

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Remsima 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 100 mg infliksimabi\*. Pärast lahustamist sisaldab iga ml lahust 10 mg infliksimabi.

\* Infliksimab on kimeerne inimese-hiire IgG1 monoklonaalne antikeha, mida toodetakse hiire hübriidoomi rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

Pulber on valge.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Reumatoidartriit

Remsima kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud sümptomaatiliseks raviks ja füüsilise funktsiooni parandamiseks:

- aktiivse haigusega täiskasvanud patsientidel, kui haigus ei ole adekvaatselt allunud moduleerivatele anti-reumaatilistele ravimitele (DMARD), sh metotreksaadile;
- eelnevalt metotreksaadi või teiste DMARD-idega ravimata raske, ägeda ja progresseeruva haigusega täiskasvanud patsientidel.

Sellistel patsiendipopulatsioonidel on röntgenoloogiliselt näidatud liigeskahjustuste progresseerumise aeglustumist (vt lõik 5.1).

#### Crohni tõbi täiskasvanutel

Remsima on näidustatud:

- Crohni tõve mõõdukalt kuni ägedalt aktiivse vormi raviks täiskasvanud patsientidel juhul, kui kortikosteroid- ja/või immunosupresseeriv ravi ei anna küllaldast efekti; või juhul, kui nende suhtes esineb talumatus või vastunäidustused.
- Crohni tõve fistulitega aktiivse vormi raviks täiskasvanud patsientidel juhul, kui tavaline ravi (antibiootikumid, drenaaž ja immunosupressioon) ei anna küllaldast efekti.

#### Crohni tõbi lastel

Remsima on näidustatud Crohni tõve ägeda, aktiivse vormi raviks 6- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel, kes ei ole allunud tavapärasele ravile, mis koosneb kortikosteroid- ja immunomodulaatorravist ning esmasest toitumisteraapiast; või kellel esineb sellise ravi suhtes

talumatus või vastunäidustused. Infliksimabi on uuritud vaid kombinatsioonis tavapärase immunosupressiivse raviga.

### Haavandiline koliit

Remsima on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole adekvaatselt allunud tavapärasele ravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile (6-MP) või asatiopriinile (AZA), või juhul, kui sellise ravi suhtes esineb talumatus või meditsiiniline vastunäidustus.

### Haavandiline koliit lastel

Remsima on näidustatud raske aktiivse haavandilise koliidi raviks 6- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel, kes ei ole adekvaatselt allunud konventsionaalsele ravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile (6-MP) või asatiopriinile (AZA), või juhul, kui sellise ravi suhtes esineb talumatus või meditsiiniline vastunäidustus.

### Anküloseeriv spondüliit

Remsima on näidustatud raske, aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole adekvaatselt allunud konventsionaalsele ravile.

### Psoriaatiline artriit

Remsima on näidustatud aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kui haigus ei ole allunud eelnenud DMARD-ravile. Remsima't tuleks manustada

- kombinatsioonis metotreksaadiga
- või ilma sellistel patsientidel, kellel esineb metotreksaadi talumatus või metotreksaat on vastunäidustatud.

Infliksimabi puhul on täheldatud füüsilise funktsiooni paranemist psoriaatilise artriidiga patsientidel ning röntgenoloogiliselt on näidatud perifeersetel liigeskahjustuste progresseerumise aeglustumist haiguse polüartikulaarsete sümmeetriliste alatüüpidega patsientidel (vt lõik 5.1).

### Psoriaas

Remsima on näidustatud keskmise raskusega ja raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on vastunäidustatud teised süsteemsed ravimid, näiteks tsüklosporiin, metotreksaat või psoraleen-ultraviolet-A (PUVA) ravi või kes ei allu nendele ravimitele (vt lõik 5.1).

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Remsima-ravi tohib alustada ning teostada reumatoidartriidi, põletikuliste soolehaiguste, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artriidi või psoriaasi diagnoosimise- ja ravikogemusega spetsialisti järelevalve all. Remsima't tuleb manustada intravenoosselt. Remsima infusioone võivad teostada kvalifitseeritud tervishoiutöötajad, kes on saanud väljaõppe võimalike infusiooniga seotud probleemide osas. Patsientidele, keda ravitakse Remsima'ga, peab andma pakendi infolehe ja hoiatuskaardi.

Remsima-ravi ajal tuleb optimiseerida teiste ravimite kasutamist, sh kortikosteroidid ja immunosupresseeriv ravi.

### Annustamine

*Täiskasvanud (≥ 18 aastat)*

#### Reumatoidartriit

3 mg/kg intravenoosse infusioonina. Kordusinfusioonid 3 mg/kg annuses 2 ja 6 nädalat pärast esimest infusiooni ning edaspidi iga 8 nädala järel.

Remsima't tuleb manustada samaaegselt metotreksaadiga.

Olemasolevad andmed näitavad, et tavaliselt saavutatakse kliiniline ravivastus 12 ravinädala jooksul. Kui patsiendil saavutatud ravivastus on ebaadekvaatne või see puudub pärast nimetatud ajaperioodi, võib kaaluda annuse astmelist suurendamist ligikaudu 1,5 mg/kg kohta kuni maksimumini 7,5 mg/kg kohta iga 8 nädala järel. Alternatiivse võimalusena võib kaaluda annuse 3 mg/kg kohta manustamist iga 4 nädala järel. Kui adekvaatne ravivastus on saavutatud, tuleb patsientide ravi valitud annuse või annuse sagedusega jätkata. Kui esimese 12 ravinädala jooksul või pärast annuse kohandamist ei ole terapeutilist efekti ilmnenud, tuleb sellistel patsientidel ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

#### Crohni tõve mõõdukalt kuni ägedalt aktiivne vorm

5 mg/kg intravenoosse infusioonina, millele järgneb lisainfusioon 5 mg/kg 2 nädalat pärast esimest infusiooni. Kui patsient ei reageeri ravile pärast 2 annust, infliksimabiraviga ei jätkata. Olemasolevad andmed ei toeta edasist ravi infliksimabiga, kui patsiendid ei ole alates esimesest infusioonist 6 nädala jooksul ravile reageerinud.

Ravile reageerivate patsientide jaoks on ravi jätkamiseks erinevad strateegiad:

- Säilitusravi: kordusinfusioon 5 mg/kg annuses 6 nädalat pärast esimest ravimi manustamist ning edaspidi iga 8 nädala järel; või
- Kordusravi: infusioon 5 mg/kg annuses kui haiguse sümptomid taastekivad (vt „kordusravi” allpool ja lõik 4.4).

Kuigi võrdlusandmeid on vähe, näitavad piiratud andmed patsientide kohta, kellel algselt saavutati ravivastus 5 mg/kg annuse manustamise järgselt, kuid hiljem see kadus, et mõnede patsientide puhul võib ravivastus taastuda annuse suurendamisel (vt lõik 5.1). Ravi jätkamist tuleb hoolikalt kaaluda patsientidel, kellel annuse kohandamise järgselt terapeutilist efekti ei ilmne.

#### Crohni tõve fistulitega aktiivne vorm

5 mg/kg intravenoosse infusioonina. Infusiooni korratakse 5 mg/kg annuses 2 ja 6 nädalat pärast esimest ravimi manustamist. Infliksimabi raviga ei jätkata, kui patsient ei ole pärast 3 annust ravile reageerinud.

Kui patsient reageerib ravile, jätkatakse ravi järgmiste alternatiivsete strateegiate kohaselt:

- Säilitusravi: kordusinfusioonid 5 mg/kg annuses iga 8 nädala järel; või
- Kordusravi: infusioon 5 mg/kg annuses kui haiguse sümptomid taastekivad ning seejärel infusioonid 5 mg/kg iga 8 nädala järel (vt „kordusravi” allpool ja lõik 4.4).

Kuigi võrdlusandmeid on vähe, näitavad piiratud andmed patsientide kohta, kellel algselt saavutati ravivastus 5 mg/kg annuse manustamise järgselt, kuid hiljem see kadus, et mõnede patsientide puhul võib ravivastus taastuda annuse suurendamisel (vt lõik 5.1). Ravi jätkamist tuleb hoolikalt kaaluda patsientidel, kellel annuse kohandamise järgselt terapeutilist efekti ei ilmne.

Crohni tõve puhul on haiguse sümptomite taastekke puhune kordusravi kogemus vähene ja ravi jätkamisele alternatiivsete strateegiate kasu/ohtude võrdlusandmed puuduvad.

#### Haavandiline koliit

5 mg/kg intravenoosse infusioonina. Kordusinfusioonid 5 mg/kg annuses 2 ja 6 nädalat pärast esimest infusiooni ning edaspidi iga 8 nädala järel.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 14 ravinädala jooksul, s.o. pärast 3. annust. Kui selle aja jooksul ei ole terapeutilist efekti ilmnenud, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

### Anküloseeriv spondüliit

5 mg/kg intravenoosse infusioonina. Kordusinfusioonid 5 mg/kg annuses 2 ja 6 nädalat pärast esimest infusiooni ning edaspidi iga 6 kuni 8 nädala järel. Kui patsient ei reageeri ravile esimese 6 nädala jooksul (s.o. pärast kahte annust), infliksimabi raviga ei jätkata.

### Psoriaatiline artriit

5 mg/kg intravenoosse infusioonina. Kordusinfusioonid 5 mg/kg annuses 2 ja 6 nädalat pärast esimest infusiooni ning edaspidi iga 8 nädala järel.

### Psoriaas

5 mg/kg manustada intravenoosse infusioonina, seejärel 5 mg/kg lisaannused 2 ja 6 nädalat pärast esimest infusiooni ning iga 8 nädala järel pärast seda. Kui patsient ei reageeri ravile 14 nädala jooksul (ehk pärast 4. annust), infliksimabiravi ei jätkata.

### Crohni tõve ja reumatoidartriidi kordusravi

Kui haigussümptomid korduvad, võib infliksimabi uuesti manustada 16 nädala jooksul pärast viimast annust. Kliinilistes uuringutes on aeg-ajalt esinenud hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioone ning need on ilmnenud vähem kui 1 aastase infliksimabivaba perioodi järel (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kordusravi ohutus ja efektiivsus pärast 16-nädalast infliksimabivaba perioodi ei ole teada. See kehtib nii Crohni tõve kui reumatoidartriidi patsientide puhul.

### Haavandilise koliidi kordusravi

Kordusravi ohutus ja efektiivsus teisiti kui 8-nädalaste intervallidega ei ole tõestatud (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

### Anküloseeriva spondüliidi kordusravi

Kordusravi ohutus ja efektiivsus teisiti kui 6- kuni 8-nädalaste intervallidega ei ole tõestatud (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

### Psoriaatilise artriidi kordusravi

Kordusravi ohutus ja efektiivsus teisiti kui 8-nädalaste intervallidega ei ole tõestatud (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

### Psoriaasi kordusravi

Piiratud kogemused psoriaasi kordusravis üksiku infliksimabi annusega 20 nädalat kestnud pausi järel näitavad, et ravimi tõhusus on vähenenud ning kerge ja keskmise raskusega infusioonireaktsioonide esinemissagedus on ravimi manustamise põhirežiimiga võrreldes suurenenud (vt lõik 5.1).

Piiratud kogemus haiguse ägenemise järgest kordusravist reinduktsiooni režiimiga näitab infusioonireaktsioonide, sh tõsiste infusioonireaktsioonide suuremat esinemissagedust võrreldes 8-nädalase säilitusraviga (vt lõik 4.8).

### Kordusravi erinevatel näidustustel

Säilitusravi katkestamise ning ravi taasalustamise vajaduse korral ei ole soovitatav reinduktsiooni režiimi kasutada (vt lõik 4.8). Sellises situatsioonis tuleb Remsima-ravi taasalustada üksikannusega järgides ülalpool kirjeldatud säilitusannuse soovitusi.

### Eakad (≥ 65-aastased)

Eakatel patsientidel ei ole spetsiifilisi uuringuid Remsima'ga läbi viidud. Kliinilistes uuringutes ei täheldatud suuri vanusega seotud erinevusi kliirensi ja jaotusruumala osas. Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Lisainformatsiooni Remsima kasutamise ohutuse kohta eakatel patsientidel vt lõigud 4.4 ja 4.8.

### Neeru- ja/või maksakahjustus

Remsima't ei ole selles patsientide populatsioonis uuritud. Annustamissoovitusi ei saa anda (vt lõik 5.2).

## *Lapsed*

### *Crohni tõbi (6- kuni 17-aastased)*

5 mg/kg intravenoosse infusioonina, kordusinfusioonid 5 mg/kg annuses 2 ja 6 nädalat pärast esimest infusiooni ning edaspidi iga 8 nädala järel. Olemasolevad andmed ei toeta edasist ravi infliksimabiga neil lastel ja noorukitel, kellel esimese 10 nädala jooksul ravivastust ei saavutata (vt lõik 5.1).

Mõnedel patsientidel on püsiva kliinilise ravivastuse saamiseks vaja infusioone korrata lühema ajavahemiku järel, samas kui teistel võib pikem infusioonide vaheline ajavahemik olla piisav. Patsientidel, kellel on lühendatud annustamiste vahele jäävat ajavahemikku vähem kui 8 nädalale, võib olla suurem risk kõrvaltoimete tekkeks. Hoolikalt tuleb läbi mõelda lühendatud ajavahemikega raviga jätkamine patsientidel, kellel pärast annustamiste vahele jääva ajavahemiku muutmist ei ilmne täiendavat raviga seotud kasu.

Remsima ohutust ja efektiivsust alla 6-aastastel Crohni tõvega lastel ei ole uuritud. Antud hetkel teadaolevad farmakokineetilised andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta alla 6-aastastel lastel ei ole võimalik anda.

### *Haavandiline koliit (6- kuni 17-aastased)*

5 mg/kg intravenoosse infusioonina, kordusinfusioonid 5 mg/kg annuses 2 ja 6 nädalat pärast esimest infusiooni ning edaspidi iga 8 nädala järel. Olemasolevad andmed ei toeta edasist ravi infliksimabiga neil lastel ja noorukitel, kellel esimese 8 nädala jooksul ravivastust ei saavutata (vt lõik 5.1).

Remsima ohutust ja efektiivsust alla 6-aastastel haavandilise koliidiga lastel ei ole uuritud. Antud hetkel teadaolevad farmakokineetilised andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta alla 6-aastastel lastel ei ole võimalik anda.

### *Psoriaas*

Remsima ohutus ja efektiivsus psoriaasi näidustusel lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aastat ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

### *Juveniilne idiopaatiline artriit, psoriaatiline artriit ja anküloseeriv spondüliit*

Remsima ohutus ja efektiivsus juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi näidustusel lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aastat ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

### *Juveniilne reumatoidartriit*

Remsima ohutus ja efektiivsus juveniilse reumatoidartriidi näidustusel lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aastat ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

### *Neeru- ja/või maksa kahjustus*

Remsima't ei ole selles patsientide populatsioonis uuritud. Annustamissoovitusi ei saa anda (vt lõik 5.2).

### *Manustamisviis*

Remsima't tuleb manustada intravenoosselt 2 tunni jooksul. Remsima't saanud patsiente tuleb infusioonijärgselt 1...2 tunni jooksul võimaliku ägeda infusioonireaktsiooni suhtes jälgida. Tagada esmaabivahendite (nagu adrenaliin, antihistamiinid, kortikosteroidid ja kunstlik ventilatsioon) olemasolu. Et vähendada seoses infusiooniga tekkida võivate reaktsioonide riski, võib patsiente eelnevalt ravida antihistamiinikumide, hüdrokortisooni ja/või parasetamooliga ning infusioonikiirust võib vähendada, eriti kui patsientidel on varem esinenud infusioonireaktsioone (vt lõik 4.4).

#### *Lühendatud infusioonid täiskasvanute näidustuste korral*

Hoolikalt valitud täiskasvanud patsientide puhul, kes on hästi talunud vähemalt 3 esimest 2-tunnist Remsima infusiooni (induktsioonifaas) ja kes saavad säilitusravi, võib kaaluda järgnevate infusioonide manustamist mitte vähem kui 1-tunnise perioodi jooksul. Kui lühendatud infusioonide tõttu tekib infusioonireaktsioon, võib kaaluda ravi jätkamise korral edaspidi infusiooniiruse aeglustamist. Lühendatud infusioonide kasutamist annuste > 6 mg/kg puhul ei ole uuritud (vt lõik 4.8).

Ravimpreparaadi kasutusvalmis seadmise ja manustamise juhised vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Patsiendid, kellel on esinenud ülitundlikkus infliksimabi (vt lõik 4.8), muude hiirevalkude või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Tuberkuloos ja teised ägedad infektsioonid, nt sepsis, abstsess ja oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

Möödukas või raske südamepuudulikkus (NYHA klass III/IV) (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks peavad manustatud ravimi kaubamärk ja partii number olema selgelt registreeritud (või märgitud) patsiendi haigusloos.

#### Infusioonireaktsioonid ja ülitundlikkus

Infliksimabi kasutamisel võib tekkida nii äge infusioonireaktsioon, kaasa arvatud anafülaktiline šokk, kui ka hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioon (vt lõik 4.8).

Äge infusioonireaktsioon, kaasa arvatud anafülaktiline reaktsioon, ilmneb mõne sekundi või mõne tunni jooksul alates infusiooni algusest. Ägeda reaktsiooni tekkimisel tuleb infusioon kohe katkestada. Tagada esmaabivahendite (nagu adrenaliin, antihistamiinid, kortikosteroidid ja kunstlik ventilatsioon) olemasolu. Patsientidele võib kerge ja mööduvate reaktsioonide vältimiseks ennetavalt manustada näiteks antihistamiinikume, hüdrokortisooni ja/või parasetamooli.

Võivad tekkida infliksimabivastased antikehad, mis on seotud infusioonireaktsioonide sagenemisega. Vähene osa infusioonireaktsioonidest väljendub ägeda allergilise reaktsioonina. Täheldatud on ka seost infliksimabivastaste antikehade tekke ja ravivastuse kestvuse vähenemise vahel. Samaaegne immunomodulaatorite manustamine vähendas infliksimabivastaste antikehade teket ja vähendas infusioonireaktsioonide sagedust. Patsientidel, kes said episoodilist ravi infliksimabiga, oli samaaegse immunomodulaatoritega ravi toime parem kui säilitusravi patsientidel. Patsientidel, kes katkestavad immunosuppressantide võtmise enne infliksimabravi või ravi ajal, on nende antikehade tekke tõenäosus suurem. Seerumis ei ole infliksimabi antikehad alati määratavad. Tõsiste reaktsioonide ilmnemisel tuleb rakendada sümptomaatilist ravi ja sellisel juhul ei tohi Remsima infusioone edaspidi manustada (vt lõik 4.8).

Kliinilistes uuringutes on täheldatud hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioone. Olemasolevate andmete alusel suureneb risk hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks Remsima-vaba intervalli pikenedes. Patsientidele tuleb soovitada hilist tüüpi kõrvaltoimete ilmnemisel pöörduda koheselt arsti poole (vt lõik 4.8). Kui patsient saab kordusravi pärast pikka ravivaba perioodi, tuleb teda hiliste ülitundlikkusreaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida.

#### Infektsioonid

Enne Remsima-ravi alustamist, selle ajal ning pärast ravi lõppu tuleb patsiente kontrollida infektsioonide, k.a tuberkuloosi suhtes. Kuna infliksimabi eliminatsioon võib kesta kuni 6 kuud, peab patsiendi jälgimine toimuma kogu selle perioodi vältel. Ravi Remsima'ga ei tohi jätkata raske infektsiooni või sepsise ilmnemisel.

Ettevaatlik tuleb olla Remsima määramisel patsientidele, kellel esineb krooniline infektsioon või kellel on anamneesis taastekkinud infektsioonid, sealhulgas samaaegne immunosupressiivne ravi. Patsiente tuleb vastavalt teavitada ning vältida võimalikke infektsiooniriske.

Tuumornekroosifaktor alfa ( $TNF_{\alpha}$ ) toimib põletiku vahendajana ja immunomodulaatorina. Uuringud näitavad, et  $TNF_{\alpha}$  on vajalik rakusisestest infektsioonidest vabanemiseks. Kliiniline kogemus näitab, et mõnedel infliksimabi saanud patsientidel on organismi kaitsereaktsioon infektsioonide vastu nõrgenenud.

Peab tähelepanu juhtima, et  $TNF_{\alpha}$  supressioon võib varjata infektsioonisümptomeid, nt palavikku. Raskete infektsioonide atüüpilise kliinilise pildi ning harva esinevate ja ebatavaliste infektsioonide tüüpilise kliinilise pildi varane äratundmine on õigeaegse diagnoosi ning ravi määramise seisukohalt kriitilise tähtsusega.

$TNF$ -blokaatoreid võtavad patsiendid on palju vastuvõtlikumad tõsiste infektsioonide suhtes. Infliksimabiga ravitud patsientidel on täheldatud tuberkuloosi, bakteriaalseid infektsioone, sh sepsist ning pneumooniat, invasiivseid seen-, viirus- ning teisi oportunistlikke infektsioone. Mõned nendest infektsioonidest on lõppenud surmaga; kõige sagedamini teatatud oportunistlike infektsioonide hulka suremusmääraga > 5% kuuluvad pneumotsüstoos, kandidiaas, listerioos ja aspergilloos. Patsiente, kellel tekib Remsima-ravi ajal uus infektsioon, peab hoolikalt jälgima ja nad peavad läbima täieliku diagnostilise hindamise. Kui patsiendil tekib uus tõsine infektsioon või sepsis, tuleb Remsima manustamine katkestada ja alustada sobivat antimikroobset või seentevastast ravi, kuni infektsioon on saadud kontrolli alla.

#### *Tuberkuloos*

Infliksimabi saanud patsientidel on teatatud aktiivse tuberkuloosi juhtudest. Tähelepanu tuleb pöörata sellele, et enamikul nendest juhtudest oli tuberkuloos ekstrapulmonaalne, väljendudes kas lokaalse või üldise haigusena.

Enne Remsima-ravi alustamist peab kõiki patsiente uurima nii aktiivse kui mitte-aktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes. Tuleb võtta üksikasjalik anamnees, mis peab sisaldama kirjeldust patsiendi tuberkuloosi kulust või varasematest võimalikest tuberkuloosikontaktidest ja eelnevast ja/või hetkel toimuvast immunosupresseerivast ravist. Kõikidele patsientidele tuleb teha vastavad analüüsid – tuberkuliini nahatest ja rindkere röntgen (siia võivad lisanduda kohalikud soovitusel). Nende testide läbiviimine on soovitatav kanda patsiendi hoiatuskaardile. Tuleb silmas pidada, et rasketel haigetel või immuunkomprimeeritud patsientidel võivad tuberkuliini nahatestid anda valenegatiivseid tulemusi.

Kui on diagnoositud aktiivne tuberkuloos, ei tohi Remsima-ravi alustada (vt lõik 4.3).

Latentse tuberkuloosi kahtluse korral tuleb konsulteerida tuberkuloosi ravikogemusega spetsialistiga. Kõikide järgnevalt kirjeldatud juhtude puhul tuleb väga hoolikalt kaaluda Remsima-ravi kasu ja riski vahekorda.

Mitteaktiivse (latentse) tuberkuloosi diagnoosimise korral peab enne Remsima-ravi rakendamist alustama latentse tuberkuloosi raviga (kooskõlas kohalike soovitustega).

Patsientidel, kellel esinevad mitmed olulised tuberkuloosi riskifaktorid, kuid latentse tuberkuloosi test on negatiivne, tuleb enne Remsima-ravi alustamist kaaluda tuberkuloosivastase ravi rakendamist.

Tuberkuloosivastase ravi rakendamist tuleb kaaluda enne Remsima-ravi alustamist ka neil patsientidel, kellel on varasemalt esinenud latentset või aktiivset tuberkuloosi, kuid adekvaatse ravi kohta kinnitus puudub.

Latentse tuberkuloosi ravi ajal ja pärast seda infliksimabiga ravitud patsientidel on teatatud mõnedest aktiivse tuberkuloosi juhtudest.



Kõiki Remsima-ravil olevaid patsiente peab teavitama vajadusest pöörduda arsti poole kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad tuberkuloosile viitavad haigusnähud (nt püsiv köha, kõhnumine/kaalu langus, väike palavik).

#### *Invasiivsed seeninfektsioonid*

Kui Remsima'ga ravitavatel patsientidel tekib tõsine süsteemne haigus, tuleb kahtlustada invasiivse seeninfektsiooni, nagu näiteks aspergilloos, kandidiaas, pneumotsüstoos, histoplasmoos, koktsidiodomükoos või blastomükoos, olemasolu, ning nende patsientide uurimisel tuleb varakult konsulteerida arstiga, kellel on teadmisi invasiivsete seeninfektsioonide diagnoosimisest ja ravist. Invasiivsed seeninfektsioonid võivad esineda organismis pigem laiali levinuna, mitte lokaalse haigusena, ja mõnedel aktiivse infektsiooniga patsientidel võivad antigeeni ja antikeha testid olla negatiivsed. Diagnostilise uuringu käigus tuleb arvesse võtta sobiva empiirilise seeninfektsiooni ravi võimalust ning nii tõsise seeninfektsiooni kui ka seeninfektsiooni ravi riske.

Patsientidel, kes on elanud või reisinud regioonidesse, kus on endemiliselt levinud invasiivsed seeninfektsioonid nagu histoplasmoos, koktsidiodomükoos või blastomükoos, tuleb enne Remsima-ravi alustamist hoolikalt hinnata Remsima-ravi kasu ja riske.

#### *Crohni tõve fistulitega vorm*

Crohni tõve fistulitega vormi põdevatel patsientidel, kellel on ägedad mädased fistulid, ei tohi Remsima-ravi alustada enne kui on välistatud võimalik infektsioon, eriti abtsess (vt lõik 4.3).

#### Hepatiit B (HBV) reaktivatsioon

Patsientidel, kes on kroonilised B-hepatiidi viirus kandjad, on ilmnenud TNF-antagonisti ning sh infliksimabi manustamise järgselt hepatiit B reaktivatsioon. Mõned juhud on lõppenud fataalselt.

Enne ravi alustamist Remsima'ga tuleb patsiente kontrollida HBV infektsiooni suhtes. HBV positiivsete patsientide osas on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi kogemust omava arstiga. HBV viiruskandjaid, kes vajavad Remsima-ravi, tuleb hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni tunnuste ja sümptomite suhtes ravi ajal ning mitu kuud pärast ravi lõppu. Puuduvad piisavad andmed ravi kohta, mis hoiaks ära HBV reaktivatsiooni patsientidel, kes on HBV viiruskandjad ning saavad antiviraalset ravi koos TNF-antagonistliku raviga. Patsientidel, kellel ilmneb HBV reaktivatsioon, tuleb Remsima-ravi katkestada ning alustada tõhusat antiviraalset ravi koos sobiliku toetava raviga.

#### Hepatobiliaarsed kõrvaltoimed

Infliksimabi turustamise käigus on täheldatud kollatõbe ning mitte-infektsioosset hepatiiti, mõnedel juhtudel autoimmuunse hepatiidi tunnustega. Maksapuudulikkus on üksikjuhtudel viinud maksa transplantatsioonini või lõppenud surmaga. Patsiente, kellel esineb maksa düsfunktsioonile viitavaid sümptomeid, tuleb maksakahjustuse väljaselgitamiseks uurida. Juhul, kui ilmneb kollatõbi ja/või ALAT tõuseb  $\geq 5$  korda üle normi ülemise piiri, tuleb Remsima-ravi katkestada ning uurida põhjalikult kõrvalekalde tekke põhjusi.

#### TNF-alfa inhibiitori ja anakinra samaaegne manustamine

Kliinilistes uuringutes on anakinra ja TNF $_{\alpha}$  inhibiitori etanertsepti samaaegsel manustamisel esinenud raskeid infektsioone ja neutropeeniat, kusjuures kliinilist kasu võrreldes etanertseptiga üksi ei täheldatud. Etanertsepti ja anakinra kombinatsioonraviga esinenud kõrvaltoimete olemus viitab võimalusele, et samasugune toksilisus võib ilmned ka anakinra ja teiste TNF $_{\alpha}$  inhibiitorite kombineerimisel. Seetõttu ei ole Remsima ja anakinra kombineerimine soovitatav.

#### TNF-alfa inhibiitori ja abatsepti samaaegne manustamine

Kliinilistes uuringutes oli TNF-antagonistide ja abatsepti samaaegne manustamine seotud infektsioonide, sh tõsiste infektsioonide suurenenud riskiga, võrreldes TNF-antagonistide kasutamisel üksi, ilma suurenenud kliinilise kasuta. Remsima ja abatsepti kombineerimine ei ole soovitatav.

### Samaaegne manustamine koos teiste bioloogiliste preparaatidega

Infliksimabi samaaegse kasutamise kohta koos teiste bioloogiliste preparaatidega, mida kasutatakse samade seisundite raviks kui infliksimabigi, on ebapiisavalt teavet. Infliksimabi samaaegset kasutamist koos nende bioloogiliste preparaatidega ei soovitata võimaliku infektsiooni suurenenud tekkeriski ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete tõttu.

### Bioloogiliste DMARD-ide vahetamine

Üleminekul ühelt bioloogiliselt ravimilt teisele tuleb olla hoolikas ja jätkata patsientide jälgimist, sest kattuv bioloogiline aktiivsus võib veelgi suurendada kõrvaltoimete, sh infektsioonide riski.

### Elusad vaktsiinid/terapeutilised nakkusetekitajad

Andmeid on piiratud elus vaktsiiniga vaktsineerimise reaktsiooni või elus vaktsiinidega sekundaarselt ülekantud infektsioonide kohta anti-TNF ravi saavatel patsientidel. Elusvaktsiinide kasutamine võib põhjustada kliinilisi infektsioone, sh levivaid infektsioone. Elusvaktsiinide manustamine Remsima'i kasutamise ajal ei ole soovitatav.

Imikutel, kes üsasiseselt on infliksimabiga kokku puutunud, on sünnijärgse BCG-vaktsiini manustamise järgselt esinenud Bacillus Calmette-Guérini (BCG) dissemineerunud infektsioonist tingitud surmajuhtumeid. Imikutele, kes üsasiseselt on infliksimabiga kokku puutunud, on enne elusvaktsiinide manustamist soovitatav oodata vähemalt kuus kuud (vt lõik 4.6).

Terapeutiliste nakkusetekitajate, nagu nõrgestatud elusbakterite, muud kasutusotstarbed (nt BCG põiesisene instillatsioon vähi raviks) võivad põhjustada kliinilisi infektsioone, sh levivaid infektsioone. Soovitatav on terapeutilisi nakkusetekitajaid samaaegselt Remsima'ga mitte manustada.

### Autoimmuunsusprotsessid

TNF $\alpha$  toime vähenemine anti-TNF-ravi tõttu võib põhjustada autoimmuunsusprotsesside käivitumise. Kui patsiendil tekib Remsima-ravi tagajärjel luupusesarnane sündroom ja kaheaheelalise DNA antikehade test on positiivne, tuleb edasine Remsima-ravi katkestada (vt lõik 4.8).

### Neuroloogilised kõrvaltoimed

TNF-blokaatorite, sh infliksimabi, kasutamist on seostatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste, sh *sclerosis multiplex*'i ning perifeersete demüeliniseerivate haiguste, sealhulgas Guillain-Barré sündroomi kliiniliste sümptomite tekke või halvenemise ja/või röntgenoloogilise leiu halvenemisega. Anti-TNF ravi võimalikku kasu ja kahju on soovitatav hoolikalt hinnata Remsima-ravi määramisel patsientidele, kellel on varem esinenud või hiljuti ilmnunud kesknärvisüsteemi demüeliniseeruv haigus. Selliste haiguste ilmnemisel tuleb kaaluda Remsima-ravi katkestamist.

### Maliigsused ja lümfoproliferatiivsed haigused

Kõigi TNF-blokeerivate ainete kliiniliste uuringute kontrollimisel leiti, et TNF-blokaatorit saanud patsientidel esines sagedamini maliigsusi ning sealhulgas lümfoomi juhtumeid kui kontrollrühma patsientidel. Infliksimabiga kõikidel heakskiidetud näidustustel läbiviidud kliiniliste uuringute käigus oli lümfoomi esinemissagedus infliksimabravi saanud patsientide seas küll kõrgem kui üldpopulatsioonis, kuid lümfoomi esines siiski harva. TNF-i antagonistidega ravitud patsientidel on turustamise käigus teatatud leukeemia juhtudest. Pikaajalise, väga aktiivse põletikulise haigusega reumatoidartriidi patsientidel on haigusest tingituna suurenenud oht lümfoomi ja leukeemia tekkeks, mis raskendab võimaliku riski hindamist.

Eksperimentaalses kliinilises uuringus täheldati infliksimabi kasutamisel keskmise raskusega või raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel pahaloomuliste kasvajate sagedasemat

esinemist infliksimabravi saanud patsientidel võrreldes kontrollpatsientidega. Kõik uuritud patsiendid olid kroonilised suitsetajad. Ettevaatusega tuleb ravi määrata patsientidele, kellel esineb kroonilise suitsetamise tõttu suurem pahaloomuliste kasvujate tekkerisk.

Praeguste teadmiste kohaselt ei saa TNF-blokaatoriga ravi saavatel patsientidel lümfoomi või teiste pahaloomuliste kasvujate tekke ohtu välistada (vt lõik 4.8). Ettevaatlik tuleb olla juhul, kui kaalutakse TNF-blokeerivat ravi patsientidel, kellel on anamneesis maliigsus või kui kaalutakse jätkuravi patsientidel, kellel on väljakujunenud maliigsus.

Samuti tuleb ettevaatlik olla nende psoriaasiga patsientide ravimisel, kellel on anamneesis pikaajaline immuunsupressioon- või PUVA-ravi.

TNF-i blokeerivate ravimitega, sh infliksimabiga (ravi alustamine  $\leq$  18-aastastel) ravitud laste, noorukite ja noorte täiskasvanute (kuni 22-aastaste) hulgas on turustamisjärgselt teatatud pahaloomulistest kasvujatest, milledest mõned on lõppenud surmaga. Ligikaudu pooled neist olid lümfoomid. Teistel juhtudel oli tegu erinevate pahaloomuliste kasvujatega ja sealhulgas harva esinevad immunosupressiooniga seotud pahaloomulised kasvujad. Ei saa välistada pahaloomuliste kasvujate tekkimise riski TNF-i blokaatoritega ravitud patsientidel.

Turustamisjärgselt on teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi (HSTCL – *hepatosplenic T-cell lymphoma*) juhtudest patsientidel, kes on saanud ravi TNF-blokaatoritega, sh infliksimabiga. See harvaesinev T-rakulise lümfoomi vorm on väga agressiivse kuluga ning üldjuhul fataalne. Peaaegu kõiki patsiente oli ravitud AZA või 6-MP-ga samal ajal või vahetult enne ravi TNF-blokaatoriga. Enamik infliksimabi juhtudest on esinenud Crohni tõvega või haavandilise koliidiga patsientidel ja enamikust neist teatati noorukitel või noortel meessoost täiskasvanutel. Potentsiaalset riski AZA või 6-MP ja infliksimabi kombinatsiooniga tuleb hoolikalt kaaluda. Remsima-ravi saavatel patsientidel ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi tekkeriski (vt lõik 4.8).

Tuumorinekroosifaktori inhibiitoriga, sh infliksimabiga ravi saanud patsientidel on teatatud melanoomist ja Merkeli raku kartsinoomist (vt lõik 4.8). Perioodiline naha ülevaatus on soovitatav, eriti nahakasvaja riskiteguritega patsientidel.

Rootsi riiklikust tervishoiuregistrist saadud andmete põhjal tehtud populatsiooni retrospektiivse kohortuuringu käigus täheldati emakakaelavähi esinemise suurenemist reumatoidartriidiga naistel, kes said infliksimabi, võrreldes üldpopulatsiooniga või naistega, kes bioloogilist ravi saanud ei olnud; arvestusse kuulusid ka üle 60-aastased. Remsima'i saanud naistel peab regulaarne skriining jätkuma, sh neil, kelle vanus on üle 60 aasta.

Kõiki haavandilise koliidiga patsiente, kellel esineb suurenenud risk düsplaasiate või käärsoole kartsinoomi arenguks (näiteks patsiendid, kellel esineb pikaajaline haavandiline koliit või primaarne skleroseeruv kolangiit), või kellel on varem esinenud düsplaasia või käärsoole kartsinoom, tuleb enne ravi alustamist ning kogu haiguse vältel regulaarsete intervallidega testida düsplaasia arengu suhtes. Siia hulka kuuluvad kolonoskoopia ning biopsiad kooskõlas kohalike soovitustega. Olemasolevate andmete alusel ei ole teada, kas infliksimab ravi mõjutab düsplaasia või käärsoole vähi tekkeriski (vt lõik 4.8).

Kuna võimalik suurenenud risk vähi arenguks esmaselt diagnoositud düsplaasiaga patsientidel, kes saavad infliksimabravi, ei ole kindlaks tehtud, tuleb riski-kasu vahekorda iga patsiendi puhul hoolikalt hinnata ning vajadusel kaaluda ravi katkestamist.

### Südamepuudulikkus

Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientidel peab Remsima't kasutama ettevaatlikult. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja südamepuudulikkuse uute sümptomite ilmnemisel või seisundi halvenemisel Remsima-ravi katkestada (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

## Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-i blokaatoreid, kaasa arvatud infliksimabi saavatel patsientidel on turustamise käigus teatatud pantsütopeeniast, leukopeeniast, neutropeeniast ja trombotsütopeeniast. Kõigile patsientidele peab soovitama, et nad otsiksid vältimatut meditsiinilist abi, kui neil kujunevad vere düskraasiale viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, verejooksud, kahvatus). Patsientidel, kellel on tuvastatud olulised hematoloogilised kõrvalekalded, tuleb kaaluda Remsima-ravi katkestamist.

## Muud hoiatused

Vähe on teada infliksimabravi ohutusest patsientidel, kellel on teostatud kirurgilisi operatsioone, sh artroplastikat. Kui kavandatakse kirurgilist operatsiooni, peab arvestama infliksimabi pika poolväärtusajaga. Patsienti, kes vajab Remsima tarvitamise ajal operatsiooni, peab jälgima infektsioonide suhtes ja rakendama ettevaatusabinõusid.

Crohni tõve ravile mitte-allumine võib viidata tugevate fibrootiliste soolestriktuuride olemasolule, mis võivad vajada kirurgilist ravi. Puuduvad tõendid, mis viitaksid, et infliksimab põhjustaks fibrootiliste soolestriktuuride teket või raskendaks nende olukorda.

## Eirirühmad

### Eakad ( $\geq 65$ -aastased)

Tõsiste infektsioonide esinemissagedus infliksimabravi saavatel 65-aastastel ning vanematel patsientidel oli suurem kui alla 65-aastastel patsientidel. Mõned neist infektsioonidest lõppesid surmaga. Eakate ravimisel tuleb erilist tähelepanu pöörata infektsioonide tekkimise riskile (vt lõik 4.8).

### Lapsed

#### *Infektsioonid*

Kliinilistes uuringutes on infektsioonide esinemist täheldatud lastel rohkem kui täiskasvanutel (vt lõik 4.8).

#### *Vaktsineerimised*

Lastel soovitatakse enne Remsima-ravi alustamist teha võimaluse korral ära kõik vaktsineerimised vastavalt kehtivatele vaktsineerimisjuhiste.

#### *Maliigsused ja lümfoproliferatiivsed haigused*

TNF-i blokeerivate ravimitega (ravi alustamine  $\leq 18$ -aastastel) ravitud laste, noorukite ja noorte täiskasvanute (kuni 22-aastaste) hulgas on olnud teateid (sh infliksimabi turustamise käigus kogutud teated) pahaloomulistest kasvajatest, milledest mõned on lõppenud surmaga. Ligikaudu pooled neist olid lümfoomid. Teistel juhtudel oli tegu erinevate pahaloomuliste kasvajatega ja sealhulgas harva esinevad immunosupressiooniga seotud pahaloomulised kasvajad. Ei saa välistada pahaloomuliste kasvajate tekkimise riski TNF-i blokaatoritega ravitud lastel ja noorukitel.

Turustamisjärgselt on teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi juhtudest patsientidel, kes on saanud ravi TNF-blokaatoritega, sh infliksimabiga. See harvaesinev T-rakulise lümfoomi vorm on väga agressiivse kuluga ning üldjuhul fataalne. Peaaegu kõiki patsiente oli ravitud AZA või 6-MP-ga samal ajal või vahetult enne ravi TNF-blokaatoriga. Enamik infliksimabi juhtudest on esinenud Crohni tõvega või haavandilise koliidiga patsientidel ja enamikust neist teatati noorukitel või noortel meessoost täiskasvanutel. Potentsiaalset riski AZA või 6-MP ja infliksimabi kombinatsiooniga tuleb hoolikalt kaaluda. Remsima-ravi saavatel patsientidel ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi tekkeriski (vt lõik 4.8).

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja Crohni tõve patsientide puhul on viiteid, et samaaegne metotreksaadi ja teiste immunomodulaatorite kasutamine vähendab infliksimabivastaste antikehade moodustumist ja suurendab infliksimabi plasmakontsentratsiooni. Kasutatud infliksimabi ja infliksimabivastaste antikehade seerumi analüüsi meetodite puuduste tõttu on tulemused siiski ebaselged.

Kortikosteroidid nähtavasti infliksimabi farmakokineetikat kliinilist tähendust omavas suuruses ei mõjuta.

Remsima kombineerimine teiste bioloogiliste preparaatidega (sh anakinra ja abataseptiga), mida kasutatakse samade seisundite ravimiseks kui Remsima't, ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Soovitatav on elus vaktsiine samaaegselt Remsima'ga mitte manustada. Lisaks on soovitatav, et imikutele, kes üsasiseselt infliksimabiga kokku puutusid, ei manustataks vähemalt 6 kuud pärast sündi elusvaktsiine (vt lõik 4.4).

Soovitatav on terapeutilisi nakkusetekitajaid samaaegselt Remsima'ga mitte manustada (vt lõik 4.4).

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasestuda võivad naised

Fertiilses eas naised peavad kaaluma adekvaatse rasestumisvastase vahendi kasutamist rasestumise vältimiseks ja jätkama selle kasutamist vähemalt 6 kuud pärast viimast Remsima-ravi.

### Rasedus

Mõõdukas arv prospektiivselt jälgitud rasedusi, mille ajal kasutati infliksimabi ja mis lõppesid kinnitatud andmetel elussünniga, sh ligikaudu 1100 rasedust, kus infliksimabi kasutati raseduse esimese trimestri jooksul, ei näita vastsündinutel väärengute esinemissageduse suurenemist.

Põhja-Euroopa jälgimisuuringu andmetel täheldati suurenenud riski (OR; 95% CI; p-väärtus) järgmiste probleemide puhul: keiserlõige (1,50; 1,14...1,96; p = 0,0032), enneaegne sünnitus (1,48; 1,05...2,09; p = 0,024), gestatsioonivanuse kohta liiga väike kehamass (*small for gestational age*, SGA) (2,79; 1,54...5,04; p = 0,0007) ja madal sünnikaal (2,03; 1,41...2,94; p = 0,0002) naistel, kes kasutasid raseduse ajal infliksimabi (kas koos immunomoduleerivate ravimite/kortikosteroididega või ilma, 270 rasedust) võrreldes naistega, kes kasutasid ainult immunomoduleerivaid ravimeid ja/või kortikosteroide (6460 rasedust). Nende tulemuste puhul jääb ebaselgeks, millist võimalikku mõju avaldasid infliksimabi ekspositsioon ja/või olemasoleva haiguse raskus.

TNF $\alpha$  inhibeerimise tõttu võib raseduse ajal manustatud infliksimab mõjutada vastsündinu normaalset immuunvastust. Hiirtel läbi viidud vastavates toksilisuse uuringutes, kus kasutati analoogilist TNF $\alpha$  funktsionaalset aktiivsust selektiivselt inhibeerivat antikeha, ei leidunud tõendeid emale toksilise toime, embrüotoksilisuse või teratogeensuse kohta (vt lõik 5.3).

Olemasolev kliiniline kogemus on piiratud. Infliksimabi tohib raseduse ajal kasutada üksnes juhul kui see on selgelt vajalik.

Infliksimab läbib platsenta ja on olnud tuvastatav imikute vereseerumis kuni 6 kuu jooksul pärast sündi. Pärast kokkupuudet infliksimabiga üsasiseselt võib imiku infektsioonirisk olla suurem, sh on suurem ka risk raskete dissemineerunud ja fataalse lõpuga infektsioonide tekkeks. Üsasiseselt infliksimabiga kokku puutunud imikutele ei ole elusvaktsiinide (nt BCG-vaktsiin) manustamine

soovitav vähemalt 6 kuud pärast sündi (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Teatatud on ka agranulotsütoosi juhtudest (vt lõik 4.8).

### Imetamine

Ei ole teada, kas infliksimab eritub rinnapiima või imendub pärast manustamist süsteemselt. Kuna inimese immuunglobuliinid erituvad rinnapiima, ei tohi vähemalt 6 kuud pärast Remsima-ravi imikut rinnaga toita.

### Fertiilsus

Prekliinilised andmed ei ole piisavad, et teha järeldusi infliksimabi toimete üle fertiilsusele ja üldisele reproduktiivsele funktsioonile (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Remsima'l võib olla kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Remsima kasutamise ajal võib esineda pearinglus (vt lõik 4.8).

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofili kokkuvõte

Ülemiste hingamisteede infektsioon oli kõige sagedasem kõrvaltoime, mida täheldati kliinilistes uuringutes ja mis esines 25,3%-l infliksimabi saanud patsientidest, võrreldes 16,5%--ga kontrollrühma patsientidest. Kõige tõsisemad TNF-blokaatorite kasutamisega seotud kõrvaltoimed, millest on teatatud infliksimabi kasutamisel, on muuhulgas järgmised: hepatiit B viiruse (HBV) reaktivatsioon, kongestiivne südamepuudulikkus (CHF), tõsised infektsioonid (sh sepsis, oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos), seerumtõbi (hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid), hematoloogilised reaktsioonid, süsteemne erütematoosne luupus/luupusetaoline sündroom, demüeliniseerivad häired, hepatobiliaarsed kõrvaltoimed, lümfoom, hepatospleeniline T-rakuline lümfoom, leukeemia, Merkeli raku kartsinoom, melanoom, vähk lapsel, sarkoidoos/sarkoiditaoline reaktsioon, soole või perianaalne abstsess (Crohni tõve puhul) ja tõsised infusioonireaktsioonid (vt lõik 4.4).

### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed, mis põhinevad nii kliiniliste uuringute andmetel kui ka kõrvaltoimed, mis on esinenud turustamise käigus ning millest mõned on lõppenud surmaga. Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt organsüsteemi klassidele ja esinemissagedusele järgmiste kategooriate alusel: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $> 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 1**

### **Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed**

<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
Väga sage:	Viirusinfektsioon (nt gripp, herpesviiruse infektsioon).
Sage:	Bakteriaalsed infektsioonid (nt sepsis, tselluliit, abstsess).
Aeg-ajalt:	Tuberkuloos, seeninfektsioonid (nt kandidoos).
Harv:	Meningiit, oportunistlikud infektsioonid (nagu invasiivsed seeninfektsioonid [pneumotsüstoos, histoplasmoos, aspergilloos, koktsidioidmükooos, krüptokokkoos, blastomükooos], bakteriaalsed infektsioonid [atüüpiline mükobakteriaalne listerioos, salmonelloos] ja viirusinfektsioonid [tsütomegaloviirus]), parasiitinfektsioonid, hepatiit B reaktivatsioon.

Teadmata:	vaktsiiniga seotud läbimurdeinfektsioon (pärast üsasisesest kokkupuudet infliksimabiga).*
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</i>	
Harv:	Lümfoom, mitte-Hodgkini tüüpi lümfoom, Hodgkini tõbi, leukeemia, melanoom, emakakaelavähk.
Teadmata:	Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (peamiselt noorukitel ja noortel täisealistel, kellel on Crohni tõbi ja haavandiline koliit), Merkeli raku kartsinoom.
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Sage:	Neutropeenia, leukopeenia, aneemia, lümfadenopaatia.
Aeg-ajalt:	Trombotsütopeenia, lümfopeenia, lümfotsütoos.
Harv:	Agranulotsütoos (sh üsasiseselt infliksimabiga kokku puutunud imikud), trombootiline trombotsütopeeniline purpura, pantsütopeenia, hemolüütiline aneemia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur.
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Sage:	Allergiline respiratoorne sümptom.
Aeg-ajalt:	Anafülaktiline reaktsioon, luupusetaoline sündroom, seerumtõbi või seerumtõvele sarnanev reaktsioon.
Harv:	Anafülaktiline šokk, vaskuliit, sarkoidile sarnanev reaktsioon.
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Sage:	Depressioon, unetus.
Aeg-ajalt:	Amneesia, ärrituvus, segasusseisund, unisus, närvilisus.
Harv:	Apaatia.
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Väga sage:	Peavalu.
Sage:	Pearinglus, peapööritus, hüpesteesia, paresteesia.
Aeg-ajalt:	Krambid, neuropaatia.
Harv:	Pöörduv müeliit, kesknärvisüsteemi demüeliniseerivad häired ( <i>sclerosis multiplex</i> 'i sarnane haigus ja optiline neuuriit), perifeersed demüeliniseerivad häired (nagu Guillain-Barré sündroom, krooniline inflammatoorne demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia).
<i>Silma kahjustused</i>	
Sage:	Konjunktiviit.
Aeg-ajalt:	Keratiit, periorbitaalne turse, odraiva.
Harv:	Endoofalmiit.
Teadmata:	Lühiajaline nägemise kaotus, mis tekib infusiooni ajal või 2 tunni jooksul pärast seda.
<i>Südame häired</i>	
Sage:	Tahhükardia, palpitatsioon.
Aeg-ajalt:	Südamepuudulikkus (uus hoog või ägenemine), arütmia, süngoop, bradükardia.
Harv:	Tsüanoos, perikardiaalne efusioon.
Teadmata:	Müokardi isheemia/müokardi infarkt.
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Sage:	Hüpotensioon, hüpertensioon, ekhümoos, kuumahood, nahaõhetus.
Aeg-ajalt:	Perifeerne isheemia, tromboflebiit, hematoom.
Harv:	Vereringe häired, petehhiad, vasospasm.
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Väga sage:	Ülemiste hingamisteede infektsioon, sinusiit.
Sage:	Alumiste hingamisteede infektsioon (nt bronhiit, pneumoonia), düspnoe, epistaksis.
Aeg-ajalt:	Kopsuturse, bronhospasm, pleuriit, pleura efusioon.
Harv:	Interstitsiaalne kopsuhaigus (sh kiirelt progresseeruv haigus, kopsufibroos ja pneumoniit).

<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage:	Kõhuvalu, iiveldus.
Sage:	Gastrointestinaalne verejooks, kõhulahtisus, düspepsia, gastroösofageaalne refluks, kõhukinnisus.
Aeg-ajalt:	Intestinaalne perforatsioon, intestinaalne stenoos, divertikuliit, pankreatiit, heiliit.
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Sage:	Maksafunktsiooni häired, transaminaaside taseme tõus.
Aeg-ajalt:	Hepatiit, maksarakkude kahjustus, sapipõiepõletik.
Harv:	Autoimmuunne hepatiit, kollatõbi.
Teadmata:	Maksapuudulikkus.
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Sage:	Psoriaasi uus hoog või halvenemine, sealhulgas mädavilliline psoriaas (peamiselt pihud ja tallad), urtikaaria, lööve, sügelus, hüperhidroos, nahakuivus, fungaaldermatiit, ekseem, alopeetsia.
Aeg-ajalt:	Bulloosne lööve, onühhomükoos, seborröa, roosatähntõbi, naha papilloomid, hüperkeratoos, naha pigmentatsiooni muutused.
Harv:	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, furunkuloos.
Teadmata:	Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine.
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
Sage:	Artralgia, müalgia, seljavalu.
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Sage:	Kuseteede infektsioon.
Aeg-ajalt:	Püelonefriit.
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
Aeg-ajalt:	Vaginiit.
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Väga sage:	Infusioonireaktsioon, valu.
Sage:	Valu rinnus, väsimus, palavik, süstekoha reaktsioon, külmavärinad, turse.
Aeg-ajalt:	Paranemise aeglustumine.
Harv:	Granulomatoosne kahjustus.
<i>Uuringud</i>	
Aeg-ajalt:	Positiivsed autoantikehad.
Harv:	Komplemendi funktsioonihäire.

\* sh veiste tuberkuloos (dissemineerunud BCG-infektsioon), vt lõik 4.4

### Infusioonireaktsioonid

Kliinilistes uuringutes defineeriti infusioonireaktsioon kui ükskõik milline kõrvaltoime, mis tekkis kas infusiooni ajal või 1 tunni jooksul pärast seda. III faasi kliinilistes uuringutes tekkis infusioonireaktsioon 18% infliksimabi ja 5% platseeboga ravitud patsientidel. Kokkuvõtvalt – infliksimabi monoterapiat saanutest koges infusioonireaktsiooni suurem osa patsientidest võrreldes infliksimabi koos immunomodulaatoritega saanud patsientidega. Infusioonireaktsioonide tõttu katkestas ravi ligikaudu 3% patsiente ja kõik patsiendid paranesid kas raviga või ilma. Infliksimabi saanud patsientidest, kellel tekkis induktsiooniperioodil (kuni 6. nädalani) infusioonireaktsioon, esines 27%-l infusioonireaktsioon säilitusravi ajal (7. kuni 54. nädalal). Patsientidest, kellel ei tekkinud induktsiooniperioodil infusioonireaktsiooni, tekkis 9%-l infusioonireaktsioon säilitusravi ajal.

Kliinilises uuringus reumatoidartriidiga patsientidel (ASPIRE) tuli esimesed 3 infusiooni manustada 2-tunniste perioodide kaupa. Patsientide puhul, kellel ei tekkinud tõsist infusioonireaktsiooni, võis järgnevate infusioonide kestust lühendada mitte vähem kui 40-minutilisele perioodile. Selles uuringus sai kuuskümmend kuus protsenti patsientidest (686 patsienti 1040-st) vähemalt ühe lühendatud 90-minutilise või lühema infusiooni ja 44% patsientidest (454 patsienti 1040-st) sai vähemalt ühe lühendatud 60-minutilise või lühema infusiooni. Infliksimabravi saanud patsientidel, kes said vähemalt



ühe lühendatud infusiooni, ilmnemise infusiooniga seotud reaktsioone 15%-l patsientidest ning tõsisemaid infusioonireaktsioone esines 0,4%-l patsientidest.

Kliinilises uuringus Crohni tõvega patsientidel (SONIC) esines infusioonireaktsioone 16,6% (27/163) infliksimabi monoterapiaga saanud patsientidest, 5% (9/179) infliksimabi kombinatsioonis AZA-ga saanud patsientidest ja 5,6% (9/161) AZA-t monoterapiaga saanud patsientidest. Üks raske infusioonireaktsioon (< 1%) esines infliksimabi monoterapiaga saanud patsiendil.

Ravimi turustamisperioodi kogemuste põhjal on infliksimabi manustamisega seostatud anafülaksia sarnaste reaktsioonide, sh larüngaalse/farüngaalse turse ja ägeda bronhospasmi ning krampide teket (vt lõik 4.4). On teatatud lühiajalisest nägemise kaotusest, mis tekib infliksimabi infusiooni ajal või kahe tunni jooksul pärast seda. Samuti on teatatud müokardi isheemia/infarkti ja arütmia (mõnikord surmaga lõppenud) juhtudest, mõnel juhul tugevas ajalises seoses infliksimabi infusiooniga.

### Infliksimabi korduva manustamise järgsed infusioonireaktsioonid

Kliiniline uuring mõõduka kuni raske psoriaasiga patsientidel oli disainitud, et hinnata pikaajalise säilitusravi efektiivsust ja ohutust võrreldes infliksimabi induktsiooni režiimi (nelja infusiooni maksimum 0., 2., 6. ja 14. nädalal) kordusraviga haiguse ägenemise järgselt. Patsiendid ei saanud samaaegset immunosupresseerivat ravi. Kordusravi rühmas esines 4%-l (8/219) patsientidest tõsine infusioonireaktsioon võrreldes < 1%-ga (1/222) säilitusravi rühmas. Enamus tõsisemaid infusioonireaktsioone tekkisid teise infusiooni ajal 2. nädalal. Intervall viimase säilitusannuse ja esimese reinduktsiooni annuse vahel oli 35...231 päeva. Sümptomite hulka kuulusid (aga nendega ei piirdunud) düspnoe, urtikaaria, näoturset ja hüpotensioon. Kõikidel juhtudel oli infliksimabiravi katkestatud ja/või alustatud teist ravi koos nähtude ja sümptomite täieliku kõrvaldamisega.

### Hilist tüüpi ülitundlikkus

Kliinilistes uuringutes on hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioone esinenud aeg-ajalt ning need on juhtunud alla 1-aastase infliksimabivaba intervalli järgselt. Psoriaasiuuringutes esines ravi algfaasis hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioone. Sümptomid olid müalgia ja/või artralgia koos palaviku ja/või lööbega, mõnedel patsientidel esines ka sügelust, näo-, käte- või huulte turset, neelamishäireid, urtikaariat, kurguvalu ja peavalu.

Kliinilised andmed hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide tekke kohta enam kui 1-aastase infliksimabivaba intervalli järgselt on piiratud, kuid olemasolevate andmete alusel suureneb risk hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks infliksimabivaba intervalli pikenedes (vt lõik 4.4).

Seerumtõve-sarnaste reaktsioonide esinemine Crohni tõve patsientidel korduvate infusioonidega 1-aastases kliinilises uuringus (ACCENT I uuring) oli 2,4%.

### Immunogeensus

Infliksimabivastaste antikehadega patsientidel oli infusioonireaktsioonide teke ligikaudu 2...3 korda tõenäolisem. Samaaegne immunosupressantide kasutamine vähendas infusioonireaktsioonide sagedust. Kliinilistes uuringutes nii ühe- kui mitmekordsete infliksimabi annustega vahemikus 1...20 mg/kg, määrati infliksimabivastased antikehad 14%-l immunosupressiivset ravi saaval patsiendil, ja 24%-l patsiendil, kes ei saanud immunosupressiivset ravi. Soovitavat kordusravi koos metotreksaadiga saavatel reumatoidartriidi patsientidel tekkisid infliksimabivastased antikehad 8%-l patsientidest. Psoriaatilise artriidi patsientidel, kellele manustati annusena 5 mg/kg koos ja ilma metotreksaadita, ilmnemise antikehad keskmiselt 15%-l patsientidest (antikehad ilmnemise 4%-l patsientidest, kes said lisaks metotreksaati ja 26%-l patsientidest, kes metotreksaati ei saanud). Säilitusravi saanud Crohni tõve patsientidel tekkisid infliksimabivastased antikehad 3,3% immunosupressante saanud patsientidest ja 13,3% immunosupressante mitte saanud patsientidest. Antikehasid esines 2...3 korda sagedamini episoodiliselt ravitud patsientidel. Määramismeetodite piiratuse tõttu ei välista negatiivne vastus infliksimabivastaste antikehade olemasolu. Mõnedel kõrge infliksimabivastaste antikehade tiitriga patsientidel on näidatud ravimi toime nõrgenemist. 28%-l infliksimabiga säilitusrežiimil

ravitud psoriaasiga patsiendil tekkisid teiste immunomodulaatorite samaaegsel mittekasutamisel infliksimabi vastased antikehad (vt lõik 4.4: „Infusioonireaktsioonid ja ülitundlikkus”).

### Infektsioonid

Patsientidel, kes on saanud infliksimabi, on täheldatud tuberkuloosi, bakteriaalsete infektsioonide, sh sepsise ja pneumoonia, invasiivsete seen-, viirus- ning teiste oportunistlike infektsioonide esinemist. Mõned nendest infektsioonidest on lõppenud surmaga; kõige sagedamini teatatud oportunistlike infektsioonide hulka suremusmääraga > 5% kuuluvad pneumotsüstoos, kandidiaas, listerioos ja aspergilloos (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes esines infektsioone 36% infliksimab ravi saanud patsientidest, võrreldes 25% platseeborühma patsientidega.

Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes oli tõsiste infektsioonide, sh pneumoonia, esinemissagedus kõrgem infliksimab + metotrekstaat ravi saanud patsientide rühmas võrreldes ainult metotrekstaati saanud patsientidega ning seda eriti 6 mg/kg või kõrgemate annuste korral (vt lõik 4.4).

Turustamisjärgsetes raportites on infektsioonid ühed kõige tavalisemad tõsised kõrvaltoimed. Mõnel juhul on need lõppenud surmaga. Teadaolevatest surmajuhtumitest on ligikaudu 50% seotud infektsioonidega. On esinenud ka surmaga lõppenud tuberkuloosi juhtumeid, sealhulgas miliaarset tuberkuloosi ja ekstrapulmonaarse lokatsiooniga tuberkuloosi (vt lõik 4.4).

### Pahaloomulised kasvaja ja lümfo proliferatiivsed haigused

Infliksimabi kliinilistes uuringutes, milles sai ravi 5780 patsienti ja mis kokkuvõtvalt esindab 5494 patsiendiaastat, on esinenud 5 lümfoomi ja 26 mitte-lümfoomset pahaloomulist kasvajat võrreldes lümfoomide mitte-esinemisega ja 1 mitte-lümfoomse pahaloomulise kasvaja esinemisega 1600 platseebot saanud patsiendi seas, mis kokkuvõtvalt esindab 941 patsiendiaastat.

Infliksimabi kliiniliste uuringute järgselt läbiviidud pika-ajalise kuni 5 aastat kestnud ohutusosalase jälgimisperioodi jooksul, mis hõlmas 6234 patsiendiaastat (3210 patsienti), on teatatud 5 lümfoomi juhusist ning 38 mitte-lümfoomse pahaloomulise kasvaja esinemisest.

Ka turustamisjärgselt on teatatud pahaloomulistest kasvajatest, sh lümfoomist (vt lõik 4.4).

Keskmise raskusega või raske KOK-ga patsientidega (aktiivsed suitsetajad või varem olnud suitsetajad) läbi viidud eksperimentaalses kliinilises uuringus raviti 157 täiskasvanud patsienti reumatoidartriidi ja Crohni tõve korral kasutatavate infliksimabi annustega. Üheksal nimetatud patsientidest tekkisid pahaloomulised kasvaja, ühel neist lümfoom. Jälgimisperioodi keskmine pikkus oli 0,8 aastat (esinemissagedus 5,7% [95% CI 2,65–10,6%]). 77 kontrollisiku hulgas registreeriti üks pahaloomuline kasvaja (jälgimisperioodi keskmine pikkus 0,8 aastat; esinemissagedus 1,3% [95% CI 0,03–7,0%]). Enamik pahaloomulistest kasvajatest tekkis kopsus ja pea- või kaelapiirkonnas.

Populatsiooni retrospektiivse kohortuuringu käigus täheldati emakakaelavähi esinemise suurenemist reumatoidartriidiga naistel, kes said infliksimabi, võrreldes naistega, kes bioloogilist ravi saanud ei olnud või üldpopulatsiooniga; arvestusse kuulusid ka üle 60-aastased (vt lõik 4.4).

Infliksimabravi saanud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud ka hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi juhtudest, millest enamik olid Crohni tõve või haavandilise koliidiga patsientidel, kellest enamik olid noorukid või noored meessoost täiskasvanud (vt lõik 4.4).

### Südamepuudulikkus

II faasi uuringus, kus hinnati infliksimabi kongestiivse südamepuudulikkuse (CHF) korral, esines infliksimabiga ravid patsientide hulgas sagedamini südamepuudulikkuse süvenemisest tingitud surmajuhtumeid. Seda eriti 10 mg/kg annusega ravid patsientidel (s.o 2-kordne maksimaalne

registreeritud annus). Antud uuringus raviti 150 NYHA klass III-IV CHF patsienti (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon  $\leq 35\%$ ) kolme infliksimabi infusiooniga 5 mg/kg või 10 mg/kg või platseeboga 6 nädalat. 38 nädala jooksul surid infliksimabiga ravitud 101 patsiendist 9 (neist 2 ravitud annuses 5 mg/kg ja 7 annuses 10 mg/kg) ja platseeboga ravitud 49 patsiendist suri 1.

Turustamisjärgsete raportite kohaselt on infliksimabi saavatel patsientidel esinenud südamepuudulikkuse halvenemist nii identifitseeritavate vallandavate faktorite olemasolul kui mitte-olemasolul. Turustamisjärgsetel on teatatud ka südamepuudulikkuse esmaesinemisest, sh südamepuudulikkus patsientidel, kellel teadaolevalt ei olnud eelnevalt esinenud südamehaigusi. Mõned nendest patsientidest olid nooremad kui 50-aastased.

### Hepatobiliaarsed kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes on infliksimabi saavatel patsientidel täheldatud ALAT ja ASAT tõusu ilma edasise progressioonita tõsiseks maksakahjustuseks. On täheldatud ALAT  $\geq 5$  x üle normi ülemise piiri (ULN) (vt tabel 2). Aminotransferaaside sisalduse tõusu (sagedamini ALAT kui ASAT) täheldati suuremal hulgal infliksimabi saavatel patsientidel kui kontrollrühma patsientidel ning seda juhul, kui infliksimabi manustati monoteraapiana ja ka kombinatsioonis teiste immunosupressiivsete ainetega. Enamus kõrvalkalletest aminotransferaaside sisalduses olid mööduva iseloomuga; siiski, väikesel hulgal patsientidel täheldati pikemaajalist sisalduse tõusu. Üldjuhul olid patsiendid, kellel ilmnis ALAT ja ASAT tõus, asümptomaatilised ning kõrvalkalded aminotransferaaside sisalduses vähenesid või lahenesid nii infliksimabi manustamise jätkamisel kui ka katkestamisel või teise samaaegselt rakendatava ravi muutmisel. infliksimabi turustamise käigus on patsientidel täheldatud kollatõbe ning hepatiiti, mõnedel juhtudel autoimmuunse hepatiidi tunnustega (vt lõik 4.4).

**Tabel 2**  
**Suurenenud ALAT aktiivsusega patsientide hulk kliinilistes uuringutes**

Näidustus	Patsientide arv <sup>3</sup>		Jälgimisperioodi mediaan (nädalad) <sup>4</sup>		$\geq 3$ x ULN		$\geq 5$ x ULN	
	platseebo	Infliksimab	platseebo	Infliksimab	platseebo	Infliksimab	platseebo	Infliksimab
Reumatoidartriit <sup>1</sup>	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Crohni tõbi <sup>2</sup>	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Crohni tõbi lastel	–	139	–	53,0	–	4,4%	–	1,5%
Haavandililine koliit	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Haavandililine koliit lastel	–	60	–	49,4	–	6,7%	–	1,7%
Anküloseeriv spondüliit	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Psoriaatiline artriit	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Naastuline psoriaas	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

- 1 Platseebo patsiendid said metotreksaati ning infliksimabi patsiendid said nii infliksimabi kui ka metotreksaati.
- 2 Platseebo patsiendid 2-s III faasi Crohni tõve uuringutes ACCENT I ja ACCENT II, said uuringu alguses algannusena 5 mg/kg infliksimabi ning säilitusravi faasis platseebot. Patsiendid, kes randomiseeriti säilitusravi platseeborühma ning hiljem läksid üle infliksimabile, on lisatud ALAT analüüsis infliksimabirühma. IIIb faasi Crohni tõve uuringus SONIC said platseebo patsiendid AZA-t 2,5 mg/kg/päev aktiivse kontrollina lisaks platseebo infliksimabi infusioonidele.
- 3 Patsientide hulk, kellel hinnati ALAT väärtusi.
- 4 Jälgimisperioodi mediaan põhineb ravitud patsientidel.

## Antinuklearsed antikehad (ANA)/ anti-kaheahelalise DNA (dsDNA) antikehad

Kliinilistes uuringutes tekkis ligikaudu pooltel ANA-negatiivsetel patsientidel infliksimabiga ravi käigus positiivne ANA, võrreldes ligikaudu viiendikuga platseeboga ravitud patsientidest. Anti-dsDNA antikehad tekkisid ligikaudu 17% infliksimabi saanud patsiendil, võrreldes 0% platseeboga ravitud patsiendiga. Viimasel hindamisel oli 57% infliksimabiga ravitud patsiente endiselt anti-dsDNA positiivsed. Luupust ja luupusesarnaseid kliinilisi nähte ilmnes vaid aeg-ajalt (vt lõik 4.4).

## Lapsed

### *Juveniilse reumatoidartriidi patsiendid*

Infliksimabi uuriti kliinilises uuringus, kuhu oli kaasatud 120 patsienti (vanusevahemik: 4-17 aastat) aktiivse juveniilse reumatoidartriidiga olenemata metotreksaadi kasutamisest. Patsiendid said 3 või 6 mg/kg infliksimabi 3-annuselise induktsioon režiimiga (nädalad 0, 2, 6 või vastavalt nädalad 14, 16, 20) millele järgnes säilitusravi kombinatsioonis metotreksaadiga iga 8 nädala järel.

### *Infusioonireaktsioonid*

Infusioonireaktsioonid ilmsid 35%-l juveniilse reumatoidartriidiga patsientidest, kellele manustati ravimit 3 mg/kg kohta võrreldes 17,5%-ga patsientidest, kellele manustati 6 mg/kg kohta. 3 mg/kg kohta Remsima'i saanud patsientide infliksimabirühmas esines 4-l patsiendil 60-st tõsine infusioonireaktsioon ja 3-l patsiendil teatati võimaliku anafülaktilise reaktsiooni esinemisest (nendest 2 oli arvestatud tõsiste infusioonireaktsioonide hulka). 6 mg/kg kohta saanud patsientide rühmas esines 2-l patsiendil 57-st tõsine infusioonireaktsioon, ühel juhul oli tegu võimaliku anafülaktilise reaktsiooniga (vt lõik 4.4).

### *Immunogeensus*

Infliksimabi vastased antikehad tekkisid 38%-l patsientidest, kes said ravimit 3 mg/kg kohta võrreldes 12%-ga patsientidest, kes said 6 mg/kg kohta. Antikehade tiitrid olid oluliselt kõrgemad 3 mg/kg kohta rühmas võrreldes 6 mg/kg kohta rühmaga.

### *Infektsioonid*

Infektsioonid tekkisid 68%-l (41/60) lastest, kes said ravimit 3 mg/kg kohta 52 nädala jooksul, 65%-l (37/57) lastest, kes said infliksimabi 6 mg/kg kohta 38 nädala jooksul ja 47%-l (28/60) lastest, kes said platseebot 14 nädala jooksul (vt lõik 4.4).

### *Crohni tõvega lapsed*

REACH-uuringus (vt lõik 5.1) esines Crohni tõvega lastel järgnevaid kõrvaltoimeid sagedamini kui täiskasvanud patsientidel: aneemia (10,7%), veri väljaheites (9,7%), leukopeenia (8,7%), nahaõhetus (8,7%), viirusinfektsioon (7,8%), neutropeenia (6,8%), luumurd (6,8%), bakteriaalne infektsioon (5,8%) ja hingamisteede allergiline reaktsioon (5,8%). Teisi konkreetseid kõrvaltoimeid kirjeldatakse allpool.

### *Infusioonireaktsioonid*

REACH-uuringus esines infusioonireaktsioone üks kord või enam 17,5%-l randomiseeritud patsientidest. Tõsiseid infusioonireaktsioone ei esinenud ja kahel isikul esines REACH-uuringus mitte-tõsine anafülaktiline reaktsioon.

### *Immunogeensus*

Infliksimabivastaseid antikehi leiti 3-l (2,9%) lapsel.

### *Infektsioonid*

REACH-uuringus täheldati infektsioonide esinemist 56,3%-l randomiseeritud infliksimabiga ravitud patsientidest. Infektsioone esines sagedamini isikutel, kes said infusioonravi iga 8 nädala järel võrreldes nendega, kes said seda iga 12 nädala järel (vastavalt 73,6% ja 38,0%), säilitusravi rühmas esines tõsiseid infektsioone iga 8 nädala järel infusioonravi saanud isikutest kolmel ja iga 12 nädala järel infusioonravi saanutest neljal isikul. Kõige sagedamini täheldati ülemiste hingamisteede

infektsiooni ja farüingiiti ning kõige sagedasemaks tõsiseks infektsiooniks oli abstsess. Kolmel juhul esines kopsupõletikku (üks tõsine juht) ja kahel juhul vöötohatist (kummalgi juhul mitte-tõsine).

#### Haavandilise koliidiga lapsed

Üldiselt täheldati nii haavandilise koliidiga laste uuringus (C0168T72) kui haavandilise koliidiga täiskasvanute uuringutes (ACT 1 ja ACT 2) sarnaseid kõrvaltoimeid. Uuringus C0168T72 olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed ülemiste hingamisteede infektsioon, farüngiit, kõhuvalu, palavik ja peavalu. Kõige sagedasem kõrvalnäht oli haavandilise koliidi halvenemine, mille esinemissagedus oli kõrgem patsientidel, kes said infusioonravi iga 12 nädala järel võrreldes patsientidega, kes said infusioonravi iga 8 nädala järel.

#### *Infusioonireaktsioonid*

Üldiselt esines infusioonireaktsioone üks kord või enam 8-l patsiendil 60-st (13,3%), säilitusravi rühmas 4-l patsiendil 22-st (18,2%), kes said infusioonravi iga 8 nädala järel ja 3-l patsiendil 23-st (13,0%), kes said infusioonravi iga 12 nädala järel. Raskeid infusioonireaktsioone ei täheldatud, kõik infusioonireaktsioonid olid kerge või mõõduka tugevusega.

#### *Immunogeensus*

Infliksimabivastaseid antikehi leiti 4-l (7,7%) patsiendil nädalaks 54.

#### *Infektsioonid*

Uuringus C0168T72 täheldati 31-l patsiendil 60-st (51,7%) infektsioone ja 22 (36,7%) vajasis suukaudset või parenteraalset antimikroobset ravi. Infektsiooniga patsientide osakaal uuringus C0168T72 oli sarnane Crohni tõvega laste REACH-uuringu omaga, aga suurem kui haavandilise koliidiga täiskasvanute uuringutes (ACT 1 ja ACT 2). Infektsioonide üldine esinemissagedus uuringus C0168T72 oli säilitusravi rühmas 13/22 (59%), kes said ravi iga 8 nädala järel ja 14/23 (60,9%), kes said ravi iga 12 nädala järel. Hingamisteede infektsioonidest esines kõige sagedamini ülemiste hingamisteede infektsiooni (7/60 [12%]) ja farüingiiti (5/60 [8%]). Raskeid infektsioone esines 12%-l (7/60) kõigist ravitud patsientidest.

Selles uuringus kuulus rohkem patsiente vanuserühma 12 kuni 17 eluaastat kui vanuserühma 6 kuni 11 eluaastat (45/60 [75,0%] vs 15/60 [25,0%]). Kuigi mõlemas alarühmas oli liiga väike arv patsiente, et saaks teha kindlaid järeldusi vanuse ja kõrvaltoimete seose kohta, oli nooremas vanuserühmas suurem osakaal patsiente kui vanemas rühmas, kellel tekkis raske kõrvaltoime ja kelle puhul pidi ravi kõrvaltoime pärast katkestama. Kuigi infektsioonidega patsientide osakaal oli samuti nooremas vanuserühmas suurem, siis raskete infektsioonidega patsientide osakaal oli mõlemas rühmas sarnane. Üldiselt oli kõrvaltoimete ja infusioonireaktsioonide esinemissagedus sarnane vanuserühmades 6 kuni 11 eluaastat ja 12 kuni 17 eluaastat.

#### Turuletulekujärgsed kogemused

Infliksimabi turuletulekujärgsete kogemuste põhjal hõlmasid spontaansed tõsised kõrvaltoimed lastel pahaloolumulisi kasvajaid, sealhulgas hepatospleenilist T-rakulist lümfoomi, mööduvaid kõrvalekaldeid maksaensüümide aktiivsuses, luupusesarnaseid sündroome ja positiivseid autoantikehasid (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

#### Lisainformatsioon eri populatsioonide kohta

##### *Eakad ( $\geq 65$ -aastased)*

Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus suurem infliksimab + metotreksaat ravi saanud 65-aastastel ja vanematel patsientidel (11,3%) võrreldes alla 65-aastaste patsientidega (4,6%). Patsientidel, keda raviti ainult metotreksaadiga, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 65-aastastel ja vanematel patsientidel 5,2% võrreldes 2,7%-ga alla 65-aastastel patsientidel (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

#### 4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud. Ühekordses annuses on infliksimabi manustatud kuni 20 mg/kg, mille toksilist toimet ei ilmnenu.

### 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

#### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumornekroosifaktor alfa (TNF<sub>α</sub>) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB02

Remsima on sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

#### Toimemehhanism

Infliksimab on kimeerne inimese-hiire monoklonaalne antikeha, mis on kõrge afiinsusega nii lahustuvate kui transmembraansete TNF<sub>α</sub> vormide suhtes, kuid mitte lümfotoksiin-α (TNF<sub>β</sub>) suhtes.

#### Farmakodünaamilised toimed

Infliksimab päsib TNF<sub>α</sub> funktsionaalset aktiivsust mitmetes *in vitro* katsetes. Infliksimab võimaldab transgeensel hiirel inimese TNF<sub>α</sub> pideva ekspressiooni tulemusena tekitatud polüartriidi korral erosiivsete liigeste paranemist, kui manustada ravimit kohe pärast haiguse vallandumist. *In vivo* moodustab infliksimab inimese TNF<sub>α</sub>-ga püsivaid ühendeid, millega kaasneb TNF<sub>α</sub> bioaktiivsuse vähenemine.

Reumatoidartriidi patsientide liigestes leiduva TNF<sub>α</sub> kontsentratsiooni ja haiguse aktiivsuse vahel on leitud korrelatsioon. Reumatoidartriidi korral vähendab infliksimabravi nii põletikurakkude infiltratsiooni liigeste põletikukolletesse kui ka raku adhesiooni vahendavate molekulide ekspressiooni, kemotaksist ja kudede degradatsiooni. Pärast infliksimabravi oli patsientide seerumi interleukiin 6 (IL-6) ja C-reaktiivse valgu (CRP) tase võrreldes algväärtusega langenud ning madala hemoglobiini tasemega reumatoidartriidi patsientidel hemoglobiinitase võrreldes algväärtusega tõusnud. Perifeerse vere lümfotsüüdid ei näidanud märgatavat arvulist vähenemist ega *in vitro* mitogeensele ärritusele proliferatiivse vastuse nõrgenemist võrreldes ravimata patsientide rakkudega. Psoriaasiga patsientidel vähenes infliksimabiga ravi toimet marrasnaha põletik ja normaliseerus keratinotsüütide diferentseerumisprotsess psoriaatilistes naastudes. Psoriaatilise artriidi korral vähendas lühiajaline ravi infliksimabiga T-rakkude arvu ning veresoonte hulka sünooviumis ja psoriaatilises nahas.

Enne infliksimabi manustamist ja neli nädalat pärast seda võetud koolonbiopsiate histoloogilisel hindamisel ilmnis, et mõõdetav TNF<sub>α</sub> oli märkimisväärselt vähenenud. Infliksimabravi tulemusel vähenes Crohni tõve patsientidel oluliselt ka seerumi C-reaktiivse valgu hulk; samas jäi perifeerset leukotsüütide koguhulk üldjuhul muutumatuks, kuigi lümfotsüütide, monotsüütide ja neutrofiilide hulk kaldus normi suunas. Infliksimabravi saanud patsientide perifeerse vere mononukleaarsete rakkude (PBMC) proliferatiivne vastus ärritusele ei vähenenud võrreldes ravi mittesaavate patsientidega. Infliksimabravi järel ei täheldatud ka märkimisväärsed muutusi stimuleeritud PBMC-de tsütokiini tootmises. Soole limaskesta biopsiast saadud lamina propria mononukleaarsete rakkude analüüs näitas, et infliksimabravi on vähendanud nende rakkude hulka, milles toodetakse TNF<sub>α</sub> ja γ-interferooni. Histoloogilistes lisauuringutes tõestati, et infliksimab vähendab põletikurakkude infiltreerumist ning põletikumarkeerite hulka soole haigusest haaratud piirkondades. Soole limaskesta endoskoopilised uuringud infliksimabravi saanud patsientidel on näidanud limaskesta paranemist.

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

### Reumatoidartriit täiskasvanutel

Infliksimabi efektiivsust on hinnatud kahes mitmekeskses, randomiseeritud, topeltpimedas pöördelises kliinilises uuringus: ATTRACT ja ASPIRE. Samaaegne stabiilses annuses foolhappe, suukaudsete kortikosteroidide ( $\leq 10$  mg päevas) ja/või mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVA) kasutamine oli mõlemas uuringus lubatud.

Uuringu esmased väljundid olid sümptomite vähenemine *American College of Rheumatology* kriteeriumite järgi (ATTRACT uuringus ACR20, ASPIRE uuringus ACR-N), struktuursete liigeskahjustuste preventioon ja füüsilise funktsiooni paranemine. Haiguse tunnuste ja sümptomite vähenemine oli defineeritud järgnevalt: nii valulike kui turses liigete arv ja kolm 5-st kriteeriumist: (1) hindaja üldine hinnang, (2) patsiendi üldine hinnang, (3) funktsiooni/vaegurluse mõõtmine, (4) valu analoogskaala (VAS) ja (5) erütrotsüütide sedimentatsiooni aste või C-reaktiivne valk, pidid paranema vähemalt 20% (ACR20). ACR-N kasutab samu kriteeriumeid kui ACR20, arvestades turses liigete arvu ja valulike liigete arvu madalaimat ning ülejäänud ACR-vastuse 5 komponendi keskmist protsentuaalset paranemist. Struktuursete liigeskahjustusi (erosioonid ja liigesruumi kitsenemine) mõlemal käel ja jalal hinnati muutusena algtasemest totaalses van der Heijde modifitseeritud Sharp-skooris (0...440). Patsientide füüsilise funktsiooni algtasemest aja jooksul tekkinud keskmise muutuse hindamiseks kasutati Tervise hindamise küsimustikku (HAQ – *Health Assessment Questionnaire*, skaala 0...3).

Platseebokontrollitud ATTRACT uuringus hinnati 30., 54. ja 102. nädalal ravivastust 428-l aktiivse reumatoidartriidiga patsiendil, kes ei allunud metotreksaadi ravile. Ligikaudu 50% patsientidest olid III staadiumi liigespuudulikkusega. Patsiendid said kas platseebot, infliksimabi 3 mg/kg või 10 mg/kg nädalatel 0, 2 ja 6 ja seejärel igal 4- või 8-ndal nädalal. Kõik patsiendid said metotreksaati stabiilses annuses (keskmiselt 15 mg nädalas) 6 kuud enne uuringusse lülitumist ja stabiilses annuses kogu uuringu vältel.

54. nädala tulemused (ACR20, totaalne van der Heijde modifitseeritud Sharp-skoor ja HAQ) on näidatud tabelis 3. Kliinilise vastuse kõrgem väärtus (ACR50 ja ACR70) oli jälgitav 30- ja 54-ndal nädalal kõigis infliksimabi saanud rühmades võrreldes patsientidega, keda oli ravitud ainult metotreksaadiga.

Struktuursete liigeskahjustuste (erosioonid ja liigesruumi kitsenemine) progressiooni määra vähenemine oli 54-ndal nädalal jälgitav kõigis infliksimabravi rühmades (tabel 3).

54-ndal nädalal saadud tulemused püsisid 102 nädalat. Ravi katkestanute arvukuse tõttu ei ole võimalik määrata efekti erinevuse suurust infliksimabi ja ainult metotreksaati saanute vahel.

**Tabel 3**  
**Mõju näitajatele ACR20; struktuurne liigeskahjustus ja füüsiline funktsioon 54-ndal nädalal, ATTRACT**

	Kontroll <sup>a</sup>	Infliksimab <sup>b</sup>				Kokku infliksimab <sup>b</sup>
		3 mg/kg 1 x 8 näd	3 mg/kg 1 x 4 näd	10 mg/kg 1 x 8 näd	10 mg/kg 1 x 4 näd	
Patsiendid ACR20 vastusega/ hinnatud patsiendid (%) <sup>c</sup>	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Totaalne skoor <sup>d</sup> (van der Heijde modifitseeritud Sharp skoor)						
Muutus algtasemest (keskmine ± SD <sup>e</sup> )	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Mediaan <sup>c</sup> (interkvartaalne vahe)	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)
Patsiendid, kelle seisund pole halvenenud/ hinnatud patsiendid (%) <sup>c</sup>	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
HAQ muutus algtasemest aja jooksul <sup>e</sup> (hinnatud patsiendid)	87	86	85	87	81	339
Keskmine ± SD <sup>e</sup>	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 kontroll = kõik patsiendid aktiivse RA-ga vaatamata metotreksaatravile stabiilsete annustega 6 kuud enne uuringusse lülitamist. Uuringu vältel raviti neid samade annustega. Stabiilsetes annustes suukaudsete kortikosteroidide (≤ 10 mg päevas) ja/või MSPVAdesamaaegne kasutamine oli lubatud. Täiendavalt anti folaati.

b kõik infliksimabi annused anti kombinatsioonis metotreksaadiga ja folaadiga ning mõne kortikosteroidi ja/või MSPVA-ga

c  $p < 0,001$ , iga infliksimabi rühma puhul vs. kontroll

d suuremad väärtused näitavad rohkem liigeskahjustusi.

e HAQ = Tervise hindamise küsimustik (*Health Assessment Questionnaire*); suuremad väärtused näitavad väiksemat puuet

ASPIRE uuringus hinnati 54-ndal nädalal ravivastust 1004-l varasemalt metotreksaadiga ravimata, varase (haigus kestnud ≤ 3 aasta, keskmiselt 0,6 aastat) aktiivse reumatoidartriidiga patsiendil (keskmine turses ja valulike liigeste hulk vastavalt 19 ja 31). Kõik patsiendid said metotreksaati (20 mg/nädalas optimiseeritud 8-ndaks nädalaks) ja kas platseebot, 3 mg/kg või 6 mg/kg infliksimabi nädalatel 0, 2 ja 6 ning edasi iga 8 nädala järel. 54-nda nädala tulemused on näidatud tabelis 4.

Pärast 54-nädalast ravi saavutati sümptomite osas mõlema infliksimabi annusega + metotreksaadiga statistiliselt oluliselt suurem paranemine kui metotreksaadiga üksi, mõõtes ACR20, 50 ja 70 ravivastuse saavutanud patsiendirühmade proportsioone.

Üle 90% patsiente uuriti ASPIRE uuringus röntgenoloogiliselt vähemalt 2 korda. Struktuursete kahjustuste progressiooni määra vähenemine oli 30- ja 54-ndal nädalal infliksimab + metotreksaat ravirühmades jälgitav võrreldes metotreksaadiga üksi.



**Tabel 4**  
**Mõju näitajatele ACR-N; struktuurne liigeskahjustus ja füüsiline funktsioon 54-ndal nädalal, ASPIRE**

	Platseebo + MTX	Infliksimab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Kombineeritud
Randomiseeritud patsiendid	282	359	363	722
Protsentuaalne ACR skoori paranemine				
Keskmine ± SD <sup>a</sup>	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Totaalse van der Heijde modifitseeritud Sharp skoori muutus algtasemest				
Keskmine ± SD <sup>a</sup>	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediaan	0,43	0,00	0,00	0,00
HAQ paranemine algtasemega võrreldes ajavahemikus 30- kuni 54-nädalani <sup>c</sup>				
Keskmine ± SD <sup>d</sup>	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a  $p < 0,001$ , iga infliksimabi rühma puhul vs. Kontroll.

b suuremad väärtused näitavad rohkem liigeskahjustusi.

c HAQ = Tervise hindamise küsimustik (*Health Assessment Questionnaire*); suuremad väärtused näitavad väiksemat puuet.

d  $p = 0,030$  ja  $< 0,001$  vastavalt 3 mg/kg ja 6 mg/kg ravirühmades vs. platseebo + MTX.

Andmed annuse tiitrimise kohta reumatoidartriidi korral saadi uuringutest ATTRACT, ASPIRE ja START. START oli randomiseeritud, mitmekeskuseline, topeltpime, 3-rühmaga, paralleel-rühmaga ohutuse uuring. Ühes uuringurühmas (rühm 2,  $n = 329$ ) oli ebaadekvaatse ravivastusega patsientide puhul lubatud annuse suurendamine tiitrides sammuga 1,5 mg/kg kohta alates annusest 3 kuni 9 mg/kg kohta. Enamus (67%) neist patsientidest ei vajanud annuse tiitrimist. Patsientidest, kes annuse tiitrimist vajasisid, saavutas 80% kliinilise ravivastuse ning omakorda enamus nende hulgast (64%) vajab ainult ühte 1,5 mg/kg kohta annuse kohandamist.

### Crohni tõbi täiskasvanutel

#### *Crohni tõve mõõdukalt kuni ägedalt aktiivse vormi induktsioonravi*

Infliksimabi ühekordse annuse efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga annuse optimeerimise uuringus 108 Crohni tõvega patsiendil (Crohni tõve aktiivsusindeks (CDAI)  $\geq 220 \leq 400$ ). Nendest 108 patsiendist 27 said infliksimabi soovitatavas annuses 5 mg/kg. Kõik patsiendid ei olnud varem allunud tavapärastele ravimeetoditele. Samaaegne tavapärase ravimi manustamine kindlaksmääratud annustes oli lubatud ja 92% patsientidest jätkas neid raviseid.

Uuringu esmaseks eesmärgiks oli määrata patsientide hulk, kes reageerivad ravile. Kliiniline vastus oli määratletud CDAI vähenemisena  $\geq 70$  punkti algväärtusest 4-nädalase perioodi jooksul ilma, et manustatavate ravimite kogust oleks suurendatud või patsienti Crohni tõve tõttu opereeritud. Patsiente, kellel ilmses kliiniline efekt neljandal nädalal, jälgiti kuni kaheteistkümnenda nädalani. Teise väljundina määrati patsientide hulk, kes olid neljandal nädalal kliinilises remissioonis (CDAI  $< 150$ ) ja kliinilise vastuse püsimine.

Kliinilises uuringus saavutati kliiniline paranemine 81%-l (22/27) infliksimabi 5 mg/kg saanud patsientidest ja 16%-l (4/25) platseebot saanud patsientidest, hinnates tulemust neljandal nädalal pärast ühekordse ravimiannuse manustamist ( $p < 0,001$ ). Neljandal nädalal saavutas kliinilise remissiooni (CDAI  $< 150$ ) 48% (13/27) infliksimabi saanud patsientidest, võrreldes 4% (1/25) platseebot saanud patsientidega. Ravivastus ilmses 2 nädala jooksul, saavutades maksimumi 4-ndal nädalal. Toime püsis jälgitud 12 nädala jooksul 48% (13/27) infliksimabi saanud patsientidest.

*Crohni tõve mõõdukalt kuni ägedalt aktiivse vormi säilitusravi täiskasvanutel*

Infliksimabi korduvate infusioonide efektiivsust hinnati 1-aastases kliinilises uuringus (ACCENT I). 573 mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega patsienti ( $CDAI \geq 220 \leq 400$ ) sai nädalal 0 ühekordse 5 mg/kg annuses infusiooni. Vastavalt näidustuses määratletud populatsioonile (vt lõik 4.1), defineeriti uuringusse kaasatud 580-st patsiendist 178 (30,7%) kui raske haigusega patsiendid ( $CDAI$  skoor  $> 300$  ning kaasuvad kortikosteroidid ja/või immunosupressandid). 2. nädalal hinnati kõiki patsiente ravivastuse osas ning randomiseeriti ühte 3-st ravirühmast: platseeborühm, 5 mg/kg säilitusravi rühm ning 10 mg/kg säilitusravi rühm. Kõik 3 rühma said korduvaid infusioone nädalatel 2, 6 ja seejärel iga 8 nädala tagant.

573-st randomiseeritud patsiendist saavutas 335 (58%) kliinilise ravivastuse nädalaks 2. Need patsiendid klassifitseeriti kui 2. nädalal ravivastuse saavutanud ning lisati esmaanalüüsi (vt tabel 5). Patsientide hulgast, kes klassifitseeriti kui Nädal 2 ravivastuse mitte-saavutanud, saavutas kliinilise ravivastuse 6-ks nädalaks 32% (26/81) platseebo säilitusravi rühma patsientidest ning 42% (68/163) infliksimabi rühma patsientidest. Seejärel hilise ravivastuse saavutanute arvu osas rühmade vahel erinevusi ei täheldatud.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli ka kindlaks teha kliinilises remissioonis patsientide hulk ( $CDAI < 150$ ) nädalaks 30 ning aeg ravivastuse kadumiseni nädalaks 54. Kortikosteroidi annuste vähendamine oli lubatud pärast 6-ndat nädalat.

**Tabel 5**  
**Mõju ravivastusele ja remissioonile, andmed uuringust ACCENT I**  
**(nädal 2 ravivastuse saavutanud)**

	ACCENT I (nädal 2 ravivastuse saavutanud)		
	Platseebo säilitusravi (n = 110)	Infliksimab säilitusravi 5 mg/kg (n = 113) (p-väärtus)	Infliksimab säilitusravi 10 mg/kg (n = 112) (p-väärtus)
Mediaan aeg ravivastuse kadumiseni nädalaks 54	19 nädalat	38 nädalat (0,002)	> 54 nädalat ( $< 0,001$ )
<b>Nädal 30</b>			
Kliiniline ravivastus <sup>a</sup>	27,3	51,3 ( $< 0,001$ )	59,1 ( $< 0,001$ )
Kliiniline remissioon	20,9	38,9 (0,003)	45,5 ( $< 0,001$ )
Steroidivaba remissioon	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
<b>Nädal 54</b>			
Kliiniline ravivastus <sup>a</sup>	15,5	38,1 ( $< 0,001$ )	47,7 ( $< 0,001$ )
Kliiniline remissioon	13,6	28,3 (0,007)	38,4 ( $< 0,001$ )
Püsiv steroidivaba remissioon <sup>b</sup>	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a  $CDAI$  vähenemine  $\geq 25\%$  ja  $\geq 70$  punkti.

b  $CDAI < 150$  nii nädalaks 30 kui ka 54 ning kortikosteroidide mittemanustamine 3 kuud enne nädalat 54 patsientidel, kes said algselt kortikosteroide.

14-nda nädala alguses oli patsientidel, kes küll saavutasid ravivastuse, kuid seejärel kaotasid kliinilise efekti, lubatud üle minna 5 mg/kg kohta kõrgemale infliksimabi annusele võrreldes annusega, millega

nad uuringusse randomiseeriti. Kaheksakümmend üheksa protsenti (50/56) patsientidest, kes kaotasid pärast 14-ndat nädalat kliinilise ravivastuse infliksimab 5 mg/kg säilitusravile, reageerisid infliksimabravile annuses 10 mg/kg kohta.

Elukvaliteedi näitajate paranemine, haigusega seotud hospitaliseerimiste arvu ning kortikosteroidide kasutamise vähenemine oli jälgitav 30-ndal ja 54-ndal nädalal infliksimabi säilitusravi rühmades võrreldes platseebo säilitusravi rühmaga.

Infliksimabi koos või ilma AZA-ta hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, aktiivses võrdlevas uuringus (SONIC) 508 Crohni tõve mõõdukalt kuni ägedalt aktiivse vormiga täiskasvanul (CDAI  $\geq 220 \leq 450$ ), kes olid varasemalt bioloogiliste ravimite või immunosuppressantidega ravimata ja keskmise haiguse kestvusega 2,3 aastat. Uuringu alguses said 27,4% patsientidest süsteemseid kortikosteroidide, 14,2% patsientidest budesoniidi ja 54,3% patsientidest 5-ASA segusid. Patsiendid randomiseeriti ja nad said kas AZA-t monoterapiiana, infliksimabi monoterapiiana või infliksimabi ja AZA-t kombineeritud teraapiiana. Infliksimabi manustati 5 mg/kg annusena 0., 2., 6. nädalal ja seejärel iga 8 nädala tagant. AZA-t anti 2,5 mg/kg annusena iga päev.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kortikosteroidivaba kliiniline remissioon 26. nädalal, mida määratleti kui kliinilises remissioonis patsiendid (CDAI  $< 150$ ), kes polnud vähemalt 3 nädalat võtnud suukaudseid süsteemseid kortikosteroidide (prednisoon või samaväärse toimega) või budesoniidi  $> 6$  mg/ööpäev annusena. Tulemusi vt tabel 6. 26. nädalal oli paranenud limaskestaga patsientide osakaal märgatavalt suurem rühmas, kus saadi infliksimabi ja AZA-t kombineeritud teraapiiana (43,9%,  $p < 0,001$ ) ja rühmas, kus saadi infliksimabi monoterapiiana (30,1%,  $p = 0,023$ ), võrreldes rühmaga, kus saadi AZA-t monoterapiiana (16,5%).

**Tabel 6**  
**Kortikosteroidivabas kliinilises remissioonis patsientide hulk 26. nädalal, SONIC**

	AZA monoterapiiana	Infliksimab monoterapiiana	Infliksimab ja AZA kombineeritud teraapiiana
<b>26. nädal</b>			
Kõik randomiseeritud patsiendid	30,0% (51/170)	44,4% (75/169)	56,8% (96/169)
		( $p = 0,006$ )*	( $p < 0,001$ )*

\* P-väärtus esindab iga infliksimabi ravirühma vs rühm, kus saadi AZA-t monoterapiiana.

Sarnaseid kortikosteroidivaba kliinilise remissiooni suundumusi märgati ka 50. nädalal. Lisaks märgati IBDQ põhjal hinnatud elukvaliteedi paranemist infliksimabi ravi puhul.

#### *Crohni tõve fistulitega aktiivse vormi induktsioonravi*

Vähemalt 3 kuud väldanud fistulitega Crohni tõve patsientidel jälgiti ravi efektiivsust randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus. 94-st patsiendist 31 said infliksimabi 5 mg/kg annuses. Ligikaudu 93% patsientidest olid varem saanud antibiootikume või immunosupressiivset ravi.

Tavapäraste ravimite samaaegne manustamine oli stabiilsetes annustes lubatud ja 83% patsientidest jätkas vähemalt ühe ravi saamist. Patsiendid said kas platseebot või infliksimabi kolmes annuses nädalatel 0, 2 ja 6. Patsiente jälgiti 26 nädala jooksul. Uuringu esmaseks eesmärgiks oli määrata kliinilise vastusega patsientide hulk. Kliiniline vastus oli määratletud õrnal surumisel eritist väljutavate fistulite hulga vähenemisega  $\geq 50\%$  algväärtusest vähemalt kahe järjestikuse visiidi ajal (4-nädalaste vahedega), ilma et Crohni tõve tõttu manustatavate ravimite kogust oleks suurendatud või patsienti opereeritud.

Kliiniline vastus saadi 68%-l (21/31) 5 mg/kg annuserežiimil infliksimabiga ravitud ja 26%-l (8/31) platseebot saanud patsientidel ( $p = 0,002$ ). Infliksimabi saanud patsientide rühmas ilmnes ravivastus keskmiselt 2 nädala möödudes, püsid keskmiselt 12 nädalat. Kõik fistulid sulgusid 55%-l infliksimabi ja 13%-l platseeborühma patsientidest ( $p = 0,001$ ).

### *Crohni tõve fistulitega aktiivse vormi säilitusravi*

Infliksimabi kordusinfusioonide efektiivsust Crohni tõve fistulitega vormi põdevatel patsientidel uuriti 1-aastases kliinilises uuringus (ACCENT II). Kokku 306 patsienti said 3 annust infliksimabi 5 mg/kg nädalatel 0, 2 ja 6. Algväärtusena esinesid 87%-l patsientidest perianaalsed fistulid, 14%-l abdominaalsed fistulid ja 9%-l rektovaginaalsed fistulid. Mediaan CDAI skoor oli 180. 14-ndal nädalal hinnati 282 patsiendi kliinilist ravivastust ning nad randomiseeriti saama kas platseebot või infliksimabi 5 mg/kg, mida manustati iga 8 nädala järel kuni 46-nda nädalani.

Nädal 14 ravivastuse saavutanutel (195/282) analüüsiti esmast tulemusnäitajat, milleks oli aeg randomiseerimisest kuni ravivastuse kadumiseni (vt tabel 7). Kortikosteroidi annuste vähendamine oli lubatud pärast 6-ndat nädalat.

**Tabel 7**  
**Mõju ravivastusele, andmed uuringust ACCENT II (nädal 14 ravivastuse saavutanud)**

	Platseebo säilitusravi (n = 99)	Infliksimab säilitusravi (5 mg/kg) (n = 96)	p-väärtus
Mediaan aeg ravivastuse kadumiseni nädalaks 54	14 nädalat	> 40 nädalat	< 0,001
<b>Nädal 54</b>			
Fistulite ravivastus (%) <sup>a</sup>	23,5	46,2	0,001
Täielik fistulite ravivastus (%) <sup>b</sup>	19,4	36,3	0,009

a eritist väljutavate fistulite hulga vähenemisega  $\geq 50\%$  algväärtusest  $\geq 4$  nädala jooksul.

b eritist väljutavate fistulite puudumine.

22. nädala alguses olid patsiendid, kes küll algselt reageerisid ravile, kuid seejärel ravivastuse kaotasid, lubatud üle minna aktiivsele kordusravile iga 8 nädala järel 5 mg/kg kohta kõrgema infliksimabi annusega võrreldes selle annusega, millega nad uuringusse randomiseeriti. 57% (12/21) patsientidest infliksimabi rühmas, kes said 5 mg/kg kohta ning kes viidi üle teise rühma seoses fistulite ravivastuse kadumisega pärast 22-ndat nädalat, reageerisid kordusravile infliksimabiga annuses 10 mg/kg kohta manustatuna iga 8 nädala järel.

Platseebo ja infliksimabi rühmas ei esinenud märgatavaid erinevusi selliste sümptomite osas nagu proktalgia, abstsessid ja kuseteede infektsioonid või uute fistulite teke ravi ajal neil patsientidel, kellel kõik fistulid olid 54-ndal nädalal püsivalt sulgunud.

Võrreldes platseeboga vähendas säilitusravi infliksimabiga iga 8 nädala järel märkimisväärselt haigusega seotud hospitaliseerimiste arvu ning lõikusi. Peale selle täheldati kortikosteroidide kasutamise vähenemist ning elukvaliteedi paranemist.

### Haavandiline koliit täiskasvanutel

Infliksimabi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes (ACT 1 ja ACT 2) randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga (Mayo skoor 6 kuni 12; endoskoopia alamskoor  $\geq 2$ ) täiskasvanud patsientidel, kes ei allunud adekvaatselt tavapärasele ravile [suukaudsed kortikosteroidid, aminosaltsülaadid ja/või immuunmodulaatorid (6-MP, AZA)]. Samaaegselt püsivates annustes manustatud aminosaltsülaadid, kortikosteroidid ja/või immunomoduleerivad ained olid lubatud. Mõlemas uuringus olid patsiendid randomiseeritud saama kas platseebot, infliksimabi 5 mg/kg või infliksimabi 10 mg/kg nädalatel 0, 2, 6, 14 ja 22 ning uuringus ACT 1 nädalatel 30, 38 ja 46. Kortikosteroidid olid lubatud pärast 8-ndat nädalat.

**Tabel 8**  
**Kliiniline ravivastus, kliiniline remissioon ja limaskesta paranemine nädalaks 8 ja 30.**  
**Kombineeritud andmed uuringutest ACT 1 & 2.**

	Platseebo	Infliksimab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Kombineeritud
Randomiseeritud uuringus osalejad	244	242	242	484
<b>Kliinilise ravivastusega ning püsiva kliinilise ravivastusega uuringus osalejate protsent</b>				
Kliiniline ravivastus nädal 8 <sup>a</sup>	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Kliiniline ravivastus nädal 30 <sup>a</sup>	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Püsiv ravivastus (kliiniline ravivastus nii nädal 8 kui ka nädal 30) <sup>a</sup>				
	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
<b>Kliinilise remissiooniga ning püsiva kliinilise remissiooniga uuringus osalejate protsent</b>				
Kliiniline remissioon nädal 8 <sup>a</sup>	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Kliiniline remissioon nädal 30 <sup>a</sup>	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Püsiv remissioon (remissioon nii nädal 8 kui ka nädal 30) <sup>a</sup>				
	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
<b>Paranenud limaskestaga uuringus osalejate protsent</b>				
Limaskesta paranemine nädal 8 <sup>a</sup>	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Limaskesta paranemine nädal 30 <sup>a</sup>	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

a  $p < 0,001$ , igas infliksimabi ravirühmas vs platseebo.

Infliksimabi efektiivsust nädalaks 54 hinnati ACT 1 uuringus.

54-ndaks nädalaks esines kliiniline ravivastus 44,9%-l patsientidest kombineeritud infliksimabi ravirühmas võrreldes 19,8%-ga platseebo ravirühmas ( $p < 0,001$ ). Kliiniline remissioon ja limaskesta paranemine ilmnis 54-ndaks nädalaks suuremal hulgal patsientidest kombineeritud infliksimabi ravirühmas võrreldes platseebo ravirühmaga (vastavalt 34,6% vs 16,5%,  $p < 0,001$  ja 46,1% vs 18,2%,  $p < 0,001$ ). Püsiva ravivastusega ning püsiva remissiooniga patsientide hulk 54-ndaks nädalaks oli suurem kombineeritud infliksimabi ravirühmas kui platseebo ravirühmas (vastavalt 37,9% vs 14,0%  $p < 0,001$ ; ja 20,2% vs 6,6%,  $p < 0,001$ ).

Suurem hulk patsiente kombineeritud infliksimabi ravirühmast võrreldes platseebo ravirühmaga olid võimelised katkestama kortikosteroidravi säilitades endiselt kliinilise remissiooni nii 30-ndal nädalal (22,3% vs 7,2%,  $p < 0,001$ , ACT 1 & ACT 2 ühendatud andmed) kui ka 54-ndal nädalal (21,0% vs 8,9%,  $p = 0,022$ , ACT 1 andmed).

ACT 1 ja ACT 2 uuringute ning nende laiend-uuringute ühendatud andmed, mida analüüsiti alates algväärtusest kuni nädalani 54, näitasid haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimiste ning kirurgiliste protseduuride arvu langust infliksimabi ravi korral. Haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimiste arv oli märkimisväärselt madalam 5 ja 10 mg/kg infliksimabi ravirühmas võrreldes platseeborühmaga (hospitaliseerimiste keskmine arv 100 patsiendi-aasta kohta: 21 ja 19 vs 40 platseeborühmas; vastavalt  $p = 0,019$  ja  $p = 0,007$ ). Haavandilise koliidiga seotud kirurgiliste protseduuride arv oli samuti madalam 5 ja 10 mg/kg infliksimabi ravirühmas võrreldes platseeborühmaga (kirurgiliste protseduuride keskmine arv 100 patsiendi-aasta kohta: 22 ja 19 vs 34; vastavalt  $p = 0,145$  ja  $p = 0,022$ ).

Andmed patsientide kohta, kellel mistahes ajahetkel 54 nädala jooksul pärast esimest infusiooni teostati kolektoomia, esitati koondanalüüsina ACT 1, ACT 2 ja nende laiend-uuringute põhjal. Kolektoomia teostati väiksemal hulgal patsientidel 5 mg/kg infliksimabi ravirühmas (28/242 või 11,6% [N.S.]) ja 10 mg/kg infliksimabi ravirühmas (18/242 või 7,4% [ $p = 0,011$ ]) võrreldes platseeborühmaga (36/244; 14,8%).

Kolektoomia vajaduse vähenemist uuriti ka teises randomiseeritud, topeltpimedas uuringus (C0168Y06) hospitaliseeritud patsientidel ( $n = 45$ ), kellel esines mõõdukas kuni raske aktiivne

haavandiline koliit ja kellel ei saavutatud ravivastust i.v. kortikosteroididega ning seetõttu esines kõrgem kolektoomia risk. Statistiliselt oluliselt vähem kolektoomiaid teostati 3 kuu jooksul pärast infusiooni patsientidel, kes said ühekordse annusena 5 mg/kg infliksimabi võrreldes patsientidega, kes said platseebot (vastavalt 29,2% vs 66,7%,  $p = 0,017$ ).

Uuringutes ACT 1 ja ACT 2 parandas infliksimab elukvaliteeti, mis väljendus mõlema haiguspetsiifilise näitaja, IBDQ ning 36-osalise skoori (SF-36) statistiliselt olulises paranemises.

#### Anküloseeriv spondüliit täiskasvanutel

Infliksimabi efektiivsust ja ohutust hinnati kahes mitmekesuselises, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus, mis viidi läbi aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsientidel (haiguse aktiivsuse skoor BASDAI [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*]  $\geq 4$  ja spinaalse valu skoor  $\geq 4$  1 skaalal 1–10).

Esimeses uuringus (P01522), kus oli 3-kuuline topelt-pime faas, sai 70 patsienti nädalatel 0, 2, 6 kas infliksimabi annuses 5 mg/kg või platseebot (mõlemas rühmas 35 patsienti). 12-ndal nädalal lülitati platseebo patsiendid ümber infliksimabile annuses 5 mg/kg iga 6 nädala järel kuni nädalani 54. Pärast uuringu esimese aasta möödumist jätkas 53 patsienti avatud uuringus nädalani 102.

Teises kliinilises uuringus (ASSERT) randomiseeriti 279 patsienti saama kas platseebot (rühm 1,  $n = 78$ ) või infliksimabi annuses 5 mg/kg (rühm 2,  $n = 201$ ) nädalatel 0, 2 ja 6 ning iga 6 nädala järel kuni nädalani 24. Seejärel jätkasid kõik patsiendid infliksimabiga iga 6 nädala järel kuni nädalani 96. Rühm 1 sai infliksimabi annuses 5 mg/kg kohta. Rühmas 2 said patsiendid, kellel 2-l järjestikusel visiidil oli BASDAI skoor  $\geq 3$ , alates 36-nädala infusioonist infliksimabi 7,5 mg/kg kohta iga 6 nädala järel kuni nädalani 96.

ASSERT-uuringus täheldati sümptomite taandumist juba 2 nädalal. 24-ndaks nädalaks oli ASAS 20 (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*) saavutanuid platseebogrupis 15/78 (19%) ja 123/201 (61%) infliksimabi annuses 5 mg/kg saanute rühmas ( $p < 0,001$ ). 95 patsienti rühmast 2 jätkasid annusega 5 mg/kg iga 6 nädala järel. 102-ks nädalaks olid 80 patsienti ikka veel infliksimabiravil ning nende hulgas oli ASAS 20 saavutanuid 71 (89%).

Uuringus P01522 täheldati samuti sümptomite taandumist juba 2 nädalal. 12-ndaks nädalaks oli BASDAI 50 saavutanuid platseebogrupis 3/35 (9%) ja 20/35 (57%) infliksimabi annuses 5 mg/kg saanute rühmas ( $p < 0,01$ ). 53 patsienti jätkasid annusega 5 mg/kg iga 6 nädala järel. 102-ks nädalaks olid 49 patsienti ikka veel infliksimabiravil ning nende hulgas oli BASDAI 50 saavutanuid 30 (61%).

Mõlemas uuringus mõõdeti füüsilise funktsiooni ning elukvaliteedi paranemist BASFI järgi ning SF-36 füüsilise komponendi skoor oli samuti oluliselt paranenud.

#### Psoriaatiline artriit täiskasvanutel

Efektiivsust ja ohutust hinnati kahes multitsentrilises, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus, mis viidi läbi aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidel.

Esimeses kliinilises uuringus (IMPACT) hinnati infliksimabi efektiivsust ja ohutust 104-l aktiivse polüartikulaarse psoriaatilise artriidiga patsiendil. 16-nädalase topeltpimedas uuringufaasi ajal said patsiendid kas 5 mg/kg infliksimabi või platseebot nädalatel 0, 2, 6 ja 14 (mõlemas rühmas 52 patsienti). 16-ndal nädalal lülitati platseebot saanud patsiendid ümber infliksimabile ja kõik patsiendid said järgnevalt 5 mg/kg infliksimabi iga 8 nädala järel kuni 46-nda nädalani. Pärast uuringu esimese aasta möödumist jätkas 78 patsienti avatud uuringus nädalani 98.

Teises kliinilises uuringus (IMPACT 2) hinnati infliksimabi efektiivsust ja ohutust 200-l aktiivse psoriaatilise artriidiga patsiendil ( $\geq 5$  turses liigest ja  $\geq 5$  valulikku liigest). Nelikümmend kuus protsenti patsientidest jätkasid metotreksaadi stabiilse annustamisega ( $\leq 25$  mg/nädalas). 24-nädalase topeltpimedas faasi käigus said patsiendid 0, 2, 6, 14 ja 22-l nädalal kas 5 mg/kg kohta infliksimabi või platseebot (mõlemas rühmas oli 100 patsienti). 16-ndal nädalal lülitati 47 platseebo patsienti, kellel täheldati  $< 10\%$  paranemist nii turses kui valulike liigeste algtasemest, infliksimabi induktsioonravile

(varane muutmine). 24-ndal nädalal lülitati kõik platseebot saanud patsiendid infliksimabi induktsioonravile. Ravi jätkati kõigil patsientidel nädalani 46.

Peamised efektiivsusnäitajad uuringust IMPACT ja IMPACT 2 on toodud allolevas tabelis 9:

**Tabel 9**  
**Mõju näitajatele ACR ja PASI uuringus IMPACT ja IMPACT 2**

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Platseebo (nädal 16)	Infliksimab (nädal 16)	Infliksimab (nädal 98)	Platseebo (nädal 24)	Infliksimab (nädal 24)	Infliksimab (nädal 54)
Randomiseeritud patsiente	52	52	— <sup>a</sup>	100	100	100
ACR ravivastus (% patsiente)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 ravivastus*	5 (10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR 50 ravivastus*	0 (0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41 (41%)	33 (33%)
ACR 70 ravivastus*	0 (0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI ravivastus (% patsiente) <sup>b</sup>						
N				87	83	82
PASI 75 ravivastus**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

\* ITT-analüüs, kus uuringus osalejad, kelle kohta andmed puudusid, lisati kui ravile mitte-allunud.

a Nädal 98 andmed IMPACT-i kohta sisaldavad kombineerituna platseebolt ümberlülituid ja neid infliksimabi patsiente, kes jätkasid avatud uuringus.

b Põhineb patsientidel, kellel PASI  $\geq 2,5$  algväärtusest uuringus IMPACT ja patsientidel, kellel BSA koos psoriaatilise naha hõlmatusena oli  $\geq 3\%$  algväärtusest uuringus IMPACT 2.

\*\* PASI 75 ravivastus uuringus IMPACT, mitte arvestatud madala N väärtuse tõttu;  $p < 0,001$  infliksimab vs platseebo nädalal 24 uuringus IMPACT 2.

Nii uuringus IMPACT kui IMPACT 2 täheldati kliinilist ravivastust kõige varasemalt 2-l ravinädalal ning see püsis vastavalt kuni nädalani 98 ja nädalani 54. Ravi tõhusus tõendati nii samaaegse metotreksaadi kasutamise korral kui ka ilma. Psoriaatilise artriidi perifeersete aktiivsusnäitajate vähenemine (nagu turses liigeste hulk, valulike/õrnade liigeste arv, daktüliit ja entesopaatia esinemine) oli jälgitav infliksimabiga ravitud patsientide hulgas.

Radiograafilisi muutusi hinnati uuringus IMPACT 2. Käte ja jalgade radiograafiad tehti enne ravi alustamist, nädalal 24 ning 54. Nädalaks 24 saavutatud tulemusnäitaja alusel, mida mõõdeti kui kogu modifitseeritud vdH-S skoori muutust võrreldes algväärtusega (keskmine  $\pm$  SD skoor oli  $0,82 \pm 2,62$  platseeborühmas võrreldes  $-0,70 \pm 2,53$  infliksimabi rühmas;  $p < 0,001$ ), vähendas infliksimabravi võrreldes platseeboga perifeerse liigeskahjustuse progresseerumise määra. Nädalaks 54 jäi keskmine kogu modifitseeritud vdH-S skoori muutus infliksimabi rühmas alla 0.

Infliksimabiga ravitud patsientidel oli jälgitav märkimisväärne füüsilise funktsiooni paranemine HAQ-skoori järgi. Täheldati ka olulist tervisega seotud elukvaliteedi paranemist, mida mõõdeti uuringus IMPACT 2 füüsilise ja vaimse komponendi summaarse skoorina SF-36.

#### Psoriaas täiskasvanutel

Infliksimabi tõhusust hinnati kahes mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus: SPIRIT ja EXPRESS. Mõlemas uuringus osalenud patsientidel esines naastuline psoriaas (Kehapinna [BSA]  $\geq 10\%$  ja psoriaasipinna ning raskusastme indeksi [PASI] skoor  $\geq 12$ ). Mõlema uuringu primaarseks lõpp-punktiks oli algväärtusest  $\geq 75\%$  paranenud PASI skoori paranemisega patsientide protsent kümnendaks nädalaks.

SPIRIT hindas infliksimabi induktsioonravi tõhusust 249-l naastulise psoriaasiga patsiendil, kellele oli eelnevalt tehtud PUVA või süsteemset ravi. Patsientidele manustati kas 3 või 5 mg/kg infliksimabi või platseebot 0., 2. ja 6. nädalal. Patsientidele, kelle PGA skoor oli  $\geq 3$ , manustati sama ravi lisainfusioon ka 26. nädalal.

SPIRIT uuringus oli kümnendaks nädalaks PASI 75 saavutanud patsientide osakaal 3 mg/kg infliksimabirühmas 71,7%, 5 mg/kg infliksimabirühmas 87,9% ja platseeborühmas 5,9% ( $p < 0,001$ ). 26. nädalaks ehk 20 nädalat pärast viimast induktsioonannust oli PASI 75 saavutanud patsiente 5 mg/kg rühmas 30% ning 3 mg/kg rühmas 13,8%. 6. ja 26. nädala vahelisel perioodil psoriaasi sümptomid järk-järgult taastusid ning keskmine haiguse taastekke aeg oli  $> 20$  nädalat. Vastupidiseid efekte ei täheldatud.

EXPRESS-i uuring hindas infliksimabi induktsioon- ja säilitusravi tõhusust 378-l naastulise psoriaasiga patsiendil. Patsientidele manustati 5 mg/kg infliksimabi või platseebot 0., 2. ja 6. nädalal. Sellele järgnes säilitusravi iga 8 nädala järel kuni 22. nädalani platseeborühmas ning 46. nädalani infliksimabirühmas. 24. nädalal viidi platseeborühma patsiendid üle infliksimabi induktsioonravile (5 mg/kg), millele järgnes säilitusravi (5 mg/kg). Küüne psoriaasi hinnati küüne psoriaasi raskuse indeksi (*Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)*) alusel. 71,4% patsientidest, ehkki nad ei olnud tingimata raviresistentsed, olid varasemalt saanud ravi PUVA, metotreksaadi, tsüklosporiini või atsitretiiniga. Põhilised tulemused on toodud tabelis 10. Infliksimabiga ravitud patsientide rühmas esines ilmne PASI 50 saavutanute osakaal esimesel visiidil (2. nädal) ja PASI 75 saavutanute osakaal teisel visiidil (6. nädal). Efektiivsus oli sarnane patsientide alarühmas, kes said eelnevalt süsteemset ravi võrreldes uuringu üldpopulatsiooniga.

**Tabel 10**

**Kokkuvõte PASI vastuse, PGA vastuse saavutamisest ning patsientide protsent, kellel olid kõik küüned puhtad 10., 24. ja 50. nädalal. EXPRESS.**

	Platseebo → Infliksimab 5 mg/kg (24ndal nädalal)	Infliksimab 5 mg/kg
<b>10. nädal</b>		
N	77	301
$\geq 90\%$ paranemine	1 (1,3%)	172 (57,1%) <sup>a</sup>
$\geq 75\%$ paranemine	2 (2,6%)	242 (80,4%) <sup>a</sup>
$\geq 50\%$ paranemine	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA puhas (0) või minimaalne (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) <sup>ab</sup>
PGA puhas (0), minimaalne (1), või kerge (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) <sup>ab</sup>
<b>24. nädal</b>		
N	77	276
$\geq 90\%$ paranemine	1 (1,3%)	161 (58,3%) <sup>a</sup>
$\geq 75\%$ paranemine	3 (3,9%)	227 (82,2%) <sup>a</sup>
$\geq 50\%$ paranemine	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA puhas (0) või minimaalne (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) <sup>a</sup>
PGA puhas (0), minimaalne (1), või kerge (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) <sup>a</sup>
<b>50. nädal</b>		
N	68	281
$\geq 90\%$ paranemine	34 (50,0%)	127 (45,2%)
$\geq 75\%$ paranemine	52 (76,5%)	170 (60,5%)
$\geq 50\%$ paranemine	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA puhas (0) või minimaalne (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA puhas (0), minimaalne (1), või kerge (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
<b>Kõik küüned puhtad<sup>c</sup></b>		
Nädal 10	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
Nädal 24	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) <sup>a</sup>
Nädal 50	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)



- 
- a  $p < 0,001$ , iga infliksimabi ravirühma kohta võrreldes kontrolliga.  
b  $n = 292$ .  
c analüüs põhines patsientidel, kellel oli algväärtusena küüne psoriaas (81,8% patsientidest). Keskmised NAPSI skoori algväärtused olid 4,6 infliksimabi ja 4,3 platseebo rühmas.

Võrreldes algväärtusega täheldati märkimisväärset paranemist DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) ( $p < 0,001$ ) osas ning SF 36 füüsilise ja vaimse komponendi skoorides ( $p < 0,001$  iga komponendi võrdluses).

## Lapsed

### Crohni tõbi lastel (6- kuni 17-aastased)

REACH-uuringus said 112 mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega (mediaanne pediaatriline CDAI 40) patsienti (6- kuni 17-aastased, mediaanne vanus 13,0 aastat), kellel tavapärase raviga ei saadud küllaldast ravivastust, nädalatel 0, 2 ja 6 infliksimabi 5 mg/kg. Kõik patsiendid pidid saama stabiilsetes annustes 6-MP-d, AZA-t või MTX-i (35% said ravi alustamisel ka kortikosteroide). Patsiendid, kellel uurija täheldas 10. nädalal kliinilist ravivastust, randomiseeriti uuringusse ja nad said säilitusravina kas 8 või 12 nädala järel 5 mg/kg infliksimabi. Kui ravivastus säilitusravi ajal kadus, lubati suurendada annust (10 mg/kg) ja/või lühendada annustamisintervalli (8 nädalani). Seda kasutati kolmekümne kahe (32) uuringus osalenud lapse puhul (9 patsienti 8-nädalase annustamisintervalliga ja 23 patsienti 12-nädalase annustamisintervalliga säilitusravi rühmas). Nendest patsientidest saadi pärast raviskeemi muutust kliiniline ravivastus kahekümne neljal patsiendil (75,0%).

Patsientide hulk, kellel 10. nädalal saadi kliiniline vastus, oli 88,4% (99/112). Patsientide hulk, kellel 10. nädalal saavutati kliiniline remissioon, oli 58,9% (66/112).

30. nädalal oli kliinilise remissiooni saavutanud patsientide hulk 8-nädalase annustamisintervalliga säilitusravi rühmas (59,6%, 31/52) suurem kui 12-nädalase annustamisintervalliga rühmas (35,3%, 18/51,  $p = 0,013$ ). 54. nädalal olid need näitajad vastavalt 8- ja 12-nädalase annustamisintervalliga säilitusravi rühmades 55,8% (29/52) ja 23,5% (12/51) ( $p < 0,001$ ).

Andmed fistulite kohta saadi PCDAI skooridest. 22 patsiendist, kellel olid ravi alguses fistulid, paranesid need 8- ja 12-nädalase annustamisintervalliga säilitusravi ühendatud rühmades 10, 30 ja 54 nädalaga täielikult vastavalt 63,6%-l (14/22), 59,1%-l (13/22) ja 68,2%-l (15/22).

Peale selle täheldati ravialgusega võrreldes elukvaliteedi ja kasvu statistiliselt olulist paranemist, samuti kortikosteroidide kasutamise olulist vähenemist.

### Haavandiline koliit lastel (6- kuni 17-aastased)

Infliksimabi efektiivsust ja ohutust hinnati multitsentrilises, randomiseeritud, avatud, paralleelrühmaga kliinilises uuringus (C0168T72) 60 lapsel vanuses 6 kuni 17 eluaastat (mediaanvanus 14,5 aastat), kellel oli mõõdukas kuni raske aktiivne haavandiline koliit (Mayo skoor 6 kuni 12; endoskoopia alamskoor  $\geq 2$ ) ja kes ei olnud adekvaatselt allunud konventsionaalsele ravile. Uuringu alguses said 53% patsientidest immunomodulaatorravi (6-MP, AZA ja/või MTX) ja 62% kortikosteroide. Immunomodulaatorite ja kortikosteroidide annuste vähendamise katkestamine oli lubatud pärast nädalat 0.

Kõigile patsientidele määrati induktsiooni režiim, 5 mg/kg infliksimabi nädalatel 0, 2 ja 6. Patsiendid, kellel ei tekkinud infliksimabile ravivastust 8. nädalal ( $n = 15$ ), ei saanud enam ravimeid ja nad jäid ohutuslasele jälgimisele. 8. nädalal randomiseeriti 45 patsienti, kes said 5 mg/kg infliksimabi iga 8 või 12 nädala järel säilitusravina.

Kliinilise ravivastuse saavutasid 8. nädalal 73,3% patsientidest (44/60). Ravivastus 8. nädalal oli sarnane neil, kes ei kasutanud ja neil, kes kasutasid uuringu alguses samaaegselt immunomodulaatoreid. Kliiniline remissioon 8. nädalal oli 33,3% (17/51) mõõdetuna lastel esineva haavandilise koliidi aktiivsuse indeksi skoori järgi (*Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, [PUCAI]).

54. nädalal olid kliinilise remissiooni PUCAI skoori järgi saavutanud 38% patsientidest (8/21) säilitusravi rühmas, kes said ravi iga 8 nädala järel, ja 18% patsientidest (4/22) säilitusravi rühmas, kes

said ravi iga 12 nädala järel. Patsientidest, kes said uuringu alguses kortikosteroide, saavutasid remissiooni ega võtnud 54. nädalal kortikosteroide 38,5% (5/13) säilitusravi rühmas, kes said ravi iga 8 nädala järel, ja 0% patsientidest (0/13) säilitusravi rühmas, kes said ravi iga 12 nädala järel.

Selles uuringus kuulus rohkem patsiente vanuserühma 12 kuni 17 eluaastat kui vanuserühma 6 kuni 11 eluaastat (45/60 vs 15/60). Kuigi mõlemas alarühmas oli liiga väike arv patsiente, et saaks teha kindlaid järeldusi vanuse ja ravi tõhususe seose kohta, oli nooremas vanuserühmas suurem osakaal patsiente kui vanemas rühmas, kelle puhul pidi annust suurendama või ravi ebapiisava tõhususe pärast katkestama.

#### *Muud näidustused lastel*

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama infliksimabi sisaldava originaalravimiga läbi viidud reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaasi ning Crohni tõve uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Infliksimabi ühekordse intravenoosse annuse 1, 3, 5, 10 või 20 mg/kg manustamisel suurenesid proportsionaalselt maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) ja AUC. Jaotusruumala püsiseisundi korral (keskmine  $V_d$  3,0 kuni 4,1 liitrit) ei ole sõltuvuses manustatud annusest, mis osutab, et infliksimab jaotub peamiselt vaskulaarsüsteemis. Farmakokineetika ei ole sõltuvuses ajast. Infliksimabi eliminatsiooni rajad ei ole teada. Muutmata kujul infliksimab ei ole uriinis määratav. Suuri ajast või kaalust sõltuvaid erinevusi kliirensis või jaotuvusruumalas ei ole reumatoidartriidi patsientidel täheldatud. Infliksimabi farmakokineetikat eakatel patsientidel ei ole uuritud. Maksa- või neeruhaigustega patsientidel ei ole uuringuid tehtud.

Ühekordses annuses 3, 5 või 10 mg/kg oli keskmine  $C_{max}$  vastavalt 77, 118 ja 277 µg/ml. Keskmine lõplik poolväärtusaeg nendes annustes jäi vahemikku 8...9,5 ööpäeva. Enamikul patsientidest oli infliksimab seerumis määratav vähemalt 8 nädalat pärast soovitatava ühekordse annuse (5 mg/kg) manustamist Crohni tõve korral ja reumatoidartriidi iga 8 nädala järel manustatava säilitusannuse 3 mg/kg korral.

Infliksimabi korduv manustamine (5 mg/kg nädalatel 0, 2 ja 6 Crohni tõve fistulitega vormi raviks; 3 või 10 mg/kg iga 4 või 8 nädala järel reumatoidartriidi korral) viis infliksimabi vähese kogunemiseni seerumis pärast teist annust. Kliinilist tähendust omavat edasist kumuleerumist ei täheldatud. Enamikul Crohni tõve fistulitega vormi patsientidel oli infliksimab seerumis määratav 12 nädala jooksul (vahemikus 4...28 nädalat) pärast režiimi järgivat manustamist.

#### *Lapsed*

Haavandilise koliidiga (N = 60), Crohni tõvega (N = 112), juveniilse reumatoidartriidiga (N = 117) ja Kawasaki haigusega (N = 16) patsientidelt vanuses 2 kuud kuni 17 aastat kogutud andmete alusel viidi läbi populatsiooni farmakokineetika analüüs, millest selgus, et ekspositsioon infliksimabile on mittelineaarselt kehamassist sõltuv. Pärast infliksimabi manustamist annuses 5 mg/kg iga 8 nädala järel oli pediatriliste patsientide (vanuses 6 aastat kuni 17 aastat) eeldatav tasakaaluseisundi ekspositsioon infliksimabile (köveraalne kontsentratsiooni-aja kõver tasakaaluseisundis,  $AUC_{ss}$ ) ligikaudu 20% madalam kui täiskasvanute eeldatav tasakaaluseisundi ekspositsioon. 2...6-aastastel lastel oli keskmine  $AUC_{ss}$  eeldatavalt ligikaudu 40% madalam kui täiskasvanutel, kuid selle hüpoteesi toetamiseks oli patsiente liiga vähe.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Infliksimab reageerib ainult inimese ja šimpansi, mitte teiste liikide  $TNF_\alpha$ -ga. Seetõttu on traditsioonilised mittekliinilised andmed ohutuse kohta infliksimabi puhul vähesed. Hiirtega tehtud toksilisuse uuringutes, kus kasutati analoogilist hiire  $TNF_\alpha$  funktsionaalset aktiivsust selektiivselt inhibeerivaid antikehi, ei täheldatud ravi toksilisust emasloomale, embrüotoksilisust ega teratogeensust. Fertiilsuse ja üldise paljunemise funktsiooni uuringutes vähenes analoogse antikeha

manustamise järgselt tiinete hiirte hulk. Ei ole teada, kas antud efekt tekkis mõjust isastele ja/või emastele isenditele. Hiirte 6 kuu pikkuses korduvannustega toksilisuse uuringus, kus kasutati samu analoogilisi hiire TNF $\alpha$  vastaseid antikehi, täheldati mõnedel ravi saanud isasloomadel kristallilise sedimendi teket silmaläätsse kapslile. Patsientidele ei ole tehtud spetsiifilisi oftalmoloogilisi läbivaatusi, et uurida antud nähtuse esinemist inimestel.

Infliksimabi kartsinogeenset potentsiaali ei ole pikaajalistes uuringutes hinnatud. TNF $\alpha$ -defektsete hiirtega läbi viidud uuringutes on näidatud, et tuumorite esinemine tundud kasvajate initsiaatorite ja/või promootorite mõjul ei suurene.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Sahharoos  
Polüsorbaat 80  
Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat  
Dinaatriumfosfaatdihüdraat

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Enne manustamiskõlblikuks muutmist:

5 aastat temperatuuril 2 °C ...8 °C.

Ületamata algset kõlblikkusaega, võib Remsima't hoida temperatuuril kuni 25 °C ühekordselt kuni 6 kuu jooksul. Uus kõlblikkusaeg tuleb kirjutada karbile. Pärast külmkapist eemaldamist ei tohi Remsima't külmkappi tagasi panna.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist:

Kasutamiskõlblik lahendus on 25 °C juures keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne kuni 24 tundi. Mikrobioloogilisest aspektist tuleks infusioonilahuse manustamist alustada võimalikult ruttu ja hiljemalt 3 tunni jooksul alates lahustamisest. Kui valmis lahendus ei kasutata kohe, on lahuse säilitamise aeg ja tingimused enne kasutamist kasutaja vastutusel ja ei tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Säilitamistingimused temperatuuril kuni 25 °C enne ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

I tüüpi klaasist viaal, millel on (butüül)kummist punnkork ja eemaldatava nõõpkattega alumiiniumist isoleerkate.

Remsima on pakendatud 1, 2, 3, 4 või 5 viaali kaupa.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

1. Vajalik annuse suurus ja vajaminevate Remsima viaalide hulk tuleb välja arvestada. Iga Remsima viaal sisaldab 100 mg infliksimabi. Kasutamiskõlblik Remsima-lahuse kogumaht tuleb välja arvestada.
2. Iga Remsima viaali sisu tuleb aseptilistes tingimustes lahustada 10 ml süstevees, kasutades selleks 21 G (0,8 mm) või peenema nõelaga süstalt. Viaali kaitse tuleb eemaldada ja kork 70%-lise alkoholiga niisutatud lapiga puhtaks pühkida. Nõel tuleb läbi viaali kummist punnkorgi keskosa suruda ja süstevee vastu viaali klaasseina juhtida. Lahust tuleb viaali õrnalt keerutades liigutada, et pulber lahustuks. Pikaajalist ja jõulist raputamist tuleb vältida. VIAALI EI TOHI LOKSUTADA! Kasutamiskõlblikuks muutmise käigus võib lahuses moodustuda vaht. Valmistatud lahusel tuleb lasta 5 minutit seista. Lahus peab olema värvitu või helekollakas ja opalestseeruv. Kuna infliksimab on valk, võivad lahuses moodustuda mõned väikesed läbipaistvad osakesed. Lahust ei tohi kasutada, kui on märgata hägustumist, värvuse muutumist või võõrkehi.
3. Kogu kasutamiseks valmistatud Remsima-lahus tuleb lahjendada 250 ml-sse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusesse. Ärge lahjendage manustamiskõlblikuks muudetud Remsima-lahust ühegi teise lahusega. Lahjendamiseks tuleb esmalt eemaldada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi sisaldavast 250 ml-st klaaspudelist või infusioonikotist Remsima-lahusega võrdne maht naatriumkloriidi lahust. Vajalik kogus valmistatud Remsima-lahust tuleb aeglaselt 250 ml infusioonipudeliselle või -kotti lisada ning ettevaatlikult segada.
4. Lahus tuleb infundeerida perioodi jooksul, mis ei tohi olla lühem soovituslikust infusioonijärgest (vt lõik 4.2). Preparaadi manustamiseks tohib kasutada ainult steriilset, mittepürogeenset, madala valgusiduvusega filtrit (pööril suurus 1,2 µm või väiksem). Kuna preparaadis ei ole säilitusaineid, on soovitatav alustada infusioonilahuse manustamist võimalikult ruttu, hiljemalt 3 tunni jooksul lahustamise hetkest. Kui lahus on valmistatud aseptilistes tingimustes ja säilitatud temperatuuril 2 °C...8 °C, võib Remsima infusioonilahust kasutada 24 tunni jooksul. Järele jäänud infusioonilahust ei tohi säilitada järgmiseks kasutamiskorraks.
5. Enne ravimi manustamist tuleb Remsima't visuaalselt kontrollida, et ei esineks tahkeid osakesi ja värvuse muutusi. Lahust ei tohi kasutada kui on märgata hägustumist, värvuse muutumist või muid võõrkehi.
6. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10/09/2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

CELLTRION, Inc.  
23, Academy-ro,  
Yeonsu-gu, Incheon, 22014  
Korea Vabariik

CELLTRION, Inc. (Plant II, CLT2)  
20, Academy-ro 51 beon-gil,  
Yeonsu-gu, Incheon, 22014  
Korea Vabariik

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Biotec Services International Ltd.  
Biotec House, Central Park, Western Avenue  
Bridgend Industrial Estate  
Bridgend, CF31 3RT  
Ühendkuningriik

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi esimese perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja (MLH) viib läbi koolitusprogrammi veendumaks, et kõik arstid, kes tõenäoliselt Remsima'i määravad/kasutavad, on teadlikud järgnevast:

- Oportunistlike infektsioonide ja tuberkuloosi (TB) risk patsientidel, kes saavad Remsima-ravi.
- Vajadus hinnata TB tekkeriski patsientidel enne Remsima-ravi alustamist.
- Ägedate ülitundlikkusreaktsioonide (sh anafülaktiline šokk) ja hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide tekkerisk.
- Lümfoomi, melanoomi, merkelirakk-kartsinoomi ja teiste pahaloomuliste kasvujate tekkerisk.
- Dissemineerunud BCG-infektsiooni tekkerisk peale BCG-vaktsiini manustamist kuni 6-kuustel imikutel, kes puutusid kokku infliksimabiga üsasiseselt.
- Patsiendi hoiatuskaart, mis tuleb anda kõigile Remsima't saavatele patsientidele.

Arstid, kes määravad Remsima'i Crohni tõbe ja haavandilist koliiti põdevatele lastele, peavad lisaks eelnevale teadma ka järgnevat:

- Suurema infektsioonide tekkeriski tõttu lastel on vajalik kaasajastada immuniseerimine.



**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Remsima 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
Infliksiimab

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 100 mg infliksiimabi.  
Pärast lahustamist sisaldab iga ml lahust 10 mg infliksiimabi.

#### 3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, polüsorbaat 80, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat ja dinaatriumfosfaatdihüdraat.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

1 vial 100 mg  
2 viali 100 mg  
3 viali 100 mg  
4 viali 100 mg  
5 viali 100 mg

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosseks kasutamiseks pärast lahustamist ja lahjendamist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblik kuni, säilitamisel väljaspool külmkappi: \_\_\_\_\_

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühekordselt kuni 6 kuu jooksul.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Remsima

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Remsima 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
Infliximab  
i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

100 mg

**6. MUU**

## **Remsima**

Infliksimab

### **Patsiendi hoiatuskaart**

Näidake seda kaarti kõikidele teid ravivatele arstidele.

See hoiatuskaart sisaldab olulist ohutusosalast informatsiooni, mida te peate silmas pidama enne Remsima-ravi ja ka kogu ravi vältel.

Patsiendi nimi:

Arsti nimi:

Arsti telefoninumber:

On oluline, et teie ja teie arst märgiksite üles ravimpreparaadi nime ja partii numbri.

Lugege palun hoolikalt Remsima „Pakendi infolehte” enne, kui te hakkate seda ravimit kasutama.

Remsima ravi alguse kuupäev:

Praegused manustamised:

Paluge oma arstil siia kirja panna viimas(t)e tuberkuloosi (TB) uuringu(te) tüüp ja kuupäev:

Test

Test

Kuupäev

Kuupäev

Tulemus:

Tulemus:

Alati kui te lähete mis tahes arsti juurde, võtke palun kindlasti kaasa ka nimekiri kõigist teistest ravimitest, mida te kasutate.

Allergiaste loetelu

Teiste ravimite loetelu

## **Infektsioonid**

### **Enne ravi Remsima'ga**

- Rääkige oma arstile, kui teil on infektsioon, isegi kui see on väga väike.
- Väga tähtis on informeerida arsti, kui teil on kunagi olnud tuberkuloos või kui te olete olnud lähedases kontaktis inimesega, kellel on olnud tuberkuloos. Teie arst kontrollib teid, et näha, kas teil on tuberkuloos. Paluge oma arsti kirjutada kaardile üles teie viimas(t)e tuberkuloosi uuringu(te) tüüp ja kuupäev.
- Rääkige oma arstile, kui teil on hepatiit B või kui te teate või kahtlustate, et te olete hepatiit B-viiruse kandja.

### **Ravi ajal Remsima'ga**

- Rääkige koheselt oma arstile kui teil on infektsiooni nähud. Nähtude hulka kuuluvad palavik, väsimuse tunne, (pidev) kõha, hingeldus, kehakaalu langus, öine higistamine, kõhulahtisus, haavad, probleemid hammastega, põletav tunne urineerimisel või gripitaolised nähud.

## **Südamepuudulikkus**

### **Enne ravi Remsima'ga**

- Rääkige oma arstile, kui teil on mõni südamehaigus, nagu kerge südamepuudulikkus.

### **Ravi ajal Remsima'ga**

- Rääkige koheselt oma arstile, kui te märkate südamehaiguse nähte. Nähtude hulka kuuluvad hingeldus, jalgade paistetused või muutused südame löögisageduses.

## **Rasedus ja vaktsineerimine**

- Juhul, kui olete raseduse ajal saanud Remsima'i, on oluline, et mainiksite seda oma lapse arstile enne, kui laps mõne vaktsiini saab. Teie laps ei tohi saada elusvaktsiini, nt BCG-d (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks) 6 kuu jooksul pärast sündi.

Kandke seda kaarti kaasas 4 kuud pärast Remsima'i manustamist ja raseduse korral vähemalt 6 kuud pärast lapse sündi. Kõrvaltoimed võivad tekkida kaua aega pärast viimast annust.

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Remsima 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber Infliximab

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Teie arst annab teile lisaks Patsiendi hoiatuskaardi, mis sisaldab olulist ohutusala informatsiooni, mida te peate silmas pidama enne Remsima-ravi ja kogu ravi vältel.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähtud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Remsima ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Remsima kasutamist
3. Kuidas Remsima't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Remsima't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Remsima ja milleks seda kasutatakse**

Remsima sisaldab toimeainet, mida nimetatakse infliksimabiks. Infliksimab on teatud tüüpi valk, mis pärineb inimesest ja hiirest.

Remsima kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse TNF-i blokaatoriteks. Seda kasutatakse täiskasvanutel järgmiste põletikuliste haiguste korral:

- reumatoidartriit
- psoriaatiline artriit
- anküloseeriv spondüliit (Bechterew' tõbi)
- psoriaas

Remsima't kasutatakse ka täiskasvanutel ja 6-aastastel ja vanematel lastel:

- Crohni tõve korral
- haavandilise koliidi korral

Remsima toimib, blokeerides sellise valgu toimet, mida nimetatakse tuumornekroosifaktor alfaks (TNF<sub>α</sub>). See valk osaleb organismi põletikulistes protsessides ja seda blokeerides võib vähendada teie organismis põletikku.

#### **Reumatoidartriit**

Reumatoidartriit on põletikuline liigeste haigus. Aktiivse reumatoidartriidi korral antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui haigus ei allu nendele ravimitele piisavalt hästi, antakse teile Remsima't, mida te võtate kombinatsioonis teise ravimiga, mida nimetatakse metotreksaadiks, eesmärgiga:

- vähendada haigusnähte ja sümptomeid,
- aeglustada teie liigeste kahjustumist,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

### **Psoriaatiline artriit**

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, millega tavaliselt kaasub psoriaas. Kui te põete aktiivset psoriaatilist artriiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui haigus ei allu nendele ravimitele piisavalt hästi, antakse teile Remsima't eesmärgiga:

- vähendada haigusnähte ja sümptomeid,
- aeglustada teie liigeste kahjustumist,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

### **Anküloseeriv spondüliit (Bechterew' tõbi)**

Anküloseeriv spondüliit on selgroo põletikuline haigus. Kui te põete anküloseerivat spondüliiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui haigus ei allu nendele ravimitele piisavalt hästi, antakse teile Remsima't eesmärgiga:

- vähendada haigusnähte ja sümptomeid,
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

### **Psoriaas**

Psoriaas on naha põletikuline haigus. Kui teil on mõõdukas kuni raskekujuline naastuline psoriaas, antakse teile esmalt teisi ravimeid või teisi raviseid, nagu valgusravi. Kui teie haigus ei allu nendele ravimitele või ravidele piisavalt hästi, antakse teile Remsima't eesmärgiga vähendada haigusnähte ja sümptomeid.

### **Haavandiline koliit**

Haavandiline koliit on soole põletikuline haigus. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui haigus ei allu nendele ravimitele piisavalt hästi, antakse teile selle haiguse raviks Remsima't.

### **Crohni tõbi**

Crohni tõbi on soole põletikuline haigus. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui haigus ei allu nendele ravimitele piisavalt hästi, antakse teile Remsima't eesmärgiga:

- ravida aktiivset Crohni tõbe,
- vähendada soole ja naha vahel olevate ebanormaalsete avatud ühenduste (fistulite) arvu, kui teised ravimid või kirurgilised protseduurid ei ole aidanud.

## **2. Mida on vaja teada enne Remsima kasutamist**

### **Teile ei tohi Remsima manustada kui**

- te olete infliksimabi (Remsima toimeaine) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- te olete allergiline valkude suhtes, mida saadakse hiirtelt,
- teil on tuberkuloos või mõni muu tõsine infektsioon, nagu kopsupõletik või sepsis (tõsine bakteriaalne infektsioon veres),
- teil on südamepuudulikkus, mis on mõõdukas või raske.

Ärge laske end Remsima'ga ravida, kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arstiga, enne kui teile manustatakse Remsima't.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne kui teile manustatakse Remsima't, pidage nõu oma arstiga, kui teil on:

#### Eelnev kogemus mis tahes infliksimabi sisaldava ravimiga

- Rääkige oma arstile, kui te olete minevikus saanud ravi infliksimabi sisaldava ravimiga ja alustate nüüd uuesti Remsima-ravi.
- Kui teil on infliksimabravis olnud enam kui 16-nädalane vaheaeg, on ravi uuesti alustamisel suurem allergiliste reaktsioonide tekkimise risk.

### Infektsioonid

- Rääkige oma arstile, kui teil on infektsioon, isegi kui see on väga väike, enne kui teile manustatakse Remsima't.
- Kui te olete elanud või reisinud piirkonnas, kus sellised infektsioonid nagu histoplasmoos, koktsidioidmükoos või blastomükoos on sagedased, rääkige sellest oma arstile enne, kui teile manustatakse Remsima't. Need infektsioonid on põhjustatud spetsiifilist tüüpi seentest, mis võivad avaldada mõju kopsudele või teie teistele kehaosadele.
- Te võite kergemini nakatuda infektsioonidesse, kui teid ravitakse Remsima'ga. Kui olete 65-aastane või vanem, on teil risk suurem.
- Need infektsioonid võivad olla tõsised ning nende hulka võivad kuuluda tuberkuloos, viiruste, seente või bakterite poolt põhjustatud infektsioonid või teised oportunistlikud infektsioonid ning sepsis, mis võib olla eluohtlik.

Rääkige koheselt oma arstile, kui teil tekivad Remsima-ravi jooksul infektsiooninähud. Nähtude hulka kuuluvad palavik, köha, gripitaolised nähud, halb enesetunne, punane või kuum nahk, haavad või probleemid hammastega. Teie arst võib soovitada Remsima-ravi ajutiselt katkestada.

### Tuberkuloos

- Väga tähtis on, et informeeriks te oma arsti, kui teil on kunagi olnud tuberkuloos või kui te olete olnud lähedases kontaktis inimesega, kellel on või on olnud tuberkuloos.
- Teie arst kontrollib teid, et näha, kas teil on tuberkuloos. Remsima'ga ravitud patsientidel on teatatud tuberkuloosi juhtudest, isegi neil patsientidel, keda on ravitud tuberkuloosivastaste ravimitega. Teie arst paneb need testid teie Patsiendi hoiatuskaardile kirja.
- Kui teie arst leiab, et teil on risk haigestuda tuberkuloosi, võidakse teid ravida tuberkuloosiravimitega, enne kui teile manustatakse Remsima't.

Rääkige koheselt oma arstile, kui teil tekivad tuberkuloosi nähud Remsima-ravi ajal. Nähtude hulka kuuluvad pidev köha, kehakaalu langus, väsimuse tunne, palavik, öine higistamine.

### Hepatiit B viirus (HBV)

- Rääkige oma arstile kui te olete hepatiit B viiruse kandja, kui teil on või kui teil on olnud hepatiit B enne, kui teile manustatakse Remsima't.
- Rääkige oma arstile, kui te arvate, et teil võib olla risk nakatuda HBV-sse.
- Teie arst peab teid kontrollima HBV suhtes.
- Ravi TNF blokaatoritega, nagu Remsima, võib viia hepatiit B viiruse reaktivatsioonini patsientidel, kes on selle viiruse kandjad. See võib mõnedel juhtudel olla eluohtlik.

### Südamehaigused

- Rääkige oma arstile, kui teil on mõni südamehaigus, nagu kerge südamepuudulikkus.
- Teie arst soovib teie südamefunktsiooni hoolikalt jälgida.

Rääkige koheselt oma arstile, kui teil tekivad uued südamepuudulikkuse nähud või olemasolevate nähtude halvenemine Remsima-ravi ajal. Nähtude hulka kuuluvad hingeldus või jalgade paistetused.

### Vähk ja lümfoom

- Rääkige oma arstile, kui teil on või on kunagi olnud lümfoom (üks verevähi tüüp) või mistahes muud tüüpi vähk, enne kui teile manustatakse Remsima't.
- Patsientidel, kellel on raske reumatoidartriit ja kellel see haigus on olnud pikka aega, võib olla keskmisest suurem risk lümfoomi tekkeks.
- Lastel ja täiskasvanutel, kes võtavad Remsima't, võib olla suurenenud risk lümfoomi või muu vähi tekkeks.
- Mõnedel TNF-blokaatoritega, sh Remsima'ga, ravitud patsientidel, on tekkinud harva esinev vähi tüüp, mida nimetatakse hepatospleeniliseks T-rakuliseks lümfoomiks. Enamik nendest patsientidest olid noorukid või noored meessoost täiskasvanud ning enamikul neist oli Crohni tõbi või haavandiline koliit. Seda tüüpi vähk on tavaliselt lõppenud surmaga. Peaaegu kõik need patsiendid olid TNF-blokaatoritele lisaks saanud ravimeid, mida tuntakse asatiopriini või 6-merkaptopuriini nime all.

- Mõnedel patsientidel, keda on ravitud infliksimabiga on tekkinud teatud tüüpi nahavähke. Teatage oma arstile, kui ravi ajal või pärast seda on mis tahes muutusi naha välimuses või kui nahale tekivad vohandid.
- Mõnel naisel, kes on reumatoidartriidi tõttu saanud ravi Remsima'iga, on tekkinud emakakaelavähk. Naistel, sh üle 60 aasta vanustel naistel, kes võtavad Remsima'i, võib arst soovitada jätkata emakakaelavähi sõeluuringute tegemist.

#### Kopsuhaigus või krooniline suitsetamine

- Rääkige oma arstile, kui teil on kopsuhaigus, mida nimetatakse krooniliseks obstruktiivseks kopsuhaiguseks (KOK), või kui te olete krooniline suitsetaja, enne kui teile manustatakse Remsima't.
- Patsientidel, kellel on KOK ja patsientidel, kes on kroonilised suitsetajad, võib Remsima kasutamisega olla suurenenud kasvaja tekkerisk.

#### Närvisüsteemi haigus

- Rääkige oma arstile, kui teil on või on kunagi olnud probleem, mis mõjutab teie närvisüsteemi, enne kui teile manustatakse Remsima't. Siia kuuluvad hulgiskleroos, Guillan-Barre' sündroom, kui teil on krambihood või teil on diagnoositudoptiline neuriit.

Rääkige koheselt oma arstile, kui teil tekivad närvihaiguse sümptomid Remsima-ravi ajal. Nähtude hulka kuuluvad muutused nägemises, nõrkus kätes või jalgades, mistahes kehaosa tuimus või surin.

#### Ebanormaalsed naha avatud ühendused

- Rääkige oma arstile, kui teil on nahas mistahes ebanormaalseid avatud ühendusi (fistulid), enne kui teile manustatakse Remsima.

#### Vaktsineerimised

- Rääkige oma arstiga, kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teil plaanitakse seda teha.
- Te ei tohi Remsima kasutamise ajal saada teatud vaktsiine.
- Teatud vaktsineerimised võivad põhjustada infektsioone. Kui te saite raseduse ajal Remsima't, võib teie lapsel esineda kõrge risk sellise infektsiooni tekkeks kuni 6 kuud pärast lapse sündi. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Remsima kasutamisest, et nad saaksid otsustada, millal tohib teie last vaktsineerida, sh elusvaktsiinidega nagu BCG-vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks). Lisateavet vt lõigust "Rasedus ja imetamine".

#### Terapeutilised nakkusetekitajad

- Rääkige oma arstiga, kui te olete hiljuti saanud või teile kavatsatakse anda terapeutilisi nakkusetekitajaid (nt BCG instillatsioon vähi raviks).

#### Kirurgilised operatsioonid või hambaravi protseduurid

- Rääkige oma arstile, kui teil on plaanis mistahes kirurgilised operatsioonid või hambaravi protseduurid.
- Rääkige oma kirurgile või hambaarstile, kes protseduuri teostab, et te saate ravi Remsima'ga, näidates talle oma Patsiendi hoiatuskaarti.

#### **Lapsed ja noorukid**

##### Eelnev info kehtib ka laste ja noorukite puhul. Lisaks:

- Mõnedel TNF-i blokeerivaid ravimeid, nagu Remsima, võtnud lastel ja teismelistel patsientidel esines vähi juhtumeid, sealhulgas ebatavalist tüüpi, mis mõnel korral lõppes surmaga.
- Remsima't võtnud lastel tekkis infektsioone sagedamini kui täiskasvanutel.
- Lastel peavad soovitatavad vaktsineerimised olema teostatud enne ravi alustamist Remsima'ga.

Remsima't võib lastel kasutada vaid siis, kui neil ravitakse Crohni tõbe või haavandilist koliiti. Need lapsed peavad olema 6-aastased või vanemad.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, pidage nõu oma arstiga, enne kui teile Remsima't manustatakse.

### **Muud ravimid ja Remsima**

Patsiendid, kellel on põletikulised haigused võtavad juba ravimeid oma haiguse raviks. Need ravimid võivad tekitada kõrvaltoimeid. Teie arst annab teile nõu, milliste teiste ravimite kasutamist te peate jätkama Remsima saamise ajal.

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud mis tahes teisi ravimeid Crohni tõve, haavandilise koliidi, reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artriidi või psoriaasi ravimiseks või ilma retseptita ostetud ravimeid, nagu vitamiine ja taimseid ravimeid.

Eeskätt rääkige oma arstile, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest:

- Ravimid, mis mõjutavad teie immuunsüsteemi.
- Kineret (sisaldab anakinrat). Remsima't ja Kineret'i ei tohi koos kasutada.
- Orenzia (sisaldab abatasepti). Remsima't ja Orenzia't ei tohi koos kasutada.

Remsima'i kasutamise ajal ei tohi te saada elusvaktsiine. Kui kasutasite Remsima'i raseduse ajal, rääkige sellest oma lapse arstile ja teistele teie lapsega tegelevatele tervishoiutöötajatele enne, kui laps saab mõne vaktsiini.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga enne Remsima kasutamist.

### **Rasedus ja imetamine**

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Remsima'i tohib kasutada raseduse ajal üksnes juhul kui teie arst peab seda hädavajalikuks.
- Te peaksite vältima rasestumist, kui teid ravitakse Remsima'ga ja 6 kuud pärast seda, kui teil lõpetatakse Remsima-ravi. Vestelge oma arstiga rasestumisvastaste vahendite kasutamisest selle ravi ajal.
- Ärge imetage sel ajal last, kui teid ravitakse Remsima'ga ega 6 kuud pärast viimast Remsima ravikuuri.
- Kui te saite raseduse ajal Remsima't, võib teie lapsel esineda kõrgenenud risk infektsiooni tekkeks.
- On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Remsima kasutamisest enne, kui last vaktsineeritakse. Kui saite raseduse ajal Remsima'i, võib BCG-vaktsiini (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks) manustamine lapsele 6 kuu jooksul alates sünnist põhjustada raskete tüsistustega infektsiooni, sh surma. 6 kuu jooksul pärast sündi ei tohi teie laps saada elusvaktsiine nagu BCG-vaktsiin. Lisateavet vt vaktsineerimist kirjeldavast lõigust.
- On leitud, et lastel, kes on sündinud raseduse ajal Remsima-ravi saanud naistele, on valgete vereliblede arv tõsiselt langenud. Kui teie lapsel on pidevalt palavikud või nakkused, võtke viivitamatult ühendust oma lapse arstiga.

### **Autojuhtimine ja masinate töötamine**

Remsima ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise või tööriistade või masinate käsitlemise võimet. Ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid, kui te tunnete pärast Remsima saamist pearinglust.

### **Remsima sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

### 3. Kuidas Remsima'i kasutada

#### Kuidas Remsima't manustatakse

- Remsima't manustab teile arst või haiglaõde .
- Teie arst või haiglaõde valmistavad Remsima süstelahuse ette.
- Remsima lahus süstitakse aeglaselt (2 tunni jooksul) ühte teie veenidest. See on tavaliselt teie käsivarrel. Seda nimetatakse intravenoosseks infusiooniks või tilgaks. Pärast kolmandat ravi võib teie arst otsustada teile Remsima't manustada 1-tunnise perioodi jooksul.
- Teid jälgitakse sel ajal, kui teile Remsima't manustatakse ja ka 1 kuni 2 tunni jooksul pärast seda.

#### Kui palju Remsima't manustatakse

- Arst otsustab teie annuse (mg-des) ja selle, kui sageli teile Remsima't manustatakse. See sõltub teie haigusest, kehakaalust ja sellest, kui hästi teie haigus allub Remsima'le.
- Allpool olev tabel näitab, kui sageli teile seda ravimit antakse.

1. ravi	0 nädalat
2. ravi	2 nädalat pärast teie 1. ravi
3. ravi	6 nädalat pärast teie 1. ravi
Järgnevad ravid	Iga 6 kuni 8 nädala järel sõltuvalt teie haigusest

#### Reumatoidartriit

Soovitav annus on 3 mg iga kg kehakaalu kohta.

#### Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit (Bechterew' tõbi), psoriaas, haavandiline koliit ja Crohni tõbi

Soovitav annus on 5 mg iga kg kehakaalu kohta.

#### Kasutamine lastel ja noorukitel

Lastel (6-aastased ja vanemad), kellel ravitakse Crohni tõbe või haavandilist koliiti, on soovitatav annus sama mis täiskasvanutel.

#### Kui teile manustatakse liiga palju Remsima't

Kuna seda ravimit manustab teie teie arst või haiglaõde, on ebatõenäoline, et teile manustatakse liiga suur kogus. Liiga suure koguse Remsima manustamisel puuduvad teadaolevalt kõrvaltoimed.

#### Kui te unustate või jätate Remsima-infusiooni vahele

Kui te unustate või jätate vahele kokkulepitud Remsima manustamise, pange endale niipea kui võimalik kirja uus aeg.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või möödukad, kuid mõnedel patsientidel võivad esineda tõsised kõrvaltoimed ja need võivad vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad tekkida ka pärast seda, kui teie ravi Remsima'ga on lõppenud.

#### Informeerige oma arsti koheselt, kui te märkate midagi järgnevast:

- **Allergilise reaktsiooni nähud**, nagu näo, huulte, suu või kõri turse, mis võib põhjustada ka neelamis- või hingamisraskusi, nahalööve, nõgeslööve, käte, jalgade või pahklude turse. Allergiline reaktsioon võib toimuda 2 tunni jooksul alates teie infusioonist või hiljem. Teiste allergilise reaktsiooni nähtude, mis võivad tekkida kuni 12 päeva pärast teie infusiooni, hulka kuuluvad valu lihastes, palavik, liigesvalu või valu lõualuus, kurguvalu või peavalu

- **Südamehaiguse nähud**, nagu ebamugavustunne või valu rinnus, valu käsivarres, kõhuvalu, hingeldus, ärevus, joobnud tunne, pearinglus, minestus, higistamine, iiveldus, oksendamine, südamepekslemine või väärinad rinnus, kiire või aeglane südame löögisagedus ja/või jalgade turse
- **Infektsiooni nähud (sealhulgas tuberkuloos)**, nagu palavik, väsimuse tunne, (pidev) köha, hingeldus, gripitaolised sümptomid, kehakaalu langus, öine higistamine, kõhulahtisus, haavad, probleemid hammastega või põletav tunne urineerimisel
- **Kopsuhaiguse nähud**, nagu köhimine, hingamisraskused või pitsitustunne rinnus
- **Närvisüsteemi haiguse nähud (sh silmaprobleemid)**, nagu krampid, mistahes kehaosa kihelustunne või tuimus, käte või jalgade nõrkus, silmanägemise muutused, nagu kahelinägemine või muud silmaprobleemid
- **Maksahaiguse nähud**, nagu silmade või naha kollasus, tumepruuni värvusega uriin või valu paremal ülakõhus, palavik
- **Immuunsüsteemi häire, mida nimetatakse luupuseks, nähud**, nagu liigesvalu või lööve põskedel või kätel, mis on tundlik päikese suhtes
- **Verepildi muutuse nähud**, nagu pidev palavik, kergem verejooksu või sinikate teke või kahvatus.

Informeerige oma arsti koheselt, kui te märkate midagi ülaltoodust.

#### **Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)**

- Kõhuvalu, halb enesetunne
- Viirusnakkused, nagu herpes või gripp
- Ülemiste hingamisteede nakkused, nt ninakõrvalurkepõletik
- Peavalu
- Infusioonist põhjustatud kõrvaltoime
- Valu.

#### **Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada 1 kuni 10 inimest 100-st)**

- Muutused maksa töös, maksaensüümide aktiivsuse tõus (kajastuvad vereproovides)
- Kopsu- või rindkere infektsioonid, nagu bronhiit või kopsupõletik
- Raske või valulik hingamine, valu rinnus
- Verejooks maos või sooltes, kõhulahtisus, seedehäire, kõrvetised, kõhukinnisus
- Nõgestõve tüüpi lööve (nõgeslööve), sügelev lööve või nahakuivus
- Tasakaaluprobleemid või pearinglus
- Palavik, suurenenud higistamine
- Vereringeprobleemid, nagu madal või kõrge vererõhk
- Sinikate teke, kuumahood või ninaverejooks; soe, punane nahk (punetus)
- Väsimuse või nõrkuse tunne
- Bakteriaalsed nakkused, nagu veremürgitus, mädapaise või nahapõletik (tselluliit)
- Vereprobleemid, nagu kehvveresus või madal valgete vereliblede arv
- Paistes lümfisõlmed
- Depressioon, uneprobleemid
- Silmaprobleemid, sh punetavad silmad ja põletikud
- Kiire südame löögisagedus (tahhükardia) või südameklappimine
- Valu liigestes, lihastes või seljas
- Kuseteede põletik
- Psoriaas (ehk soomussammaspool), nahaprobleemid, nagu nt ekseem ja juuste kadu
- Süstekoha reaktsioonid, nagu valu, turse, punetus või sügelus
- Külmvärinad, vedeliku kogunemine naha alla, mis põhjustab turset
- Tuimus või kihelustunne.

#### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada 1 kuni 10 inimest 1000-st)**

- Verevarustuse puudulikkus, veeni turse

- Nahaprobleemid, nagu villide teke, soolatuükad, naha ebatavaline värvumine või pigmentatsioon, või turses huuled
- Rasked allergilised reaktsioonid (nt anafülaksia), immuunsüsteemi häire, mida nimetatakse luupuseks, allergilised reaktsioonid võõrvalkude suhtes
- Haavad, mis nõuavad paranemiseks pikemat aega
- Maksaturse (hepatiit) või sapipõie turse, maksakahjustus
- Hajameelsuse, ärrituvuse, segasuse, närvilisuse tunne
- Silmaprobleemid, sealhulgas hägune või vähenenud nägemine, punsunud silmad või odraiva
- Südamepuudulikkuse teke või halvenemine, aeglane südame löögisagedus
- Minestamine
- Vapuskrambihood, närvisüsteemi häired
- Soolemulgustus või -ummistus, kõhuvalu või --krambid
- Kõhunäärme turse (pankreatiit)
- Seeninfektsioonid, nagu pärmseene infektsioon
- Kopsuprobleemid (nagu kopsuturse)
- Vedelik kopsude ümber (pleuraefusioon)
- Neerude infektsioonid
- Madal vereliistakute arv, liiga palju valgeid vereliblesid
- Tupeinfektsioonid.

#### **Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)**

- Verevähi tüüp (lümfoom)
- Teie veri ei varusta teie organismi piisavalt hapnikuga, vereringeprobleemid, nagu veresoonte ahenemine
- Ajukelme põletik (meningiit)
- Infektsioonid nõrgenenud immuunsüsteemi tõttu
- Hepatiit B infektsioon, kui teil on minevikus olnud hepatiit B
- Ebanormaalne koeturse või -kasv
- Väikeste veresoonte turse (vaskuliit)
- Immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (nagu sarkoidoos)
- Huvi või emotsiooni puudus
- Tõsised nahaprobleemid, nagu toksiline epidermaalnekroolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom või mitmekujuline nahaverevus, nahaprobleemid, nt mädakolded
- Tõsised närvisüsteemi häired, nagu transversaalskleroos, hulgiskleroosi sarnane haigus, nägemisnärvipõletik või Guillain-Barré sündroom
- Vedeliku kogunemine südamepaunas (perikardiefusioon)
- Tõsised kopsuprobleemid (nagu interstitsiaalne kopsuhaigus)
- Melanoom (üks nahavähi tüüp)
- Emakakaelavähk
- Vererakkude vähesus, sh tõsiselt langenud valgeverelibledede arv.

#### **Teised kõrvaltoimed (esinemissagedus teadmata)**

- Vähk lastel ja täiskasvanutel
- Harv verevähk, mis puudutab enamasti noori inimesi (hepatospleeniline T-raku lümfoom)
- Maksapuudulikkus
- Merkeli raku kartsinoom (üks nahavähi tüüp)
- Dermatomiüosiidiks (lihaskõrge, millega kaasneb nahalööve) nimetatava seisundi halvenemine
- Ajutine nägemise kaotus infusiooni ajal või 2 tunni jooksul pärast infusiooni;
- Elusvaktsiini kasutamine võib põhjustada nakkuse, mida põhjustavad vaktsiinis sisalduvad elusad viirused või bakterid (kui teil on nõrgenenud immuunsüsteem).

#### **Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel**

Lastel, kes said infliksimab-ravi Crohni tõve tõttu, esines kõrvaltoimete osas teatud erinevusi võrreldes Crohni tõvega täiskasvanutega, kes said infliksimab'i. Kõrvaltoimed, mida lastel esines sagedamini, olid järgmised: punaste verelibledede vähesus (aneemia), veri väljaheites, valgete verelibledede vähesus



(leukopeenia), punetus või punastamine (õhetus), viirusinfektsioonid, neutrofiilide (valged verelibled, mis võitlevad infektsioonidega), vähesus (neutropeenia), luumurd, bakteriaalne infektsioon ja allergilised reaktsioonid hingamisteedes.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Remsima't säilitada**

Üldiselt säilitavad Remsima't tervishoiutöötajad. Säilitamistingimused, juhul kui te peaksite neid vajama, on järgmised:

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
- Seda ravimit võib hoida ka ühekordselt kuni 6 kuu jooksul originaalpakendis väljaspool külmkappi temperatuuril kuni 25 °C. Sellisel juhul ei tohi ravimit enam külmkappi tagasi panna. Kirjutage uus kõlblikkusaeg (sh päev/kuu/aasta) karbile. Hävitage see ravim, kui seda ei ole kasutatud uue kõlblikkusaaja või karbile trükitud kõlblikkusaaja (kumb varasem on) jooksul.
- Kui Remsima on infusiooniks ette valmistatud, soovitatakse see manustada niipea kui võimalik (3 tunni jooksul). Siiski, kui lahus on valmistatud bakterivabades tingimustes, võib seda hoida külmkapis 2 °C...8 °C juures 24 tundi.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate värvuse muutust või kui see sisaldab võõrkehi.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Remsima sisaldab**

- Toimeaine on infliksimab. Iga viaal sisaldab 100 mg infliksimabi. Pärast ettevalmistamist sisaldab iga ml lahust 10 mg infliksimabi.
- Teised koostisosad on sahharoos, polüsorbaat 80, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, dinaatriumfosfaatdihüdraat.

### **Kuidas Remsima välja näeb ja pakendi sisu**

Remsima on saadaval klaasviaalides, mis sisaldavad infusioonilahuse kontsentradi pulbrit. Pulber on valge.

Remsima on pakendatud 1, 2, 3, 4 või 5 viaali kaupa. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja**

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

### **Tootja**

Biotec Services International Ltd.  
Biotec House,  
Central Park  
Western Avenue  
Bridgend Industrial Estate

Bridgend, CF31 3RT  
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**  
Mundipharma CVA  
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

**България**  
EGIS Bulgaria EOOD  
Тел.: + 359 2 987 6040  
office@egis.bg

**Česká republika**  
EGIS Praha, spol. s r.o.  
Tel: + 420 227 129 111  
egispraha@egispraha.cz

**Danmark**  
Orion Pharma A/S  
Tlf: + 45 86 14 00 00

**Deutschland**  
Mundipharma GmbH  
Tel: + 49 6431 7010

**Eesti**  
Orion Pharma Eesti OÜ  
Tel: + 372 6 644 550

**Ελλάδα**  
BIANEE A.E.  
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

**España**  
KERN PHARMA, S.L.  
Tel: + 34 93 700 25 25

**France**  
Biogaran  
Tél: + 33 (0) 800 970 109

**Hrvatska**  
OKTAL PHARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6595 777  
oktal-pharma@oktal-pharma.hr

**Ireland**  
Pinewood Laboratories Limited  
Tel: + 1 800 812 674

**Lietuva**  
EGIS Pharmaceuticals PLC atstovybė  
Tel: +370 5231 4658  
vilnius@egis.lt

**Luxembourg/Luxemburg**  
Mundipharma CVA,  
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

**Magyarország**  
Egis Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: + 36 1 803 5555  
mailbox@egis.hu

**Malta**  
Medical Logistics Ltd.  
Tel: + 356 2755 9990  
info@medicallogisticsltd.com

**Nederland**  
Mundipharma Pharmaceuticals B.V.  
Tel: + 31 33 450 8270

**Norge**  
Orion Pharma AS  
Tlf: + 47 40 00 42 10

**Österreich**  
Astro-Pharma GmbH  
Tel.: +43 1 97 99 860  
office@astro-pharma.at

**Polska**  
EGIS Polska Dystrybucja Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 417 9200  
recepca@egis.pl

**Portugal**  
PharmaKERN Portugal – Produtos  
Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.  
Tel: + 351 214 200 290

**România**  
Egis Pharmaceuticals PLC Romania  
Tel: + 40 21 412 0017  
office@egis.ro

**Slovenija**  
OPH Oktal Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 1 519 29 22

info@oktal-pharma.si

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Egis Slovakia spol.s r.o.  
Tel: + 421 2 3240 9422  
info@egis.sk

**Italia**

Mundipharma Pharmaceuticals srl  
Tel: + 39 02 3182881

**Suomi/Finland**

Orion Pharma  
Puh/Tel: + 358 10 4261

**Κύπρος**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Τηλ: + 36 1 231 0493  
adam.mattyus@kinstellar.com

**Sverige**

Orion Pharma AB  
Tel: + 46 8 623 64 40

**Latvija**

EGIS Pharmaceuticals PLC parstavnecibas  
Tel: + 371 676 13 859  
office@egis.lv

**United Kingdom**

Napp Pharmaceutical Group  
Tel: + 44 1223 424444

**Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.  
See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

---

## **Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele** **Kasutamise ja käsitsemise juhend – säilitamistingimused**

Hoida temperatuuril 2 °C...8 °C.

Ületamata algset kõlblikusaega, võib Remsima't hoida temperatuuril kuni 25 °C ühekordselt kuni 6 kuu jooksul. Uus kõlblikusaeg tuleb kirjutada karbile. Pärast külmkapist eemaldamist ei tohi Remsima't külmkappi tagasi panna.

## **Kasutamise ja käsitsemise juhend – lahustamine, lahjendamine ja manustamine**

1. Vajalik annuse suurus ja vajaminevate Remsima viaalide hulk tuleb välja arvestada. Iga Remsima viaal sisaldab 100 mg infliksimabi. Kasutamiskõlblik Remsima-lahuse kogumaht tuleb välja arvestada.
2. Iga Remsima viaali sisu tuleb aseptilistes tingimustes lahustada 10 ml süstevees, kasutades selleks 21 G (0,8 mm) või peenema nõelaga süstalt. Viaali kaitse tuleb eemaldada ja kork 70%-lise alkoholiga niisutatud lapiga puhtaks pühkida. Nõel tuleb läbi viaali kummist punnkorgi keskosa suruda ja süstevee juga vastu viaali klaasseina juhtida. Lahust tuleb viaali õrnalt keerutades liigutada, et pulber lahustuks. Pikaajalist ja jõulist raputamist tuleb vältida. VIAALI EI TOHI LOKSUTADA! Kasutamiskõlblikuks muutmise käigus võib lahuses moodustuda vaht. Valmistatud lahusel tuleb lasta 5 minutit seista. Lahus peab olema värvitu või helekollakas ja opalestseeruv. Kuna infliksimab on valk, võivad lahuses moodustuda mõned väikesed läbipaistvad osakesed. Lahust ei tohi kasutada, kui on märgata hägustumist, värvuse muutumist või võõrkehi.
3. Kogu kasutamiseks valmistatud Remsima-lahus tuleb lahjendada 250 ml-sse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusesse. Ärge lahjendage manustamiskõlblikuks muudetud Remsima-lahust ühegi teise lahusega. Lahjendamiseks tuleb esmalt eemaldada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi sisaldavast 250 ml-st klaaspudelist või infusioonikotist Remsima-lahusega võrdne maht naatriumkloriidi lahust. Vajalik kogus valmistatud Remsima-lahust tuleb aeglaselt 250 ml infusioonipudelis või –kotti lisada ning ettevaatlikult segada.
4. Lahus tuleb infundeerida perioodi jooksul, mis ei tohi olla lühem soovituslikust infusiooniajast (vt lõik 3). Preparaadi manustamiseks tohib kasutada ainult steriilset, mittepürogeenset, madala valgusiduvusega filtrit (poori suurus 1,2 µm või väiksem). Kuna preparaadis ei ole säilitusaineid, on soovitatav alustada infusioonilahuse manustamist võimalikult ruttu, hiljemalt 3 tunni jooksul lahustamise hetkest. Kui lahus on valmistatud aseptilistes tingimustes ja säilitatud temperatuuril 2 °C...8 °C, võib Remsima infusioonilahust kasutada 24 tunni jooksul. Järele jäänud infusioonilahust ei tohi säilitada järgmiseks kasutamiskorraks.
5. Enne ravimi manustamist tuleb Remsima't visuaalselt kontrollida, et ei esineks tahkeid osakesi ja värvuse muutusi. Lahust ei tohi kasutada kui on märgata hägustumist, värvuse muutumist või muid võõrkehi.
6. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.