sliku B*).
Tekućina treba biti bistra i bezbojna do blijedosmeđa. **Nemojte** primijeniti štrcaljku ako je tekućina zamućena, ako je promijenila boju ili ako sadrži vidljive strane čestice.
Napomena: možda ćete vidjeti mjehuriće zraka u tekućini. To je normalno.



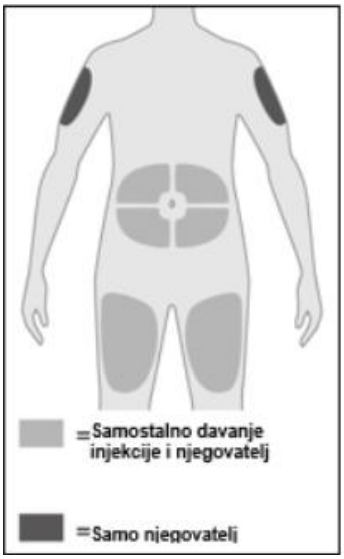
Slika B

4. Pričekajte 30 minuta.
a. Ostavite štrcaljku na sobnoj temperaturi 30 minuta kako biste omogućili da se zagrije.

Nemojte grijati štrcaljku pomoću izvora topline kao što su vruća voda ili mikrovalna pećnica.

5. Izaberite mjesto primjene injekcije (vidjeti *Sliku C*).
a. Izaberite mjesto **primjene injekcije**. Možete dati injekciju u:
   - prednju stranu bedara,
   - trbuh (abdomen) osim u područje 5 cm oko pupka,
   - vanjsku stranu nadlaktice (primjenjuje SAMO njegovatelj).

Nemojte davati injekciju u kožu unutar 5 cm od pupka ili kožu koja je osjetljiva, oštećena, ima modricu ili ožiljak.
Napomena: mijenjajte mjesto primjene svaki puta kada dajete injekciju. Svaka novo mjesto primjene mora se nalaziti barem 3 cm udaljeno od prethodnog mjesta uboda.



Slika C

6. Operite ruke.
a. Operite ruke sapunom i vodom i dobro ih osušite.

7. Očistite mjesto primjene injekcije.
a. Očistite mjesto primjene jastučićem natopljenom alkoholom.
b. Ostavite kožu da se osuši prije davanja injekcije.

Nemojte ponovno dodirivati ili puhati na mjesto uboda prije davanja injekcije.

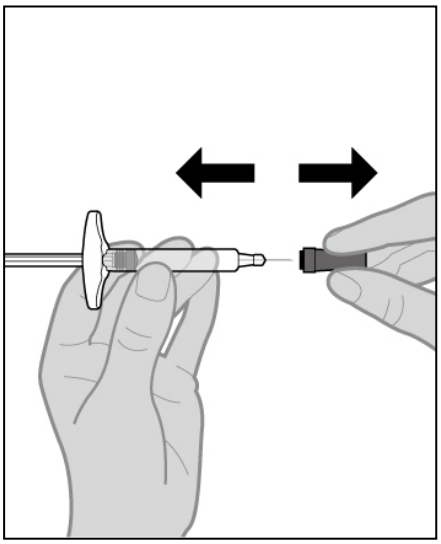
Davanje injekcije

8. Uklonite zatvarač (vidjeti *Sliku D*).

a. Povucite zatvarač ravno i odložite ga na stranu.

Nemojte doticati iglu. Ako to učinite možete se ubosti i ozlijediti.

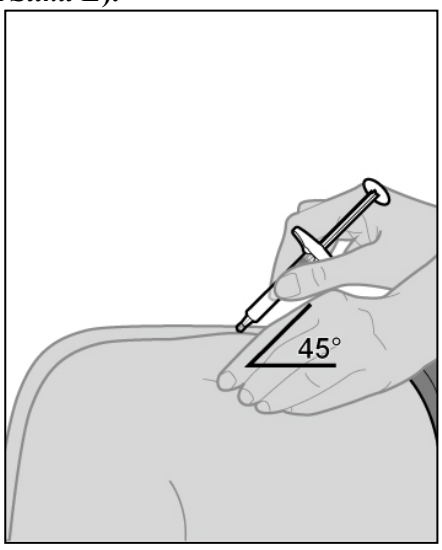
Napomena: Normalno je vidjeti da nekoliko kapi tekućine izlazi iz igle nakon uklanjanja kapice.



Slika D

9. Ubodite iglu štrcaljke u odabrano mjesto primjene (vidjeti *Sliku E*).

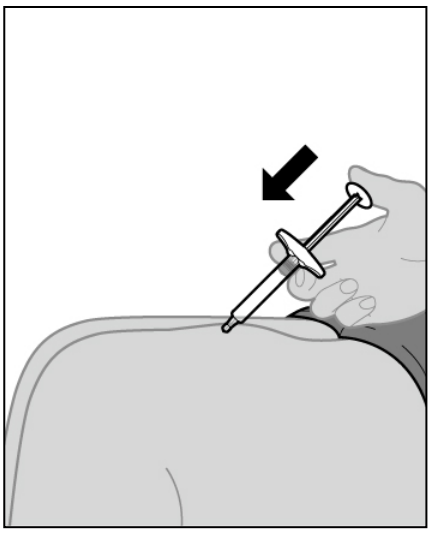
a. Držite štrcaljku za tijelo u jednoj ruci između palca i kažiprsta.
b. Drugom rukom nježno uhvatite u nabor kožu koju ste očistili.
c. Brzim, kratkim pokretom, pod kutem od 45 stupnjeva ubodite iglu do kraja u nabor kože.



Slika E

10. Ubrizgavanje injekcije (vidjeti *Sliku F*).

a. Nakon što ste uveli iglu u kožu, pustite nabor kože.
b. Gurajte klip polagano prema dolje sve do kraja, odnosno dok se štrcaljka ne isprazni.

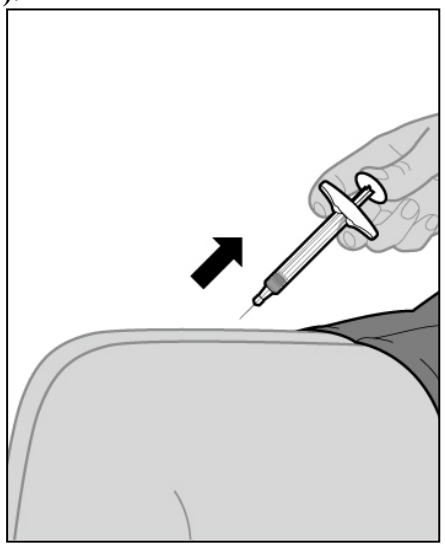


Slika F

11. Izvucite iglu štrcaljke iz mjesta primjene (vidjeti Sliku *G*).

a. Izvucite iglu iz kože pod istim kutom pod kojim ste ju uveli u kožu.
b. Lagano pritisnite vatu ili gazu preko mjesta primjene i držite oko 10 sekundi.
c. Postavite flaster ako je potrebno.

Nemojte trljati mjesto primjene.



Slika G

Nakon davanja injekcije

12. Zbrinjavanje štrcaljke (vidjeti Sliku *H*).

a. Odložite iskorištenu štrcaljku u odobreni spremnik za oštre predmete odmah nakon primjene.
b. Ako ne posjedujete odobreni spremnik za oštre predmete, možete koristiti drugi kućni spremnik koji:
   - je proizveden od tvrde plastike,
   - se može čvrsto zatvoriti poklopcem otpornim na probijanje a da pri tom oštri dijelovi ne mogu ispasti iz spremnika,
   - je u uspravnom položaju i stabilan tijekom uporabe; i
   - odgovarajuće obilježen s upozorenjem o opasnom opadu unutar spremnika.
c. Kad je Vaš spremnik za oštre predmete gotovo napunjen, treba ga zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.



Slika H

Nemojte vraćati zatvarač štrcaljke natrag na štrcaljku.
Napomena: štrcaljku i spremnik za oštre predmete čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

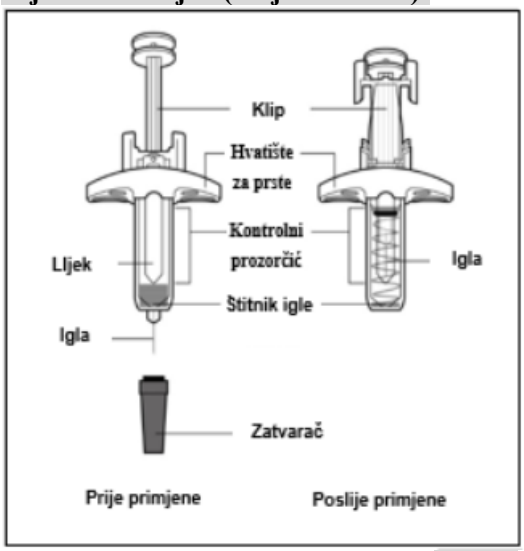
Pažljivo pročitajte ove upute prije primjene Remsima štrcaljke. Obratite se svom liječniku ako imate pitanja u vezi primjene Remsima štrcaljke.

Važne informacije

- Primijenite štrcaljku **SAMO ako** Vas je zdravstveni radnik obučio kako na pravilan način pripremiti i dati injekciju.
- Upitajte svog liječnika koliko često ćete morati davati injekciju.
- Mijenjajte mjesto primjene svaki put kad dajete injekciju. Svako novo mjesto primjene mora biti barem 3 cm udaljeno od prethodnog mjesta primjene.
- **Nemojte** primijeniti štrcaljku ako je pala ili su na njoj vidljiva oštećenja. Oštećena štrcaljka možda neće pravilno raditi.
- **Nemojte** ponovno primijeniti istu štrcaljku.
- **Nemojte** nikada tresti štrcaljku.

O Remsima štrcaljki

Dijelovi štrcaljke (vidjeti *Sliku A*):



Slika A

- **Nemojte** ukloniti zatvarač dok niste spremni za injektiranje. Nakon što uklonite zatvarač, **nemojte** ga ponovno vraćati na štrcaljku.

Priprema za injekciju

1. Priredite pribor za davanje injekcije.

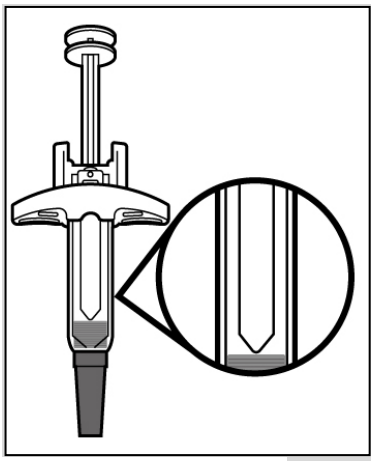
a. Pripremite čistu, ravnu, dobro osvijetljenu površinu kao što je stol ili pult.
b. Izvadite pakiranje Remsima štrcaljke koje ste čuvali u hladnjaku. Štrcaljku izvadite iz kutije držeći za sredinu tijela štrcaljke.
c. Provjerite imate li sljedeće:
   - štrcaljku
   - jastučić natopljen alkoholom
   - vatu ili gazu*
   - flaster*
   - spremnik za odlaganje oštrih predmeta*

   * *Proizvodi koji nisu uključeni u pakiranje lijeka.*

2. Provjerite štrcaljku.
Nemojte primijeniti štrcaljku:

- ako je napukla ili oštećena,
- nakon isteka roka valjanosti.

3. Provjerite lijek (vidjeti *Sliku B*).
Tekućina treba biti bistra i bezbojna do blijedosmeđa.
Nemojte primijeniti štrcaljku ako je tekućina zamućena, ako je promijenila boju ili ako sadrži vidljive strane čestice.
Napomena: možda ćete vidjeti mjehuriće zraka u tekućini. To je normalno.



Slika B

4. Pričekajte 30 minuta.

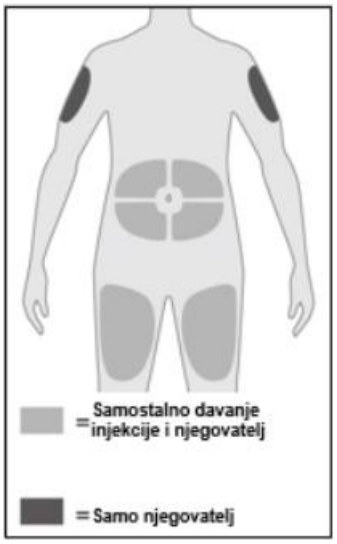
a. Ostavite štrcaljku na sobnoj temperaturi 30 minuta kako biste omogućili da se zagrije.

Nemojte grijati štrcaljku pomoću izvora topline kao što su vruća voda ili mikrovalna pećnica.

5. Izaberite mjesto primjene injekcije (vidjeti *Sliku C*).

a. Izaberite mjesto primjene injekcije. Možete dati injekciju u:
   - prednju stranu bedara,
   - trbuh (abdomen) osim u područje 5 cm oko pupka,
   - vanjsku stranu nadlaktice (primjenjuje SAMO njegovatelj).

Nemojte davati injekciju u kožu unutar 5 cm od pupka ili kožu koja je osjetljiva, oštećena, ima modricu ili ožiljak.
Napomena: mijenjajte mjesto primjene svaki puta kada dajete injekciju. Svaka novo mjesto primjene mora se nalaziti barem 3 cm udaljeno od prethodnog mjesta uboda.



Slika C

6. Operite ruke.

a. Operite ruke sapunom i vodom i dobro ih osušite.

7. Očistite mjesto primjene injekcije.

a. Očistite mjesto primjene jastučićem natopljenom alkoholom.
b. Ostavite kožu da se osuši prije davanja injekcije.

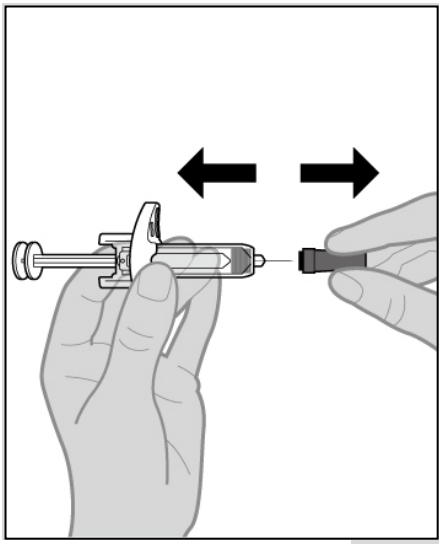
Nemojte ponovno dodirivati ili puhati na mjesto uboda prije davanja injekcije.

Davanje injekcije

8. Uklonite zatvarač (vidjeti *Sliku D*).

a. Povucite zatvarač ravno i odložite ga na stranu. **Nemojte** doticati iglu. Ako to učinite možete se ubosti i ozlijediti.

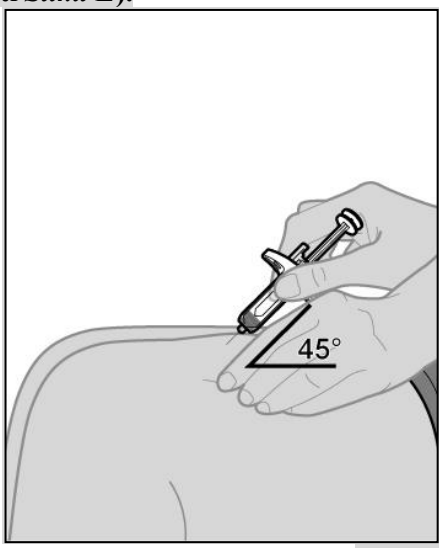
Napomena: Normalno je vidjeti da nekoliko kapi tekućine izlazi iz igle nakon uklanjanja kapice.



Slika D

9. Ubodite iglu štrcaljke u odabrano mjesto primjene (vidjeti *Sliku E*).

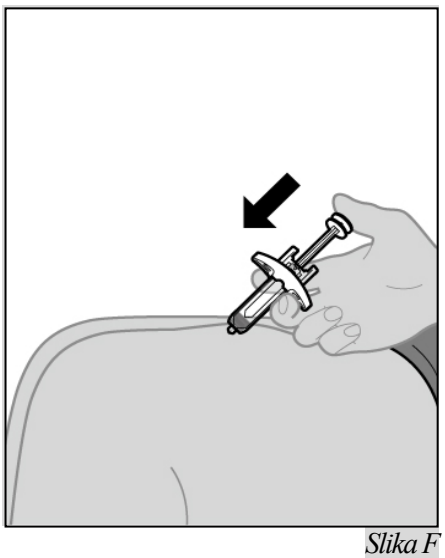
a. Držite štrcaljku za tijelo u jednoj ruci između palca i kažiprsta.
b. Drugom rukom nježno uhvatite u nabor kožu koju ste očistili.
c. Brzim, kratkim pokretom, pod kutem od 45 stupnjeva ubodite iglu do kraja u nabor kože.



Slika E

10. Ubrizgavanje injekcije (vidjeti *Sliku F*).

a. Nakon što ste uveli iglu u kožu, pustite nabor kože.
b. Gurajte klip polagano prema dolje sve do kraja, odnosno dok se štrcaljka ne isprazni.

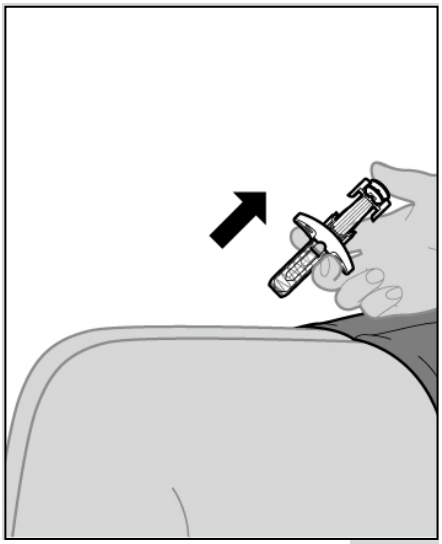


Slika F

11. Uklonite štrcaljku s mjesta primjene (vidjeti *Sliku G*).

a. Nakon što je štrcaljka ispražnjena do kraja, polako podižite palac s klipa dok cijela igla ne bude pokrivena automatskim štitnikom igle.
b. Lagano pritisnite vatu ili gazu preko mjesta primjene i držite oko 10 sekundi.
c. Postavite flaster ako je potrebno.

Nemojte trljati mjesto primjene.



Slika G

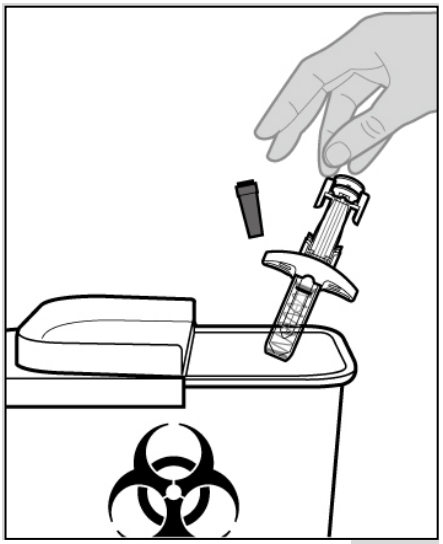
Nakon davanja injekcije

12. Zbrinjavanje štrcaljke (vidjeti *Sliku H*).

a. Odložite iskorištenu štrcaljku u odobreni spremnik za oštre predmete odmah nakon primjene.
b. Ako ne posjedujete odobreni spremnik za oštre predmete, možete koristiti drugi kućni spremnik koji:
   - je proizveden od tvrde plastike,
   - se može čvrsto zatvoriti poklopcem otpornim na probijanje a da pri tom oštri dijelovi ne mogu ispasti iz spremnika,
   - je u uspravnom položaju i stabilan tijekom uporabe; i
   - odgovarajuće obilježen s upozorenjem o opasnom otpadu unutar spremnika.
c. Kad je Vaš spremnik za oštre predmete gotovo napunjen, treba ga zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

Nemojte vraćati zatvarač štrcaljke natrag na štrcaljku.

Napomena: štrcaljku i spremnik za oštre predmete čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.



Slika H

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Remsima 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
infliksimab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Vaš liječnik će Vam dati i karticu s upozorenjima za bolesnika, koja sadrži važne sigurnosne informacije kojih morate biti svjesni prije i tijekom liječenja lijekom Remsima.
- Kada dobijete novu karticu nastavite čuvati staru karticu za potrebe provjere još 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Remsima.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Remsima i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Remsima
3. Kako primjenjivati lijek Remsima
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Remsima
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu

1. Što je Remsima i za što se koristi

Remsima sadrži djelatnu tvar infliksimab. Infliksimab je monoklonsko protutijelo - jedna vrsta bjelančevine koja se vezuje za specifičan ciljni element u tijelu koji se naziva TNF (faktor nekroze tumora) alfa.

Remsima pripada skupini lijekova koji se nazivaju „TNF-blokatorima". Koristi se u odraslih osoba za sljedeće upalne bolesti:
- reumatoidni artritis
- psorijatični artritis
- ankilozantni spondilitis (Bechterewljeva bolest)
- psorijazu
- Crohnovu bolest
- ulcerozni kolitis.

Remsima djeluje tako što se selektivno vezuje za TNF alfa i onemogućuje njegovo djelovanje. TNF alfa sudjeluje u upalnim procesima u organizmu, pa se njegovom blokadom može smanjiti upala u tijelu.

Reumatoidni artritis
Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova. Ako imate aktivni reumatoidni artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete Remsima, koji ćete koristiti u kombinaciji s drugim lijekom koji se zove metotreksat kako bi se:
- umanjili znakovi i simptomi bolesti
- usporilo oštećenje zglobova
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Psorijatični artritis
Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, obično praćena psorijazom. Ako imate aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete lijek Remsima kako bi se:
- umanjili znakovi i simptomi bolesti
- usporilo oštećenje zglobova
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Ankilozantni spondilitis (Bechterewljeva bolest)
Ankilozantni spondilitis je upalna bolest kralježnice. Ako imate aktivni ankilozantni spondilitis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete Remsima kako bi se:
- umanjili znakovi i simptomi bolesti
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Psorijaza
Psorijaza je upalna bolest kože. Ako imate umjerenu do tešku plak psorijazu, najprije ćete biti liječeni drugim lijekovima ili postupcima, kao što je fototerapija. Ako ti lijekovi ili postupci ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete lijek Remsima kako bi se umanjili znakovi i simptomi bolesti.

Ulcerozni kolitis
Ulcerozni kolitis je upalna bolest crijeva. Ako imate ulcerozni kolitis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, za liječenje bolesti dobit ćete lijek Remsima.

Crohnova bolest
Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete lijek Remsima kako bi se:
- liječila aktivna Crohnova bolest
- smanjio broj neprirodnih otvora (fistula) između crijeva i kože koji nisu bili zbrinuti drugim lijekovima ili kirurškim putem.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Remsima

Ne smijete primiti lijek Remsima:
- ako ste alergični na infliksimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6),
- ako ste alergični na bjelančevine mišjeg podrijetla,
- ako imate tuberkulozu (TBC) ili neku drugu ozbiljnu infekciju kao što je upala pluća ili sepsa (ozbiljna bakterijska infekcija krvi),
- ako imate umjeren ili težak stupanj zatajenja srca.

Nemojte primijeniti Remsima ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku prije nego što primite lijek Remsima.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku prije ili za vrijeme liječenja lijekom Remsima u sljedećim situacijama:

<u>Prethodno liječenje bilo kojim lijekom koji sadrži infliksimab</u>

- Obavijestite svog liječnika ako ste se u prošlosti već liječili lijekovima koji sadrže infliksimab i sada ponovno započinjete liječenje lijekom Remsima.
- Ako je prekid u liječenju lijekom infliksimab trajao dulje od 16 tjedana, povećan je rizik od pojave alergijskih reakcija kod ponovnog početka liječenja.

Lokalne reakcije na mjestu injekcije

- Neki bolesnici koji su primili infliksimab putem injekcije pod kožu doživjeli su lokalne reakcije na mjestu injekcije. Znakovi lokalne reakcije na mjestu injekcije mogu uključiti crvenilo, bol, svrbež, oticanje, otvrdnuće, modrice, krvarenje, osjećaj hladnoće, trnce, nadraženost, osip, čir, koprivnjaču, plikove i krastu na koži na mjestu injekcije.
- Većina tih reakcija su blage do umjerene i većinom prolaze same u roku od jednog dana.

Infekcije

- Prije nego primite lijek Remsima, obavijestite svog liječnika ako imate neku infekciju, čak i ako je vrlo blaga.
- Prije nego primite lijek Remsima, obavijestite svog liječnika ako ste ikad živjeli ili putovali u područja u kojima su česte infekcije histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza. Ove infekcije uzrokuje posebna vrsta gljivica koja može zahvatiti pluća ili druge dijelove tijela.
- Tijekom liječenja lijekom Remsima možete postati osjetljiviji na infekcije. Taj je rizik veći ako imate 65 ili više godina.
- Te infekcije mogu biti ozbiljne, a uključuju tuberkulozu, virusne infekcije, gljivične infekcije, bakterijske infekcije ili infekcije uzrokovane drugim mikroorganizmima iz okoliša te sepsu, koja može ugroziti život.

Odmah obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom Remsima dobijete simptome infekcije. Simptomi mogu biti vrućica, kašalj, simptomi nalik gripi, opća slabost, crvena ili užarena koža, rane ili problemi sa zubima. Liječnik Vam može preporučiti privremeni prekid liječenja lijekom Remsima.

Tuberkuloza (TBC)

- Vrlo je važno da obavijestite svog liječnika ako ste ikada bolovali od tuberkuloze (TBC-a) ili bili u bliskom kontaktu s osobom koja je bolovala ili boluje od tuberkuloze.
- Liječnik će provesti testove da utvrdi imate li tuberkulozu. Slučajevi tuberkuloze prijavljeni su u bolesnika liječenih infliksimabom, čak i u bolesnika koji su već bili liječeni lijekovima protiv TBC-a. Liječnik će upisati da ste obavili navedene pretrage u Vašu karticu s podsjetnikom za bolesnika.
- Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja TBC-a, prije nego primite lijek Remsima možda ćete dobiti lijekove za liječenje TBC-a.

Odmah obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom Remsima dobijete znakove tuberkuloze. Znakovi obuhvaćaju ustrajan kašalj, gubitak tjelesne težine, umor, vrućicu, noćno znojenje.

Virus hepatitisa B

- Prije nego počnete primati lijek Remsima, obavijestite svog liječnika ako ste nositelj virusa hepatitisa B ili ste ikad imali hepatitis B.
- Obavijestite svog liječnika ako mislite da postoji rizik da se zarazite virusom hepatitisa B.
- Liječnik Vas treba testirati na virus hepatitisa B.
- Liječenje TNF-blokatorima kao što je Remsima može izazvati ponovnu aktivaciju virusa hepatitisa B u bolesnika koji nose taj virus, što u nekim slučajevima može ugroziti život.
- U slučaju ponovne aktivacije hepatitisa B liječnik će možda morati prekinuti liječenje i dati Vam lijekove za učinkovitu antivirusnu terapiju s potpornim liječenjem.

Problemi sa srcem

- Obavijestite svog liječnika ako imate nekih problema sa srcem, npr. blagi stupanj zatajenja srca.
- Vaš liječnik će htjeti pažljivo nadzirati Vaše srce.

Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete nove znakove zatajenja srca ili se postojeći simptomi pogoršaju tijekom liječenja lijekom Remsima. Znakovi obuhvaćaju nedostatak zraka ili oticanje stopala.

Rak i limfom

- Prije nego počnete primati Remsima, obavijestite liječnika ako bolujete ili ste bolovali od limfoma (vrsta raka krvi) ili neke druge vrste raka.
- Bolesnici s teškim oblikom reumatoidnog artritisa, koji već dugo vremena boluju od te bolesti, mogu imati veći rizik za razvoj limfoma.
- Bolesnici koji uzimaju lijek Remsima mogu imati povećan rizik za razvoj limfoma ili neke druge vrste raka.
- U nekih bolesnika koji su liječeni TNF-blokatorima uključujući infliksimab razvio se rijedak oblik raka zvan hepatosplenički limfom T-stanica. Od tih bolesnika većina su bili dječaci adolescenti ili mlađi muškarci s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom. Ova vrsta raka obično je završila smrću. Skoro svi bolesnici također su uzimali lijekove koji sadrže azatioprin ili merkaptopurin s TNF-blokatorom.
- U nekih bolesnika liječenih infliksimabom razvile su se određene vrste raka kože. Ako se tijekom ili nakon liječenja pojave bilo kakve promjene na koži ili izrasline na koži, obavijestite o tome svog liječnika.
- U nekih žena koje su se liječile infliksimabom zbog reumatskog artritisa, razvio se rak grlića maternice. Ženama koje uzimaju Remsima, uključujući i one starije od 60 godina, liječnik može preporučiti redovite preglede za prevenciju raka grlića maternice.

Bolest pluća ili kronični pušači

- Prije nego što počnete primati lijek Remsima, obavijestite svog liječnika ako bolujete od bolesti pluća koja se zove kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) ili ste teški pušač.
- Bolesnici s KOPB-om i bolesnici koji su teški pušači mogu imati povećan rizik za razvoj raka pri liječenju lijekom Remsima.

Bolest živčanog sustava

- Prije nego što počnete primati lijek Remsima, obavijestite svog liječnika ako imate ili ste imali neki problem koji je zahvaćao Vaš živčani sustav. To uključuje multiplu sklerozu, Guillain-Barréov sindrom, epileptičke napadaje ili dijagnozu „optičkog neuritisa".

Odmah obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom Remsima dobijete simptome neke bolesti živčanog sustava. Znakovi obuhvaćaju promjene vida, slabost u rukama ili nogama, utrnulost ili trnce u bilo kojem dijelu tijela.

Neprirodni otvori na koži

- Obavijestite svog liječnika ako imate neprirodne otvore na koži (fistule) prije nego počnete primati lijek Remsima.

Cijepljenje

- Obavijestite svog liječnika ako ste se nedavno cijepili ili se trebate uskoro cijepiti.
- Prije početka liječenja lijekom Remsima trebate primiti sva preporučena cjepiva. Tijekom liječenja lijekom Remsima možete primiti neka cjepiva, ali ne smijete primiti živa cjepiva (cjepiva koja sadrže žive, ali oslabljene uzročnike infekcije) jer ona mogu uzrokovati infekcije.
- Ako ste primali lijek Remsima za vrijeme trudnoće, kod Vašeg djeteta također može postojati veći rizik za razvoj infekcije uslijed cijepljenja živim cjepivom tijekom prve godine života. Važno je obavijestiti pedijatra Vašeg djeteta i druge zdravstvene radnike o Vašoj terapiji lijekom Remsima, tako da mogu odlučiti kada Vaše dijete treba primiti bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (primjenjuje se za sprječavanje tuberkuloze).

- Ako dojite, važno je obavijestiti pedijatra Vašeg djeteta i druge zdravstvene radnike o Vašoj terapiji lijekom Remsima prije nego što Vaše dijete primi bilo koje cjepivo. Za više informacija pogledajte dio o trudnoći, dojenju i plodnosti.

Terapijski infektivni agensi

- Obavijestite liječnika ako ste nedavno primili ili trebate primiti liječenje terapijskim infektivnim agensom (poput unosa BCG-a koji se koristi za liječenje raka).

Operacije ili stomatološki zahvati

- Obavijestite svog liječnika ako planirate neku operaciju ili stomatološki zahvat.
- Obavijestite svog kirurga ili stomatologa da uzimate Remsima i pokažite im svoju karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Jetrene tegobe

- U nekih bolesnika koji primaju infliksimab razvile su se ozbilljne jetrene tegobe.
- Odmah obavijestite Vašeg liječnika ako dobijete simptome jetrenih tegoba za vrijeme liječenja lijekom Remsima. Znakovi uključuju žutu boju kože i bjeloočnica, tamnosmeđu boju mokraće, bol ili oticanje u gornjem desnom dijelu trbuha, bol u zglobovima, kožne osipe ili vrućicu.

Smanjen broj krvnih stanica

- U nekih bolesnika koji primaju infliksimab tijelo možda neće proizvoditi dovoljno krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcije ili pomažu zaustaviti krvarenje.
- Odmah obavijestite Vašeg liječnika ako dobijete simptome smanjenog broja krvnih stanica za vrijeme liječenja lijekom Remsima. Znakovi uključuju ustrajnu vrućicu, povećanu sklonost krvarenju ili nastanku modrica, male crvene ili ljubičaste točkice uzrokovane krvarenjem ispod kože ili bljedilo.

Poremećaji imunološkog sustava

- U nekih bolesnika koji primaju infliksimab razvili su se simptomi poremećaja imunološkog sustava koji se zove lupus.
- Odmah obavijestite Vašeg liječnika ako razvijete simptome lupusa za vrijeme liječenja lijekom Remsima. Znakovi uključuju bol u zglobovima ili osip na obrazima ili rukama osjetljiv na sunce.

Djeca i adolescenti
Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađim od 18 godina jer nema podataka koji pokazuju da je ovaj lijek siguran i da djeluje u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Remsima
Bolesnici koji boluju od upalnih bolesti već uzimaju lijekove za liječenje svojih tegoba. Ti lijekovi mogu uzrokovati nuspojave. Liječnik će Vam savjetovati koje lijekove morate nastaviti uzimati dok primate lijek Remsima.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i bilo koje druge lijekove za liječenje Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa, reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, psorijatičnog artritisa ili psorijaze, ili lijekove koje ste nabavili bez recepta, poput vitamina i biljnih lijekova.

Posebice recite svom liječniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:
- Lijekove koji djeluju na imunološki sustav.
- Kineret (anakinra). Remsima i Kineret ne smiju se istodobno uzimati.

- Orencia (abatacept). Remsima i Orencia ne smiju se istodobno uzimati.

Dok uzimate lijek Remsima ne smijete primati živa cjepiva. Ako ste uzimali lijek Remsima tijekom trudnoće ili ako primate lijek Remsima tijekom dojenja, prije nego što Vaše dijete primi bilo koje cjepivo obavijestite pedijatra Vašeg djeteta ili druge zdravstvene radnike koji skrbe za Vaše dijete da ste uzimali lijek Remsima.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, porazgovarajte s Vašim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego primite lijek Remsima.

Trudnoća, dojenje i plodnost
- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Remsima se tijekom trudnoće ili dojenja smije primjenjivati samo ako liječnik smatra da je to neophodno za Vas.
- Potrebno je izbjegavati trudnoću tijekom liječenja lijekom Remsima i 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Razgovarajte sa svojim liječnikom o uporabi kontracepcije tijekom tog razdoblja.
- Ako ste primali lijek Remsima tijekom trudnoće, kod Vašeg djeteta može postojati povećan rizik od infekcije.
- Važno je obavijestiti pedijatra Vašeg djeteta i druge zdravstvene radnike o Vašoj terapiji lijekom Remsima prije nego što Vaše dijete primi bilo koje cjepivo. Ako ste tijekom trudnoće primali lijek Remsima, primjena BCG cjepiva (primjenjuje se za sprječavanje tuberkuloze) Vašem djetetu unutar 12 mjeseci od rođenja može dovesti do infekcije s ozbiljnim komplikacijama, uključujući smrt. Vaše dijete ne smije primiti živa cjepiva, poput BCG cjepiva, tijekom prvih 12 mjeseci nakon rođenja, osim ako djetetov pedijatar ne preporuči drugačije. Za dodatne informacije vidjeti dio o cijepljenju.
- Ako dojite, važno je obavijestiti pedijatra Vašeg djeteta i druge zdravstvene radnike o Vašoj terapiji lijekom Remsima prije nego što Vaše dijete primi bilo koje cjepivo. Vaše dijete ne smije primiti živa cjepiva dok ga dojite, osim ako djetetov pedijatar ne preporuči drugačije.
- U dojenčadi čije su majke tijekom trudnoće liječene infliksimabom prijavljeno je značajno smanjenje broja bijelih krvnih stanica. Ako Vaše dijete ima učestale vrućice ili infekcije, odmah se obratite pedijatru Vašeg djeteta.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nije vjerojatno da bi lijek Remsima mogao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima i rada sa alatima. Ako se nakon primjene lijeka Remsima osjećate umorno, imate omaglicu ili se osjećate loše, nemojte voziti ni rukovati alatima i strojevima.

Remsima sadrži natrij i sorbitol
Remsima sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija i 45 mg sorbitola u jednoj dozi od 120 mg.

Remsima sadrži polisorbat 80
Ovaj lijek sadrži 0,5 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj brizgalici, što odgovara 0,5 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati lijek Remsima

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Reumatoidni artritis
Vaš liječnik će započeti Vaše liječenje s dvije intravenske infuzije infliksimaba u dozi od 3 mg/kg tjelesne težine (primijenjeno u venu, obično na ruci, tijekom 2 sata) ili bez primjene ove dvije intravenske infuzije. Ako se liječenje započinje intravenskim infuzijama infliksimaba, one se daju u razmacima od 2 tjedna putem intravenske infuzije. Četiri tjedna nakon zadnje intravenske infuzije,

primit ćete lijek Remsima injekcijom pod kožu (supkutana injekcija). Ako se liječenje započinje lijekom Remsima u obliku supkutanih injekcija, lijek Remsima u dozi od 120 mg treba primijeniti kao supkutanu injekciju nakon koje slijede dodatne supkutane injekcije 1, 2, 3 i 4 tjedna poslije prve injekcije, a potom svaka 2 tjedna.
Uobičajena preporučena doza lijeka Remsima primijenjena supkutanom injekcijom je 120 mg jednom svaka 2 tjedna bez obzira na tjelesnu težinu.

Psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis (Bechterewljeva bolest) i psorijaza
Vaš liječnik će započeti Vaše liječenje s dvije intravenske infuzije infliksimaba u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine (primijenjeno u venu, obično na ruci, tijekom 2 sata). Doze se daju u razmacima od 2 tjedna putem intravenske infuzije. Četiri tjedna nakon zadnje intravenske infuzije, primit ćete lijek Remsima injekcijom pod kožu (supkutano).
Uobičajena preporučena doza lijeka Remsima primijenjena supkutanom injekcijom je 120 mg jednom svaka 2 tjedna bez obzira na tjelesnu težinu.

Crohnova bolest i ulcerozni kolitis
Vaš liječnik će započeti Vaše liječenje s dvije ili tri intravenske infuzije infliksimaba u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine (primijenjeno u venu, obično na ruci, tijekom 2 sata). Doze se daju u razmacima od 2 tjedna putem intravenske infuzije, a dodatna intravenska infuzija može se primijeniti 4 tjedna nakon druge infuzije. Četiri tjedna nakon zadnje intravenske infuzije, primit ćete lijek Remsima injekcijom pod kožu (supkutana injekcija).
Uobičajena preporučena doza lijeka Remsima primijenjena supkutanom injekcijom je 120 mg jednom svaka 2 tjedna bez obzira na tjelesnu težinu.

Kako se primjenjuje Remsima
- Remsima 120 mg otopina za injekciju daje se samo putem injekcije pod kožu (supkutano). Važno je provjeriti navode na pakiranju lijeka kako biste osigurali da se primjenjuje pravi oblik lijeka, u skladu s onim što je liječnik propisao.
- Ako bolujete od reumatoidnog artritisa, Vaš liječnik može liječenje lijekom Remsima započeti dozama intravenske infuzije infliksimaba, ili bez tih intravenskih doza. Liječenje lijekom Remsima u bolesnika koji boluju od ankilozantnog spondilitisa, psorijatičnog artritisa ili psorijaze započet će dvjema dozama intravenske infuzije infliksimaba. Liječenje lijekom Remsima u bolesnika koji boluju od Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa započet će dvjema ili trima dozama intravenske infuzije infliksimaba.
- U bolesnika s reumatoidnim artritisom, ako se liječenje lijekom Remsima započinje bez dviju doza intravenske infuzije infliksimaba, tablica u nastavku prikazuje koliko ćete često nakon prve doze obično primjenjivati lijek Remsima od 120 mg supkutano.

2. doza	1 tjedan nakon 1. doze
3. doza	2 tjedna nakon 1. doze
4. doza	3 tjedna nakon 1. doze
5. doza	4 tjedna nakon 1. doze
daljnje doze	6 tjedana nakon 1. doze te svaka 2 tjedna od tada nadalje

- Za početak liječenja Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa lijekom Remsima, liječnik ili medicinska sestra primijenit će Vam doze intravenske infuzije infliksimaba u razmaku od 2 tjedna, a dodatna intravenska infuzija može se primijeniti bolesniku 4 tjedna nakon druge infuzije, prema odluci liječnika. Prvu supkutanu injekciju lijeka Remsima dobit ćete 4 tjedna nakon posljednje intravenske infuzije, nakon čega će slijediti supkutane injekcije lijeka Remsima svaka 2 tjedna.
- pod nadzorom Vašeg liječnika.
- Nakon odgovarajuće obuke i ako osjećate da ste dovoljno obučeni i uvjereni da možete sami dati injekciju lijeka Remsima, Vaš liječnik Vam može dozvoliti da sami sebi date injekcije lijeka Remsima kod kuće.

- Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja u vezi davanja injekcije. Detaljne **„Upute za uporabu“** nalaze se na kraju ove upute o lijeku.

Ako primijenite više lijeka Remsima nego što ste trebali
Ako primijenite više lijeka Remsima nego što ste trebali (bilo da ste injektirali previše odjednom ili ste ga uzimali prečesto), odmah se obratite liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri. Uvijek imajte sa sobom kutiju lijeka, čak i kad je prazna.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Remsima

Doza propuštena do 7 dana
Ako je od propuštene doze lijeka Remsima prošlo do 7 dana, trebali biste odmah uzeti propuštenu dozu. Sljedeću dozu uzmite na dan koji je prvotnim planom i predviđen, a nakon toga pridržavajte se prvotnog rasporeda doziranja.

Doza propuštena 8 dana ili više
Ako je od propuštene doze lijeka Remsima prošlo 8 dana ili više, nemojte uzeti propuštenu dozu. Sljedeću dozu uzmite na dan koji je prvotnim planom i predviđen, a nakon toga pridržavajte se prvotnog rasporeda doziranja.

Ako niste sigurni kad injektirati lijek Remsima, obratite se svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava su blage do umjereno teške. Međutim, u nekih bolesnika nuspojave mogu biti teške i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu pojaviti i nakon prestanka liječenja lijekom Remsima.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite nešto od sljedećeg:
- **Znakove alergijske reakcije** kao što su oticanje lica, usana, usta ili grla, koje može izazvati poteškoće pri gutanju ili disanju, osip, koprivnjaču, oticanje šaka, stopala ili gležnjeva. Neke od tih reakcija mogu biti ozbiljne ili opasne po život. Alergijska reakcija može nastupiti u roku od 2 sata od primanja infuzije ili kasnije. Drugi znakovi alergijskih nuspojava koji se mogu javiti i do 12 dana nakon infuzije su bol u mišićima, vrućica, bol u zglobovima ili čeljusti, grlobolja ili glavobolja.
- **Znakovi lokalne reakcije na mjestu injekcije** kao što su crvenilo, bol, svrbež, oticanje, otvrdnuće, modrice, krvarenje, osjećaj hladnoće, trnci, nadraženost, osip, čir, koprivnjača, plikovi i krasta.
- **Znakove srčanih problema** kao što su nelagoda ili bol u prsnom košu, bol u ruci, bol u trbuhu, nedostatak zraka, tjeskoba, ošamućenost, omaglica, nesvjestica, znojenje, mučnina, povraćanje, podrhtavanje ili lupanje u prsnom košu, ubrzani ili usporeni otkucaji srca i oticanje stopala.
- **Znakove infekcije (uključujući TBC)** kao što su vrućica, umor, kašalj koji može biti ustrajan, nedostatak zraka, simptomi nalik gripi, gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, proljev, rane, nakupljanje gnoja u crijevima ili oko anusa (apsces), problemi sa zubima ili osjećaj žarenja pri mokrenju.
- **Moguće znakove raka** koji uključuju, ali nisu ograničeni na oticanje limfnih čvorova, gubitak tjelesne težine, vrućicu, neuobičajene kvržice na koži, promjene izgleda madeža ili boje kože ili neuobičajeno krvarenje iz rodnice.
- **Znakove problema s plućima** kao što su kašalj, otežano disanje ili stezanje u prsnom košu.
- **Znakove neuroloških problema (uključujući poremećaje oka)** kao što su znakovi moždanog udara (iznenadna utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela; iznenadna smetenost, otežan govor ili razumijevanje; tegobe s vidom koje zahvaćaju jedno ili oba oka, otežan hod, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije ili jaka glavobolja), napadaji,

trnci/obamrlost bilo kojeg dijela tijela ili slabost u rukama ili nogama, promjene vida, poput dvostruke slike ili drugi problemi s očima.
- **Znakove problema s jetrom** (uključujući infekciju hepatitisom B ako ste u prošlosti već imali hepatitis B) kao što su žutilo kože ili bjeloočnica, tamnosmeđa boja mokraće, bol ili oticanje u gornjem desnom dijelu trbuha, bol u zglobovima, kožni osipi ili vrućica.
- **Znakove poremećaja imunološkog sustava koji se zove lupus** kao što su bol u zglobovima ili osip na obrazima ili rukama osjetljiv na sunce (lupus) ili kašalj, nedostatak zraka, vrućica ili kožni osip (sarkoidoza).
- **Znakove smanjenog broja krvnih stanica** kao što su stalna vrućica, krvarenje ili lakše stvaranje modrica, male crvene ili ljubičaste točkice uzrokovane krvarenjem ispod kože ili bljedilo.
- **Znakove ozbiljnih problema s kožom** kao što su crvenkaste mrlje nalik meti ili kružne mrlje, često s mjehurima u sredini, koje se javljaju na području trupa, zatim velika područja na kojima se koža ljušti i peruta (eksfolijativni poremećaj), vrijedovi u ustima, grlu i nosu te na spolnim organima i očima ili gnojni prištići koji se mogu proširiti po tijelu. Navedene kožne reakcije mogu biti praćene vrućicom.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite nešto od gore navedenog.

Kod primjene lijeka Remsima opažene su sljedeće nuspojave:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba
- bol u trbuhu, mučnina
- virusne infekcije poput herpesa ili gripe
- infekcije gornjih dišnih puteva poput upale sinusa
- glavobolja
- nuspojava kao posljedica injekcije
- bol.

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba
- poremećaj funkcije jetre, povišene vrijednosti jetrenih enzima (što se vidi iz nalaza pretraga krvi)
- infekcije dišnog sustava kao što su bronhitis ili upala pluća
- otežano ili bolno disanje, bol u prsnom košu
- krvarenje u želucu ili crijevima, proljev, loša probava, žgaravica, zatvor
- koprivnjača (osip), osip praćen svrbežom ili suha koža
- poteškoće s ravnotežom ili omaglica
- vrućica, pojačano znojenje
- problemi s cirkulacijom kao što su nizak ili visok krvni tlak
- modrice, navala vrućine ili krvarenje iz nosa, crvenilo kože (navale crvenila)
- umor ili slabost
- bakterijske infekcije kao što su trovanje krvi, apsces ili infekcija kože (celulitis)
- infekcija kože uzrokovana gljivicama
- poremećaji krvi kao što su anemija ili smanjen broj bijelih krvnih stanica (leukocita)
- otečeni limfni čvorovi
- depresija, poteškoće sa spavanjem
- problemi s očima, uključujući crvene oči i infekcije
- ubrzani otkucaji srca (tahikardija) ili palpitacije
- bol u zglobovima, mišićima ili leđima
- infekcije mokraćnih puteva
- psorijaza, problemi s kožom kao što su ekcemi i gubitak kose
- reakcije na mjestu davanja injekcije kao što su bol, oteklina, crvenilo ili svrbež
- zimica, nakupljanje tekućine ispod kože koje uzrokuje oticanje
- osjećaj utrnulosti i trnci.

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba
- nedostatna opskrba krvlju, oticanje vena
- nakupljanje krvi izvan krvnih žila (hematom) ili nastanak modrica
- problemi s kožom kao što su mjehurići, bradavice, neprirodna boja kože ili pigmentacija, oticanje usana, zadebljanje kože ili crvena, ljuskava i perutava koža
- ozbiljne alergijske reakcije (npr. anafilaksija), poremećaj imunološkog sustava poznat kao lupus, alergijske reakcije na strane proteine
- otežano zacjeljivanje rana
- oticanje jetre (hepatitis) ili žučne vrećice, oštećenje jetre
- zaboravljivost, razdražljivost, zbunjenost, nervoza
- problemi s očima uključujući zamagljen ili oslabljen vid, natečene oči ili ječmenac
- novonastalo zatajenje srca ili pogoršanje postojećeg, usporen ritam srca
- nesvjestica
- konvulzije (epileptički napadaji), tegobe sa živcima
- otvor u crijevu ili onemogućen rad crijeva, bol u trbuhu ili grčevi
- oticanje gušterače (upala gušterače)
- gljivične infekcije kao što su infekcije uzrokovane kvascima ili gljivične infekcije noktiju
- tegobe s plućima (poput edema)
- nakupljanje tekućine oko pluća (pleuralni izljev)
- suženje dišnih putova u plućima, koje uzrokuje otežano disanje
- upala plućne ovojnice, koja uzrokuje oštru bol u prsnom košu koja se pogoršava disanjem (pleuritis)
- tuberkuloza
- infekcije bubrega
- smanjen broj krvnih pločica, prekomjeran broj bijelih krvnih stanica
- infekcije rodnice
- nalazi krvnih pretraga koji ukazuju na prisutnost 'protutijela' na vlastito tijelo
- promjene razine kolesterola i masnoća u krvi.
- porast tjelesne težine (u većine bolesnika porast tjelesne težine je bio mali)

Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba
- vrsta raka krvi (limfom)
- nedostatna opskrba tijela kisikom preko krvi, poremećaji cirkulacije kao što je suženje krvnih žila
- upala moždane ovojnice (meningitis)
- infekcije zbog oslabljenog imunološkog sustava
- infekcija hepatitisom B ako ste u prošlosti već imali hepatitis B
- upala jetre uzrokovana tegobama s imunološkim sustavom (autoimuni hepatitis)
- jetrene tegobe koje uzrokuju žutilo kože ili bjeloočnica (žutica)
- neprirodno oticanje ili bujanje tkiva
- teška alergijska reakcija koja može uzrokovati gubitak svijesti i može biti opasna po život (anafilaktički šok)
- oticanje malih krvnih žila (vaskulitis)
- poremećaji imunološkog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (kao što je sarkoidoza)
- nakupljanje imunosnih stanica kao posljedica upalnog odgovora (granulomatozne lezije)
- manjak motivacije i emocija
- ozbiljne kožne bolesti kao što su toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza
- drugi problemi s kožom kao što su multiformni eritem, mjehurići na koži i ljuštenje kože ili gnojni čirevi (furunkuloza)
- ozbiljni poremećaji živčanog sustava kao što su poprečni mijelitis, bolesti nalik multiploj sklerozi, optički neuritis i Guillain-Barréov sindrom
- upala oka koja može uzrokovati promjene vida, uključujući sljepoću

- nakupljanje tekućine u srčanoj ovojnici (perikardijalna efuzija)
- ozbiljne tegobe s plućima (kao što je intersticijska bolest pluća)
- melanom (vrsta raka kože)
- rak grlića maternice
- smanjen broj krvnih stanica, uključujući značajno smanjenje broja bijelih krvnih stanica
- male crvene ili ljubičaste točkice uzrokovane krvarenjem ispod kože
- odstupanja u vrijednostima proteina koji je prisutan u krvi, a zove se faktor komplementa i dio je imunološkog sustava
- Lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici.

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka
- rak
- rijedak rak krvnih stanica koji se najčešće javlja u mlađih muškaraca (hepatosplenički limfom T-stanica)
- zatajenje jetre
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože)
- Kaposijev sarkom, rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži
- pogoršanje bolesti koja se zove dermatomiozitis (očituje se kao osip kože sa slabošću mišića)
- srčani udar
- moždani udar
- privremeni gubitak vida tijekom ili unutar 2 sata od infuzije
- infekcija uzrokovana primjenom živog cjepiva zbog oslabljenog imunološkog sustava.
- problemi nakon medicinskog zahvata (uključujući infektivne i neinfektivne probleme)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Remsima

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ovaj se lijek također može čuvati u originalnom pakiranju izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25°C tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 28 dana, ali ne izvan originalnog roka valjanosti. U takvoj situaciji, nemojte ponovno vraćati lijek u hladnjak na čuvanje. Zapišite novi rok valjanosti na kutiju uključujući dan/mjesec/godinu. Ako ga ne upotrijebite do novog roka valjanosti ili roka valjanosti otisnutog na kutiji, ovisno o tome koji je raniji, lijek morate baciti.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Remsima sadrži
- Djelatna tvar je infliksimab. Jedna napunjena brizgalica s jednokratnom dozom od 1 ml sadrži 120 mg infliksimaba.

- Pomoćne tvari su acetatna kiselina, natrij acetat trihidrat, sorbitol (E420), polisorbat 80 (E433), voda za injekcije.

Kako Remsima izgleda i sadržaj pakiranja
Lijek Remsima je bistra do opalescentna, bezbojna do svijetlosmeđa otopina koja dolazi u napunjenoj brizgalici za jednokratnu primjenu.

Jedno pakiranje sadrži 1 napunjenu brizgalicu s 2 jastučića natopljena alkoholom, 2 napunjene brizgalice s 2 jastučića natopljena alkoholom, 4 napunjene brizgalice s 4 jastučića natopljena alkoholom ili 6 napunjene brizgalice s 6 jastučića natopljena alkoholom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

Proizvođač
Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Njemačka

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francuska

Kymos, SL
Ronda De Can Fatjó 7B, Parc Tecnològic del Vallès,
Cerdanyola del Vallès,
Barcelona, 08290,
Španjolska

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien	**Lietuva**
Celltrion Healthcare Belgium BVBA Tél/Tel: + 32 1528 7418 BEinfo@celltrionhc.com	Celltrion Healthcare Hungary Kft. 1062 Budapest Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony Vengrija

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Унгария

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 3535 2989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: + 49 30346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungari

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 25 25

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél: + 33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
OKTAL PHARMA d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777
oktal-pharma@oktal-pharma.hr

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Magyarország

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800
info@mint.com.mt

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
HYPERLINK "mailto:Contact_no@celltrionhc.com"Contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860
office@astropharma.at

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

Portugal
Celltrion Portugal, Unipessoal Lda.
Tel: + 351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungaria

Slovenija
OKTAL PHARMA d.o.o.
Tel: + 386 1 519 29 22

Tel: +353 1 223 4026

info@oktal-pharma.si

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Via Luigi Galvani, 24 - 20124 Milano (MI)
Tel: +39 0247 927040

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: + 357 22741741

Sverige
Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
contact_se@celltrionhc.com

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

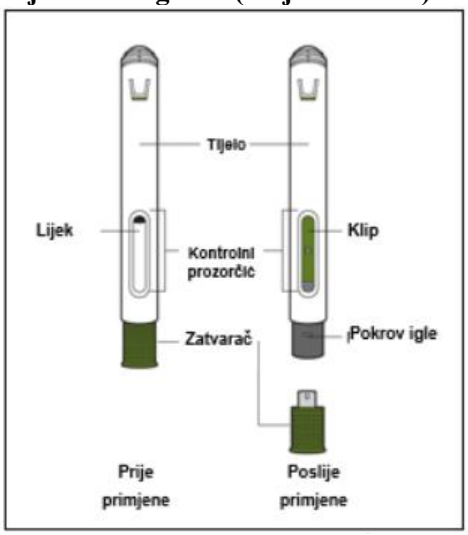
7. Upute za uporabu

Pažljivo pročitajte ove upute prije primjene Remsima brizgalice. Obratite se svom liječniku ako imate pitanja u vezi primjene Remsima brizgalice.

Važne informacije
- Primijenite brizgalicu **SAMO ako** Vas je zdravstveni radnik obučio kako na pravilan način pripremiti i dati injekciju.
- Upitajte svog liječnika koliko često ćete morati davati injekciju.
- Mijenjajte mjesto primjene svaki put kad dajete injekciju. Svako novo mjesto primjene mora biti barem 3 cm udaljeno od prethodnog mjesta primjene.
- **Nemojte** primijeniti brizgalicu ako je pala ili su na njoj vidljiva oštećenja. Oštećena brizgalicu možda neće pravilno raditi.
- **Nemojte** ponovno primijeniti istu brizgalicu.
- **Nemojte** nikada tresti brizgalicu.

O Remsima brizgalici

Dijelovi brizgalice (vidjeti *Sliku A*):



Slika A

- **Nemojte** ukloniti zatvarač dok niste spremni za injektiranje. Nakon što uklonite zatvarač, **nemojte** ga ponovno vraćati na brizgalicu.

Priprema za injekciju

1. Priredite pribor za davanje injekcije.

a. Pripremite čistu, ravnu, dobro osvijetljenu površinu kao što je stol ili pult.
b. Izvadite pakiranje Remsima brizgalice koje ste čuvali u hladnjaku. Izvadite brizgalicu iz kutije.
c. Provjerite imate li sljedeće:
   - brizgalicu
   - jastučić natopljen alkoholom
   - vatu ili gazu*
   - flaster*
   - spremnik za odlaganje oštrih predmeta*

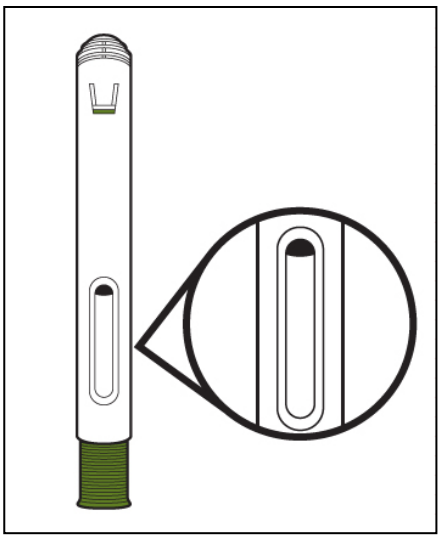
   ** Proizvodi koji nisu uključeni u pakiranje lijeka.*

2. Provjerite brizgalicu.

Nemojte primijeniti brizgalicu:

- ako je napukla ili oštećena,
- nakon isteka roka valjanosti.

3. Provjerite lijek (vidjeti *Sliku B*).
Tekućina treba biti bistra i bezbojna do blijedosmeđa.
Nemojte primijeniti brizgalicu ako je tekućina zamućena, ako je promijenila boju ili ako sadrži vidljive strane čestice.
Napomena: možda ćete vidjeti mjehuriće zraka u tekućini. To je normalno.



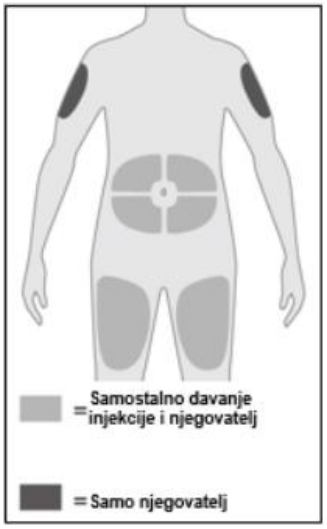
Slika B

4. Pričekajte 30 minuta.
a. Ostavite brizgalicu na sobnoj temperaturi 30 minuta kako biste omogućili da se zagrije.

Nemojte grijati brizgalicu pomoću izvora topline kao što su vruća voda ili mikrovalna pećnica.

5. Izaberite mjesto primjene injekcije (vidjeti *Sliku C*).
a. Izaberite mjesto primjene injekcije. Možete dati injekciju u:
   - prednju stranu bedara,
   - trbuh (abdomen) osim u područje 5 cm oko pupka,
   - vanjsku stranu nadlaktice (primjenjuje SAMO njegovatelj).

Nemojte davati injekciju u kožu unutar 5 cm od pupka ili kožu koja je osjetljiva, oštećena, ima modricu ili ožiljak.
Napomena: mijenjajte mjesto primjene svaki puta kada dajete injekciju. Svaka novo mjesto primjene mora se nalaziti barem 3 cm udaljeno od prethodnog mjesta uboda.



Slika C

6. Operite ruke.
a. Operite ruke sapunom i vodom i dobro ih osušite.

7. Očistite mjesto primjene injekcije.
a. Očistite mjesto primjene jastučićem natopljenom alkoholom.
b. Ostavite kožu da se osuši prije davanja injekcije.

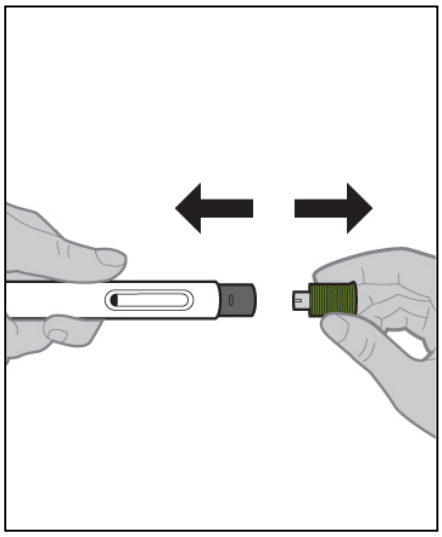
Nemojte ponovno dodirivati ili puhati na mjesto uboda prije davanja injekcije.

Davanje injekcije

8. Uklonite zatvarač (vidjeti *Sliku D*).

a. Povucite maslinastozeleni zatvarač ravno i odložite ga na stranu.

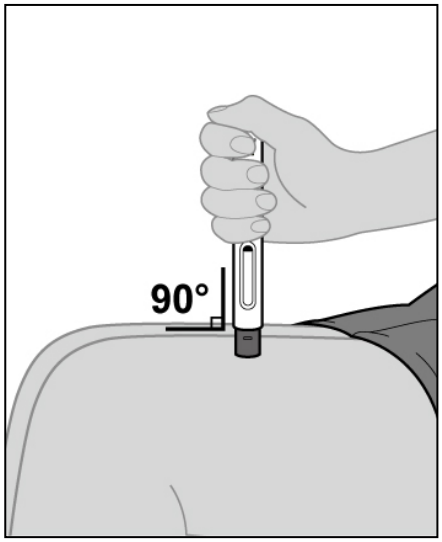
Nemojte doticati pokrov igle. Ako to učinite možete se ubosti i ozlijediti.
Napomena: Normalno je vidjeti da nekoliko kapi tekućine izlazi iz igle nakon uklanjanja kapice.



Slika D

9. Postavite brizgalicu na mjesto primjene (vidjeti *Sliku E*).

a. Držite brizgalicu tako da možete vidjeti prozorčić.
b. Bez da štipate ili povlačite kožu, postavite brizgalicu na mjesto primjene pod kutem od 90 stupnjeva.



Slika E

10. Započnite ubrizgavanje (vidjeti *Sliku F*).

a. Pritisnite brizgalicu **čvrsto** na kožu.

Napomena: kad se počne ubrizgavanje čut ćete prvi glasni „klik“, a maslinastozeleni klip će početi ispunjavati stakleni prozorčić.

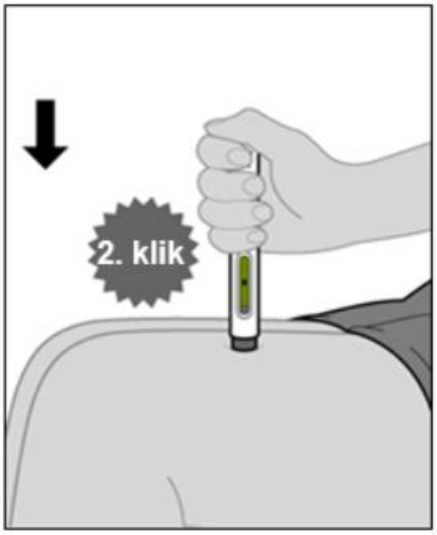
b. Nastavite držati brizgalicu **čvrsto** na koži i čekajte da čujete drugi glasni „klik“.



Slika F

11. Završite ubrizgavanje (vidjeti *Sliku G*).

a. Nakon što ste čuli drugi glasni „klik“ **nastavite držati brizgalicu čvrsto na koži i brojati polako najmanje do pet** kako biste osigurali da ste ubrizgali cijelu dozu.



Slika G

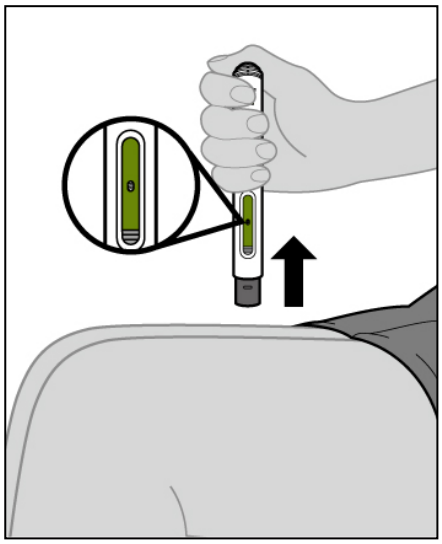
12. Uklonite brizgalicu s mjesta primjene.

a. Pogledajte brizgalicu i potvrdite da je maslinastozeleni klip u potpunosti ispunio prozorčić.
b. Podignite brizgalicu s mjesta primjene (vidjeti *Sliku H*).
c. Lagano pritisnite vatu ili gazu preko mjesta primjene i postavite flaster ako je potrebno.

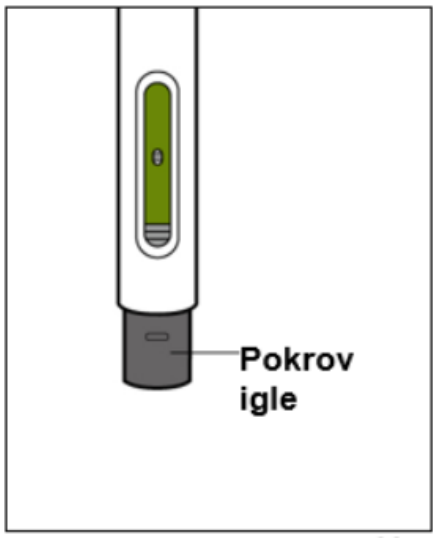
Nemojte trljati mjesto primjene.

Napomena: nakon što ste uklonili brizgalicu s mjesta uboda, pokrov igle će automatski pokriti iglu (vidjeti Sliku I).

Napomena: ako maslinastozeleni klip u potpunosti ne ispuni prozorčić, niste primili cijelu dozu. U tom slučaju, nemojte ponovno primijeniti istu brizgalicu. Odmah se obratite svom liječniku.



Slika H



Slika I

Nakon davanja injekcije

13. Zbrinjavanje brizgalice (vidjeti *Sliku J*).

a. Odložite iskorištenu brizgalicu u odobreni spremnik za oštre predmete odmah nakon primjene.
b. Ako ne posjedujete odobreni spremnik za oštre predmete, možete koristiti drugi kućni spremnik koji:
   - je proizveden od tvrde plastike,
   - se može čvrsto zatvoriti poklopcem otpornim na probijanje a da pri tom oštri dijelovi ne mogu ispasti iz spremnika,
   - je u uspravnom položaju i stabilan tijekom uporabe; i
   - je otporan na prolijevanje tekućine i
   - je odgovarajuće obilježen s upozorenjem o opasnom opadu unutar spremnika.
c. Kad je Vaš spremnik za oštre predmete gotovo napunjen, treba ga zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.



Slika J

Nemojte vraćati zatvarač brizgalice natrag na brizgalicu.
Napomena: brizgalicu i spremnik za oštre predmete čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Remsima 40 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
Infliksimab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Vaš liječnik će Vam dati i karticu s upozorenjima za bolesnika, koja sadrži važne sigurnosne informacije kojih morate biti svjesni prije i tijekom liječenja lijekom Remsima.
- Kada dobijete novu karticu nastavite čuvati staru (ovu) karticu za potrebe provjere još 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Remsima.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Remsima i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Remsima
3. Kako primjenjivati lijek Remsima
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Remsima
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Remsima i za što se koristi

Remsima sadrži djelatnu tvar infliksimab. Infliksimab je monoklonsko protutijelo - jedna vrsta bjelančevine koja se vezuje za specifičan ciljni element u tijelu koji se naziva TNF (faktor nekroze tumora) alfa.

Remsima pripada skupini lijekova koji se nazivaju "„TNF-blokatorima”. Koristi se u odraslih osoba za sljedeće upalne bolesti:
- reumatoidni artritis
- psorijatični artritis
- ankilozantni spondilitis (Bechterewljeva bolest)
- psorijazu

Remsima se također koristi u odraslih i djece u dobi od 6 ili više godina za liječenje:
- Crohnove bolesti
- ulceroznog kolitisa

Remsima djeluje tako što se selektivno vezuje za TNF alfa i onemogućuje njegovo djelovanje. TNF alfa sudjeluje u upalnim procesima u organizmu, pa se njegovom blokadom može smanjiti upala u tijelu.

Reumatoidni artritis
Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova. Ako imate aktivni reumatoidni artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete lijek Remsima, koji ćete koristiti u kombinaciji s drugim lijekom koji se zove metotreksat kako bi se:
- umanjili znakovi i simptomi bolesti
- usporilo oštećenje zglobova
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost

Psorijatični artritis
Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, obično praćena psorijazom. Ako imate aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete lijek Remsima kako bi se:
- umanjili znakovi i simptomi bolesti
- usporilo oštećenje zglobova
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Ankilozantni spondilitis (Bechterewljeva bolest)
Ankilozantni spondilitis je upalna bolest kralježnice. Ako imate aktivni ankilozantni spondilitis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete lijek Remsima kako bi se:
- umanjili znakovi i simptomi bolesti
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Psorijaza
Psorijaza je upalna bolest kože. Ako imate umjerenu do tešku plak psorijazu, najprije ćete biti liječeni drugim lijekovima ili postupcima, kao što je fototerapija. Ako ti lijekovi ili postupci ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete lijek Remsima kako bi se umanjili znakovi i simptomi bolesti.

Ulcerozni kolitis
Ulcerozni kolitis je upalna bolest crijeva. Ako imate ulcerozni kolitis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, za liječenje bolesti dobit ćete lijek Remsima.

Crohnova bolest
Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete lijek Remsima kako bi se:
- liječila aktivna Crohnova bolest
- smanjio broj neprirodnih otvora (fistula) između crijeva i kože koji nisu bili zbrinuti drugim lijekovima ili kirurškim putem.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Remsima

Ne smijete primiti lijek Remsima:
- ako ste alergični na infliksimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6),
- ako ste alergični na bjelančevine mišjeg podrijetla,
- ako imate tuberkulozu (TBC) ili neku drugu ozbiljnu infekciju kao što je upala pluća ili sepsa (ozbiljna bakterijska infekcija krvi),
- ako imate umjeren ili težak stupanj zatajenja srca.
- ako imate nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki nasljedni poremećaj kod kojeg se ne proizvodi enzim koji razgrađuje fruktozu.

Nemojte primijeniti Remsima ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku prije nego što primite lijek Remsima.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku prije ili za vrijeme liječenja lijekom Remsima u sljedećim situacijama:

<u>Prethodno liječenje bilo kojim lijekom koji sadrži infliksimab</u>

- Obavijestite svog liječnika ako ste se u prošlosti već liječili lijekovima koji sadrže infliksimab i sada ponovno započinjete liječenje lijekom Remsima.
- Ako je prekid u liječenju lijekom infliksimab trajao dulje od 16 tjedana, povećan je rizik od pojave alergijskih reakcija kod ponovnog početka liječenja.

Infekcije

- Prije nego primite lijek Remsima, obavijestite svog liječnika ako imate neku infekciju, čak i ako je vrlo blaga.
- Prije nego primite lijek Remsima, obavijestite svog liječnika ako ste ikad živjeli ili putovali u područja u kojima su česte infekcije histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza. Ove infekcije uzrokuje posebna vrsta gljivica koja može zahvatiti pluća ili druge dijelove tijela.
- Tijekom liječenja lijekom Remsima možete postati osjetljiviji na infekcije. Taj je rizik veći ako imate 65 ili više godina.
- Te infekcije mogu biti ozbiljne, a uključuju tuberkulozu, virusne infekcije, gljivične infekcije, bakterijske infekcije ili infekcije uzrokovane drugim mikroorganizmima iz okoliša te sepsu, koja može ugroziti život.

Odmah obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom Remsima dobijete simptome infekcije. Simptomi mogu biti vrućica, kašalj, simptomi nalik gripi, opća slabost, crvena ili užarena koža, rane ili problemi sa zubima. Liječnik Vam može preporučiti privremeni prekid liječenja lijekom Remsima.

Tuberkuloza (TBC)

- Vrlo je važno da obavijestite svog liječnika ako ste ikada bolovali od tuberkuloze (TBC-a) ili bili u bliskom kontaktu s osobom koja je bolovala ili boluje od tuberkuloze.
- Liječnik će provesti testove da utvrdi imate li tuberkulozu. Slučajevi tuberkuloze prijavljeni su u bolesnika liječenih infliksimabom, čak i u bolesnika koji su već bili liječeni lijekovima protiv TBC-a. Liječnik će upisati da ste obavili navedene pretrage u Vašu karticu s podsjetnikom za bolesnika.
- Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja TBC-a, prije nego primite lijek Remsima možda ćete dobiti lijekove za liječenje TBC-a.

Odmah obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom Remsima dobijete simptome tuberkuloze. Simptomi obuhvaćaju ustrajan kašalj, gubitak tjelesne težine, umor, vrućicu, noćno znojenje.

Virus hepatitisa B

- Prije nego počnete primati lijek Remsima, obavijestite svog liječnika ako ste nositelj virusa hepatitisa B ili ste ikad imali hepatitis B.
- Obavijestite svog liječnika ako mislite da postoji rizik da se zarazite virusom hepatitisa B.
- Liječnik Vas treba testirati na virus hepatitisa B.
- Liječenje TNF-blokatorima kao što je Remsima može izazvati ponovnu aktivaciju virusa hepatitisa B u bolesnika koji nose taj virus, što u nekim slučajevima može ugroziti život.
- U slučaju ponovne aktivacije hepatitisa B liječnik će možda morati prekinuti liječenje i dati Vam lijekove za učinkovitu antivirusnu terapiju s potpornim liječenjem.

Problemi sa srcem

- Obavijestite svog liječnika ako imate nekih problema sa srcem, npr. blagi stupanj zatajenja srca.
- Vaš liječnik će htjeti pažljivo nadzirati Vaše srce.

Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete nove simptome zatajenja srca ili se postojeći simptomi pogoršaju tijekom liječenja lijekom Remsima. Simptomi obuhvaćaju nedostatak zraka ili oticanje stopala.

Rak i limfom

- Prije nego počnete primati Remsima, obavijestite liječnika ako bolujete ili ste bolovali od limfoma (vrsta raka krvi) ili neke druge vrste raka.

- Bolesnici s teškim oblikom reumatoidnog artritisa, koji već dugo vremena boluju od te bolesti, mogu imati veći rizik za razvoj limfoma.
- Djeca i odrasli koji uzimaju lijek Remsima mogu imati povećan rizik za razvoj limfoma ili neke druge vrste raka.
- U nekih bolesnika koji su liječeni TNF-blokatorima uključujući infliksimab razvio se rijedak oblik raka zvan hepatosplenički limfom T-stanica. Od tih bolesnika većina su bili dječaci adolescenti ili mlađi muškarci s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom. Ova vrsta raka obično je završila smrću. Skoro svi bolesnici također su uzimali lijekove koji sadrže azatioprin ili 6-merkaptopurin s TNF-blokatorom.
- U nekih bolesnika liječenih infliksimabom razvile su se određene vrste raka kože. Ako se tijekom ili nakon liječenja pojave bilo kakve promjene na koži ili izrasline na koži, obavijestite o tome svog liječnika.
- U nekih žena koje su se liječile lijekom infliksimabom zbog reumatskog artritisa, razvio se rak grlića maternice. Ženama koje uzimaju Remsima, uključujući i one starije od 60 godina, liječnik može preporučiti redovite preglede za prevenciju raka grlića maternice.

Bolest pluća ili kronični pušači

- Prije nego što počnete primati lijek Remsima, obavijestite svog liječnika ako bolujete od bolesti pluća koja se zove kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) ili ste teški pušač
- Bolesnici s KOPB-om i bolesnici koji su teški pušači mogu imati povećan rizik za razvoj raka pri liječenju lijekom Remsima.

Bolest živčanog sustava

- Prije nego što počnete primati lijek Remsima, obavijestite svog liječnika ako imate ili ste imali neki problem koji je zahvaćao Vaš živčani sustav. To uključuje multiplu sklerozu, Guillain-Barréov sindrom, epileptičke napadaje ili dijagnozu „optičkog neuritisa".

Odmah obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom Remsima dobijete simptome neke bolesti živčanog sustava. Simptomi obuhvaćaju promjene vida, slabost u rukama ili nogama, utrnulost ili trnce u bilo kojem dijelu tijela.

Neprirodni otvori na koži

- Obavijestite svog liječnika ako imate neprirodne otvore na koži (fistule) prije nego počnete primati lijek Remsima.

Cijepljenje

- Obavijestite svog liječnika ako ste se nedavno cijepili ili se trebate uskoro cijepiti.
- Prije početka liječenja lijekom Remsima trebate primiti sva preporučena cjepiva. Tijekom liječenja lijekom Remsima možete primiti neka cjepiva, ali ne smijete primiti živa cjepiva (cjepiva koja sadrže žive, ali oslabljene uzročnike infekcije) jer ona mogu uzrokovati infekcije.
- Ako ste primali lijek Remsima za vrijeme trudnoće, kod Vašeg djeteta također može postojati veći rizik za razvoj infekcije uslijed cijepljenja živim cjepivom tijekom prve godine života. Važno je obavijestiti pedijatra Vašeg djeteta i druge zdravstvene radnike o Vašoj terapiji lijekom Remsima, tako da mogu odlučiti kada Vaše dijete treba primiti bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (primjenjuje se za sprječavanje tuberkuloze).
- Ako dojite, važno je obavijestiti pedijatra Vašeg djeteta i druge zdravstvene radnike o Vašoj terapiji lijekom Remsima prije nego što Vaše dijete primi bilo koje cjepivo. Za više informacija pogledajte dio o trudnoći, dojenju i plodnosti.

Terapijski infektivni agensi

- Obavijestite liječnika ako ste nedavno primili ili trebate primiti liječenje terapijskim infektivnim agensom (poput unosa BCG-a koji se koristi za liječenje raka).

Operacije ili stomatološki zahvati

- Obavijestite svog liječnika ako planirate neku operaciju ili stomatološki zahvat.
- Obavijestite svog kirurga ili stomatologa da uzimate Remsima i pokažite im svoju karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Jetrene tegobe

- U nekih bolesnika koji primaju infliksimab razvile su se ozbilljne jetrene tegobe.
- Odmah obavijestite Vašeg liječnika ako dobijete simptome jetrenih tegoba za vrijeme liječenja lijekom Remsima. Znakovi uključuju žutu boju kože i bjeloočnica, tamnosmeđu boju mokraće, bol ili oticanje u gornjem desnom dijelu trbuha, bol u zglobovima, kožne osipe ili vrućicu.

Smanjen broj krvnih stanica

- U nekih bolesnika koji primaju infliksimab tijelo možda neće proizvoditi dovoljno krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcije ili pomažu zaustaviti krvarenje.
- Odmah obavijestite Vašeg liječnika ako dobijete simptome smanjenog broja krvnih stanica za vrijeme liječenja lijekom Remsima. Znakovi uključuju ustrajnu vrućicu, povećanu sklonost krvarenju ili nastanku modrica, male crvene ili ljubičaste točkice uzrokovane krvarenjem ispod kože ili bljedilo.

Poremećaji imunološkog sustava

- U nekih bolesnika koji primaju infliksimab razvili su se simptomi poremećaja imunološkog sustava koji se zove lupus.
- Odmah obavijestite Vašeg liječnika ako razvijete simptome lupusa za vrijeme liječenja lijekom Remsima. Znakovi uključuju bol u zglobovima ili osip na obrazima ili rukama osjetljiv na sunce.

Djeca i adolescenti
Gore navedene informacije odnose se i na djecu i adolescente. Osim toga:

- U neke djece i mladih bolesnika koji su primali TNF-blokatore kao što je infliksimab razvio se rak, uključujući neuobičajene vrste raka koje su ponekad imale smrtni ishod.
- U djece koja su primala infliksimab infekcije su se više javljale u odnosu na odrasle.
- Prije započinjanja liječenja lijekom Remsima djeca trebaju primiti preporučena cjepiva. Tijekom liječenja lijekom Remsima djeca mogu primiti neka cjepiva, ali ne smiju primiti živa cjepiva za vrijeme primjene lijeka Remsima.

Remsima se smije primjenjivati u djece samo ako se liječe od Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa. Ta djeca moraju imati 6 ili više godina.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, porazgovarajte sa svojim liječnikom prije nego primite lijek Remsima.

Drugi lijekovi i Remsima
Bolesnici koji boluju od upalnih bolesti već uzimaju lijekove za liječenje svojih tegoba. Ti lijekovi mogu uzrokovati nuspojave. Liječnik će Vam savjetovati koje lijekove morate nastaviti uzimati dok primate lijek Remsima.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i bilo koje druge lijekove za liječenje Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa, reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, psorijatičnog artritisa ili psorijaze, ili lijekove koje ste nabavili bez recepta, poput vitamina i biljnih lijekova.

Posebice recite svom liječniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:
- Lijekove koji djeluju na imunološki sustav.
- Kineret (anakinra). Remsima i Kineret ne smiju se istodobno uzimati.
- Orencia (abatacept). Remsima i Orencia ne smiju se istodobno uzimati.

Dok uzimate lijek Remsima ne smijete primati živa cjepiva. Ako ste uzimali lijek Remsima tijekom trudnoće ili ako primate lijek Remsima tijekom dojenja, prije nego što Vaše dijete primi bilo koje cjepivo obavijestite pedijatra ili druge zdravstvene radnike koji skrbe za Vaše dijete da ste uzimali lijek Remsima.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, porazgovarajte s Vašim liječnikom ili ljekarnikom prije nego primite lijek Remsima.

Trudnoća, dojenje i plodnost
- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Remsima se tijekom trudnoće ili dojenja smije primjenjivati samo ako liječnik smatra da je to neophodno za Vas.
- Potrebno je izbjegavati trudnoću tijekom liječenja lijekom Remsima i 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Razgovarajte sa svojim liječnikom o uporabi kontracepcije tijekom tog razdoblja.
- Ako ste primali lijek Remsima tijekom trudnoće, kod Vašeg djeteta može postojati povećan rizik od infekcije.
- Važno je obavijestiti pedijatra Vašeg djeteta i druge zdravstvene radnike o Vašoj terapiji lijekom Remsima prije nego što Vaše dijete primi bilo koje cjepivo. Ako ste tijekom trudnoće primali lijek Remsima, primjena BCG cjepiva (primjenjuje se za sprječavanje tuberkuloze) Vašem djetetu unutar 12 mjeseci od rođenja može dovesti do infekcije s ozbiljnim komplikacijama, uključujući smrt. Vaše dijete ne smije primiti živa cjepiva, poput BCG cjepiva, tijekom prvih 12 mjeseci nakon rođenja, osim ako djetetov pedijatar ne preporuči drugačije. Za dodatne informacije vidjeti dio o cijepljenju.
- Ako dojite, važno je obavijestiti pedijatra Vašeg djeteta i druge zdravstvene radnike o Vašoj terapiji lijekom Remsima prije nego što Vaše dijete primi bilo koje cjepivo. Vaše dijete ne smije primiti živa cjepiva dok ga dojite, osim ako djetetov pedijatar ne preporuči drugačije
- U dojenčadi čije su majke tijekom trudnoće liječene infliksimabom prijavljeno je značajno smanjenje broja bijelih krvnih stanica. Ako Vaše dijete ima učestale vrućice ili infekcije, odmah se obratite pedijatru Vašeg djeteta.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nije vjerojatno da bi lijek Remsima mogao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima i rada sa alatima. Ako se nakon primjene lijeka Remsima osjećate umorno, imate omaglicu ili se osjećate loše, nemojte voziti ni rukovati alatima i strojevima.

Remsima sadrži sorbitol
Sorbitol je izvor fruktoze. Ako imate nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki genetski poremećaj, ne smijete primiti ovaj lijek. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne mogu razgraditi fruktozu sadržanu u ovom lijeku, što može uzrokovati ozbiljne nuspojave.

Morate reći svom liječniku prije nego primite ovaj lijek ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze ili ako Vaše dijete više ne može konzumirati slatku hranu ili piće zbog pojave mučnine, povraćanja ili neugodnih nuspojava poput nadutosti, grčeva u trbuhu ili proljeva.

Remsima sadrži polisorbat 80
Ovaj lijek sadrži 1,3 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 100 mg, što odgovara 0,5 mg/ml i 4,4 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 350 mg što odgovara 0,5 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

Remsima sadrži natrij
Remsima sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, prije primjene lijek Remsima, se pomiješa s otopinom koja sadrži natrij. Obratite se svom liječniku ako ste na prehrani s niskim udjelom soli.

3. Kako primjenjivati lijek Remsima

Reumatoidni artritis
Uobičajena doza je 3 mg po svakom kilogramu tjelesne težine.

Psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis (Bechterewljeva bolest), psorijaza, ulcerozni kolitis i Crohnova bolest
Uobičajena doza je 5 mg po svakom kilogramu tjelesne težine.

Kako se primjenjuje Remsima
- Remsima će Vam dati Vaš liječnik ili medicinska sestra.
- Liječnik ili medicinska sestra pripremiti će lijek za infuziju.
- Lijek će se primijeniti infuzijom (ukapavanjem) tijekom 2 sata u jednu od vena, obično na ruci. Nakon treće doze liječnik može odlučiti primijeniti dozu lijeka Remsima tijekom jednog sata.
- Bit ćete pod nadzorom dok primate lijek Remsima te 1 do 2 sata nakon toga.

Koliko lijeka Remsima ćete primiti
- Liječnik će odrediti koju dozu lijeka Remsima ćete primati i koliko često. Doziranje će ovisiti o Vašoj bolesti, tjelesnoj težini i odgovoru na liječenje.
- Koliko se često ovaj lijek obično primjenjuje nakon prve doze prikazano je u tablici ispod.

2. doza	2 tjedna nakon 1. doze
3. doza	6 tjedana nakon 1. doze
Sljedeće doze	Svakih 6 do 8 tjedana, ovisno o bolesti

Primjena u djece i adolescenata
Preporučena doza u djece (starosti 6 ili više godina) za liječenje Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa je ista kao i doza koja je preporučena za odrasle.

Ako primite previše lijeka Remsima
Ovaj lijek primjenjuje liječnik ili medicinska sestra, stoga je mala vjerojatnost da ćete dobiti previše lijeka. Nisu poznate nuspojave kod primjene prevelike količine lijeka Remsima.

Ako ste zaboravili ili propustili infuziju lijeka Remsima
Ako ste zaboravili ili propustili doći na infuziju lijeka Remsima, dogovorite novi pregled što je prije moguće.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava su blage do umjereno teške. Međutim, u nekih bolesnika nuspojave mogu biti teške i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu pojaviti i nakon prestanka liječenja lijekom Remsima.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite nešto od sljedećeg:

- **Znakove alergijske reakcije** kao što su oticanje lica, usana, usta ili grla, koje može izazvati poteškoće pri gutanju ili disanju, osip, koprivnjaču, oticanje šaka, stopala ili gležnjeva. Neke od tih reakcija mogu biti ozbiljne ili opasne po život. Alergijska reakcija može nastupiti u roku od 2 sata od primanja infuzije ili kasnije. Drugi znakovi alergijskih nuspojava koji se mogu javiti i do 12 dana nakon infuzije su bol u mišićima, vrućica, bol u zglobovima ili čeljusti, grlobolja ili glavobolja.
- **Znakove srčanih problema** kao što su nelagoda ili bol u prsnom košu, bol u ruci, bol u trbuhu, nedostatak zraka, tjeskoba, ošamućenost, omaglica, nesvjestica, znojenje, mučnina, povraćanje, podrhtavanje ili lupanje u prsnom košu, ubrzani ili usporeni otkucaji srca i oticanje stopala.
- **Znakove infekcije (uključujući TBC)** kao što su vrućica, umor, kašalj koji može biti ustrajan, nedostatak zraka, simptomi nalik gripi, gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, proljev, rane, nakupljanje gnoja u crijevima ili oko anusa (apsces), problemi sa zubima ili osjećaj žarenja pri mokrenju.
- **Moguće znakove raka** koji uključuju, ali nisu ograničeni na oticanje limfnih čvorova, gubitak tjelesne težine, vrućicu, neuobičajene kvržice na koži, promjene izgleda madeža ili boje kože ili neuobičajeno krvarenje iz rodnice.
- **Znakove problema s plućima** kao što su kašalj, otežano disanje ili stezanje u prsnom košu.
- **Znakove neuroloških problema (uključujući poremećaje oka)** kao što su znakovi moždanog udara (iznenadna utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela; iznenadna smetenost, otežan govor ili razumijevanje; tegobe s vidom koje zahvaćaju jedno ili oba oka, otežan hod, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije ili jaka glavobolja), napadaji, trnci/obamrlost bilo kojeg dijela tijela ili slabost u rukama ili nogama, promjene vida, poput dvostruke slike ili drugi problemi s očima.
- **Znakove problema s jetrom** (uključujući infekciju hepatitisom B ako ste u prošlosti već imali hepatitis B) kao što su žutilo kože ili bjeloočnica, tamnosmeđa boja mokraće, bol ili oticanje u gornjem desnom dijelu trbuha, bol u zglobovima, kožni osipi ili vrućica.
- **Znakove poremećaja imunološkog sustava koji se zove lupus** kao što su bol u zglobovima ili osip na obrazima ili rukama osjetljiv na sunce (lupus) ili kašalj, nedostatak zraka, vrućica ili kožni osip (sarkoidoza).
- **Znakove smanjenog broja krvnih stanica** kao što su stalna vrućica, krvarenje ili lakše stvaranje modrica, male crvene ili ljubičaste točkice uzrokovane krvarenjem ispod kože ili bljedilo.
- **Znakove ozbiljnih problema s kožom** kao što su crvenkaste mrlje nalik meti ili kružne mrlje, često s mjehurima u sredini, koje se javljaju na području trupa, zatim velika područja na kojima se koža ljušti i peruta (eksfolijativni poremećaj), vrijedovi u ustima, grlu i nosu te na spolnim organima i očima ili gnojni prištići koji se mogu proširiti po tijelu. Navedene kožne reakcije mogu biti praćene vrućicom.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite neki od gore navedenih simptoma.

Kod primjene lijeka Remsima opažene su sljedeće nuspojave:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- bol u trbuhu, mučnina
- virusne infekcije poput herpesa ili gripe
- infekcije gornjih dišnih puteva poput upale sinusa
- glavobolja
- nuspojava kao posljedica infuzije
- bol.

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- poremećaj funkcije jetre, povišene vrijednosti jetrenih enzima (što se vidi iz nalaza pretraga krvi)
- infekcije dišnog sustava kao što su bronhitis ili upala pluća
- otežano ili bolno disanje, bol u prsnom košu

- krvarenje u želucu ili crijevima, proljev, loša probava, žgaravica, zatvor
- koprivnjača (osip), osip praćen svrbežom ili suha koža
- poteškoće s ravnotežom ili omaglica
- vrućica, pojačano znojenje
- problemi s cirkulacijom kao što su nizak ili visok krvni tlak
- modrice, navala vrućine ili krvarenje iz nosa, crvenilo kože (navale crvenila)
- umor ili slabost
- bakterijske infekcije kao što su trovanje krvi, apsces ili infekcija kože (celulitis)
- infekcija kože uzrokovana gljivicama
- poremećaji krvi kao što su anemija ili smanjen broj bijelih krvnih stanica (leukocita)
- otečeni limfni čvorovi
- depresija, poteškoće sa spavanjem
- problemi s očima, uključujući crvene oči i infekcije
- ubrzani otkucaji srca (tahikardija) ili palpitacije
- bol u zglobovima, mišićima ili leđima
- infekcije mokraćnih puteva
- psorijaza, problemi s kožom kao što su ekcemi i gubitak kose
- reakcije na mjestu davanja injekcije kao što su bol, oteklina, crvenilo ili svrbež
- zimica, nakupljanje tekućine ispod kože koje uzrokuje oticanje
- osjećaj utrnulosti i trnci.

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba
- nedostatna opskrba krvlju, oticanje vena
- nakupljanje krvi izvan krvnih žila (hematom) ili nastanak modrica
- problemi s kožom kao što su mjehurići, bradavice, neprirodna boja kože ili pigmentacija, oticanje usana, zadebljanje kože ili crvena, ljuskava i perutava koža
- ozbiljne alergijske reakcije (npr. anafilaksija), poremećaj imunološkog sustava poznat kao lupus, alergijske reakcije na strane proteine
- otežano zacjeljivanje rana
- oticanje jetre (hepatitis) ili žučne vrećice, oštećenje jetre
- zaboravljivost, razdražljivost, zbunjenost, nervoza
- problemi s očima uključujući zamagljen ili oslabljen vid, natečene oči ili ječmenac
- novonastalo zatajenje srca ili pogoršanje postojećeg, usporen ritam srca
- nesvjestica
- konvulzije (epileptički napadaji), tegobe sa živcima
- otvor u crijevu ili onemogućen rad crijeva, bol u trbuhu ili grčevi
- oticanje gušterače (upala gušterače)
- gljivične infekcije kao što su infekcije uzrokovane kvascima ili gljivične infekcije noktiju
- tegobe s plućima (poput edema)
- nakupljanje tekućine oko pluća (pleuralni izljev)
- suženje dišnih putova u plućima, koje uzrokuje otežano disanje
- upala plućne ovojnice, koja uzrokuje oštru bol u prsnom košu koja se pogoršava disanjem (pleuritis)
- tuberkuloza
- infekcije bubrega
- smanjen broj krvnih pločica, prekomjeran broj bijelih krvnih stanica
- infekcije rodnice
- nalazi krvnih pretraga koji ukazuju na prisutnost 'protutijela' na vlastito tijelo.
- promjene razine kolesterola i masnoća u krvi.
- porast tjelesne težine (u većine bolesnika porast tjelesne težine je bio mali)

Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba
- vrsta raka krvi (limfom)

- nedostatna opskrba tijela kisikom preko krvi, poremećaji cirkulacije kao što je suženje krvnih žila
- upala moždane ovojnice (meningitis)
- infekcije zbog oslabljenog imunološkog sustava
- infekcija hepatitisom B ako ste u prošlosti već imali hepatitis B
- upala jetre uzrokovana tegobama s imunološkim sustavom (autoimuni hepatitis)
- jetrene tegobe koje uzrokuju žutilo kože ili bjeloočnica (žutica)
- neprirodno oticanje ili bujanje tkiva
- teška alergijska reakcija koja može uzrokovati gubitak svijesti i može biti opasna po život (anafilaktički šok)
- oticanje malih krvnih žila (vaskulitis)
- poremećaji imunološkog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (kao što je sarkoidoza)
- nakupljanje imunosnih stanica kao posljedica upalnog odgovora (granulomatozne lezije)
- manjak motivacije i emocija
- ozbiljne kožne bolesti kao što su toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza
- drugi problemi s kožom kao što su multiformni eritem, mjehurići na koži i ljuštenje kože ili gnojni čirevi (furunkuloza)
- ozbiljni poremećaji živčanog sustava kao što su poprečni mijelitis, bolesti nalik multiploj sklerozi, optički neuritis i Guillain-Barréov sindrom
- upala oka koja može uzrokovati promjene vida, uključujući sljepoću
- nakupljanje tekućine u srčanoj ovojnici (perikardijalna efuzija)
- ozbiljne tegobe s plućima (kao što je intersticijska bolest pluća)
- melanom (vrsta raka kože)
- rak grlića maternice
- smanjen broj krvnih stanica, uključujući značajno smanjenje broja bijelih krvnih stanica.
- male crvene ili ljubičaste točkice uzrokovane krvarenjem ispod kože
- odstupanja u vrijednostima proteina koji je prisutan u krvi, a zove se faktor komplementa i dio je imunološkog sustava
- Lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici.

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka
- rak u djece i odraslih
- rijedak rak krvnih stanica koji se najčešće javlja u dječaka tinejdžerske dobi ili mlađih muškaraca (hepatosplenički limfom T-stanica)
- zatajenje jetre
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože)
- Kaposijev sarkom, rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži
- pogoršanje bolesti koja se zove dermatomiozitis (očituje se kao osip kože sa slabošću mišića)
- srčani udar
- moždani udar
- privremeni gubitak vida tijekom ili unutar 2 sata od infuzije
- infekcija uzrokovana primjenom živog cjepiva zbog oslabljenog imunološkog sustava.

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata
U djece koja su primala infliksimab za liječenje Crohnove bolesti nuspojave su se ponešto razlikovale u odnosu na odrasle bolesnike koji su primali infliksimab za liječenje Crohnove bolesti. U djece su se više javljale sljedeće nuspojave: smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija), krv u stolici, smanjen ukupan broj bijelih krvnih stanica (leukopenija), crvenilo ili crvenjenje (navale crvenila), virusne infekcije, smanjen broj bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije (neutropenija), lom kostiju, bakterijske infekcije te alergijske reakcije dišnog sustava.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Remsima

Lijek Remsima će u pravilu čuvati zdravstveni radnici. Uvjeti čuvanja, ako Vam zatrebaju, su sljedeći:
- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
- Ovaj se lijek također može čuvati u originalnom pakiranju izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 30 °C neprekinuto tijekom razdoblja od najviše 15 dana, ali ne izvan originalnog roka valjanosti. U takvoj situaciji, nemojte ponovno vraćati lijek u hladnjak radi čuvanja. Zapišite novi rok valjanosti na kutiju uključujući dan/mjesec/godinu. Ako ga ne upotrijebite do novog roka valjanosti ili roka valjanosti otisnutog na kutiji, ovisno o tome koji je raniji, lijek morate baciti.
- Preporučuje se pripremljenu otopinu za infuziju lijeka Remsima upotrijebiti što prije (u roku od 3 sata). Međutim, ako se otopina pripremila u sterilnim uvjetima, može se čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C do 60 dana i tijekom dodatna 24 sata nakon vađenja iz hladnjaka na temperaturi od 30 °C.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako je došlo do promjene boje ili su prisutne čestice.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Remsima sadrži
- Djelatna tvar je infliksimab. Jedna bočica sadrži 100 mg ili 350 mg infliksimaba, a jedan ml sadrži 40 mg infliksimaba.
- Pomoćne tvari su acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, sorbitol (E420), polisorbat 80 (E433), voda za injekcije.

Kako Remsima izgleda i sadržaj pakiranja
Lijek Remsima je dostupan u staklenoj bočici koja sadrži koncentrat za otopinu za infuziju. Lijek Remsima je bistra do opalescentna otopina, bezbojna do blijedosmeđa tekućina.

Remsima pakiranja sadrže 1, 2, 3, 4 ili 5 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

ProizvođačNuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francuska

Kymos, SL
Ronda De Can Fatjó 7B, Parc Tecnològic del Vallès,
Cerdanyola del Vallès,
Barcelona, 08290,
Španjolska

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Contact_dk@celltrionhc.com
Tlf.: + 45 3535 2989

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: + 49 30346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: + 34 93 700 25 25

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tel: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
OKTAL PHARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: + 356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: +31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel.: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: + 351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: + 357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Tel: + 36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: + 358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Bolesnici koji se liječe lijekom Remsima moraju dobiti karticu s podsjetnikom za bolesnika

Upute za uporabu i rukovanje – uvjeti čuvanja

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Remsima se može čuvati na temperaturi do najviše 30 °C neprekinuto tijekom razdoblja od najviše 15 dana, ali ne izvan originalnog roka valjanosti. Novi rok valjanosti se mora napisati na kutiji. Nakon što se izvadi iz hladnjaka, Remsima se ne smije vratiti u hladnjak radi čuvanja.

Upute za uporabu i rukovanje – razrjeđivanje i primjena

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

1. Morate izračunati potrebnu dozu i broj bočica lijeka Remsima. Jedna bočica lijeka Remsima sadrži 100 mg ili 350 mg infliksimaba. Morate izračunati ukupni potrebni volumen koncentrata lijeka Remsima.

2. Potrebni volumen koncentrata lijeka Remsima trebate razrijediti s otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za infuziju do ukupnog volumena od 250 ml. Ne razrjeđujte rekonstituiranu otopinu lijeka Remsima niti s jednom drugom otopinom. Razrjeđivanje se može provesti tako da se iz 250-mililitarske staklene boce ili vrećice za infuziju s 9 mg/ml (0,9%-tnom) otopinom natrijeva klorida za infuziju izvuče volumen jednak volumenu koncentrata lijeka Remsima. Potrebni volumen koncentrata lijeka Remsima treba se polako dodavati u 250-mililitarsku infuzijsku bocu ili vrećicu te lagano promiješati. Za volumene veće od 250 ml upotrijebite ili jednu veću infuzijsku vrećicu (npr. od 500 ml, 1000 ml) ili nekoliko infuzijskih vrećica od 250 ml kako biste bili sigurni da koncentracija otopine za infuziju neće biti veća od 4 mg/ml. Ukoliko se infuzijska otopina nakon razrjeđivanja čuva u hladnjaku, prije koraka 3. (infuzija) mora se pričekati 3 sata na sobnoj temperaturi da se otopina ugrije na sobnu temperaturu (do 30 °C).

3. Otopina za infuziju mora se primijeniti tijekom razdoblja koje ne smije biti kraće od preporučenog (vidjeti dio 3). Smije se rabiti isključivo pribor za infuziju s linijskim (engl. *in-line*), sterilnim, nepirogenim filtrom male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora 1,2 mikrometra ili manje). S obzirom da otopina za infuziju ne sadržava konzervanse, preporučuje se početi s primjenom što prije, a svakako u roku od 3 sata nakon razrjeđivanja. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C – 8 °C, osim ukoliko rekonstitucija/razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Neiskorišteni dio otopine za infuziju ne smije se čuvati za kasniju primjenu.

4. Prije primjene lijeka Remsima potrebno je vizualno provjeriti sadrži li čestice i je li promijenio boju. Lijek se ne smije primijeniti ako se vide neprozirne ili kakve druge strane čestice ili ako promijeni boju.

5. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.