

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Remsima 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg infliximab injekciós üvegenként\*. Feloldás után az oldat milliliterenként 10 mg infliximabot tartalmaz.

\*Az infliximab egy kiméra jellegű humán-murin IgG1 monoklonális antitest, melyet egér eredetű hybridoma sejtekben, rekombináns DNS-technológiával állítottak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

A por fehér színű.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Rheumatoid arthritis

A Remsima metotrexáttal kombinálva javallott olyan aktív rheumatoid arthritises felnőtt betegek tüneteinek és panaszainak csökkentésére és a fizikális funkcióik javítására:

- akik esetében a betegséget befolyásoló reuma elleni szerekkel (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) végzett kezelés, beleértve a metotrexáttal való kezelést is, nem volt eredményes.
- akiknél a súlyos fokú, aktív és progresszív betegséget korábban nem kezelték metotrexáttal vagy más DMARD-dal.

Ezekben a betegcsoportokban röntgenvizsgálattal igazoltan csökkent az ízületi károsodás előrehaladásának üteme (lásd 5.1 pont).

#### Felnőttkori Crohn-betegség

A Remsima javallott:

- közepes és súlyos fokú, aktív Crohn-betegség kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak a megfelelő mértékű és időtartamú kortikoszteroid és/vagy immunszuppresszív kezelésre, vagy azon betegeknek, akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkkel szemben.
- a fisztulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegség kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak a megfelelő mértékű és időtartamú hagyományos kezelésre (beleértve az antibiotikum-terápiát, drenázst és immunszuppresszív terápiát).

### Gyermekkori Crohn-betegség

A Remsima javallott súlyos fokú, aktív Crohn-betegség kezelésére 6 és 17 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél, akik nem reagáltak a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroid, az immunmoduláns és az elsődleges étrendi kezelést, illetve akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkel szemben. Az infliximabot csak hagyományos immunszuppresszív kezeléssel kombinálva vizsgálták.

### Colitis ulcerosa

A Remsima javallott középsúlyos-súlyos aktív colitis ulcerosa kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokat, a 6-merkaptopurint (6-MP) vagy az azatioprint (AZA), vagy azon betegeknek, akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkel szemben.

### Gyermekkori colitis ulcerosa

A Remsima a súlyos fokú, aktív colitis ulcerosa kezelésére javallott azoknál a 6 és 17 év közötti gyermekeknél és serdülőknél, akik nem megfelelően reagáltak a kortikoszteroidokat és 6-MP-t vagy AZA-t magában foglaló hagyományos kezelésre, vagy akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkel szemben.

### Spondylitis ankylopoetica

A Remsima javallott súlyos, aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre.

### Arthritis psoriatica

A Remsima javallott aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére felnőtt betegeknek, amennyiben a korábbi DMARD-kezelésre adott reakció nem volt megfelelő.

A Remsima-t

- metotrexáttal kombinálva
- vagy azoknak a betegeknek, akik nem tolerálják a metotrexátot, vagy akiknek a metotrexát ellenjavallt, önmagában kell adni.

Mint ahogyan ezt a betegség poliarticularis, szimmetrikus altípusában szenvedő betegeknél röntgenvizsgálattal kimutatták, az infliximab javítja az arthritis psoriaticában szenvedő betegek fizikális funkcióját, és lassítja a perifériás ízületi károsodás progresszióját (lásd 5.1 pont).

### Psoriasis

A Remsima javallott középsúlyos-súlyos plakkos psoriasis kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak, vagy akiknél ellenjavallat, illetve intolerancia áll fenn más szisztémás kezelésekkel szemben, mint például ciklosporin, metotrexát vagy pszoralen ultraibolya A (PUVA) (lásd 5.1 pont).

## **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Remsima-kezelést csak olyan képzett orvos kezdheti el és felügyelheti, aki jártas a rheumatoid arthritis, a gyulladássos bélbetegségek, a spondylitis ankylopoetica, az arthritis psoriatica vagy a psoriasis felismerésében és kezelésében. A Remsima-t intravénásan kell beadni. A Remsima infúziókat olyan képzett egészségügyi személyzet adhatja be, akit kiképeztek az infúzióval kapcsolatos bármilyen probléma felismerésére. A Remsima-kezelésben részesülő betegnek át kell adni a Betegtájékoztatót és a speciális Figyelmeztető kártyát.

Remsima-kezelés alatt az egyidejűleg alkalmazott egyéb terápiákat, mint pl. kortikoszteroidok és immunszuppresszánsok adását, optimalizálni kell.

## Adagolás

*Felnőttek (≥ 18 év)*

### Rheumatoid arthritis

3 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 3 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

A Remsima-t metotrexáttal együtt kell adni.

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a klinikai válasz általában 12 hetes kezelésen belül kialakul. Amennyiben egy beteg reakciója nem kielégítő, vagy ez idő után már nem reagál a kezelésre, megfontolható a lépésenkénti, kb 1,5 mg/ttkg-onkénti dóziszemelés, maximum 7,5 mg/ttkg-ig, 8 hetente. Alternatívaként megfontolható 3 mg/ttkg alkalmazása akár 4 hetenkénti gyakorisággal. Amennyiben a kezelésre adott reakció megfelelő volt, a beteget a kiválasztott adaggal, illetve gyakorisággal kell tovább kezelni. A kezelés további folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél az első 12 héten belül, illetve a dózismódosítást követően egyértelmű terápiás előny nem mutatkozik.

### Közepes és súlyos fokú, aktív Crohn-betegség

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. héten. Amennyiben a beteg 2 adag után nem reagál, további infliximab-kezelés nem adható. Az első infúzióra 6 héten belül nem reagáló betegek további infliximab-kezelését nem támasztják alá a rendelkezésre álló adatok.

Reagáló betegeknél a továbbfolytatott kezelés alternatívái:

- Fenntartó kezelés: 5 mg/ttkg további infúzió az első infúzió után 6 héttel, majd ezt követően minden 8. héten, vagy
- Ismételt kezelés: 5 mg/ttkg infúzió, ha a betegség jelei és tünetei kiújulnak (lásd „Ismételt kezelés” bekezdést alább, valamint a 4.4 pont).

Bár összehasonlító adatok nem állnak rendelkezésre, olyan betegektől származó korlátozott mennyiségű adat, akik kezdetben reagáltak az 5 mg/ttkg adagra, de ez a válasz megszűnt, azt mutatja, hogy egyes betegek az adag emelésével újra reagálóká válhatnak (lásd 5.1 pont). A kezelés tovább folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél dózismódosítás után sem mutatkozik terápiás előny.

### Fisztulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegség

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten. Ha a beteg nem reagál a 3 adagolást követően, további infliximab-kezelés nem adható.

Reagáló betegeknél a tovább folytatott kezelés lehetséges módjai:

- fenntartó kezelés: további 5 mg/ttkg-os infúziók 8 hetente, vagy
- ismételt kezelés: 5 mg/ttkg infúzió, ha a betegség jelei és tünetei kiújulnak, majd 5 mg/ttkg-os infúziók 8 hetente (lásd „Ismételt kezelés” bekezdést alább, valamint a 4.4 pont).

Bár összehasonlító adatok nem állnak rendelkezésre, olyan betegektől származó korlátozott mennyiségű adat, akik kezdetben reagáltak az 5 mg/ttkg adagra, de ez a válasz megszűnt, azt mutatja, hogy egyes betegek az adag emelésével újra reagálóká válhatnak (lásd 5.1 pont). A kezelés tovább folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél dózismódosítás után sem mutatkozik terápiás előny.

Crohn-betegségben a betegség jeleinek és tüneteinek kiújulásakor alkalmazott ismételt kezelésre vonatkozó tapasztalatok korlátozottak, és a tovább folytatott kezelés lehetséges módjainak előnyeire és kockázataira vonatkozó összehasonlító adatok nem állnak rendelkezésre.

### Colitis ulcerosa

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a klinikai válasz általában 14 hetes kezeléson belül, azaz 3 adag után kialakul. A kezelés tovább folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél ezen idő alatt egyértelmű terápiás előny nem mutatkozik.

### Spondylitis ankylopoetica

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 6-8. héten. Ha a beteg nem reagál 6 héten belül (a 2. adag után), további infliximab-kezelés nem adható.

### Arthritis psoriatica

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

### Psoriasis

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, majd azután minden 8. héten. Ha a beteg nem reagál 14 hét után (a 4. adag után), további infliximab-kezelés nem adható.

### Ismételt kezelés Crohn-betegségben és rheumatoid arthritisben

Ha a betegség jelei és tünetei kiújulnak, az utolsó infúziót követő 16 héten belül ismét lehet alkalmazni a infliximabot. Klinikai vizsgálatok során a késői típusú túlérzékenységi reakciók nem voltak gyakoriak és 1 évnél rövidebb infliximab-mentes időszak után jelentkeztek (lásd 4.4 és 4.8 pont). Több mint 16 hetes infliximab-mentes időszak után végzett ismételt kezelés biztonságossága és hatásossága nincs igazolva. Ez vonatkozik mind a Crohn-betegekre, mind pedig a rheumatoid arthritises betegekre.

### Ismételt kezelés colitis ulcerosában

A 8 hetenkénti adagolástól eltérő ismételt kezelés hatásosságát és biztonságosságát nem állapították meg (lásd 4.4 és 4.8 pont).

### Ismételt kezelés spondylitis ankylopoeticában

A 6-8 hetenkénti adagolástól eltérő ismételt kezelés hatásosságát és biztonságosságát nem állapították meg (lásd 4.4 és 4.8 pont).

### Ismételt kezelés arthritis psoriaticában

A 8 hetenkénti adagolástól eltérő ismételt kezelés hatásosságát és biztonságosságát nem állapították meg (lásd 4.4 és 4.8 pont).

### Ismételt kezelés psoriasisban

Egy 20 hetes intervallumot követő, egyetlen infliximab-adaggal psoriasisban végzett kezelésből származó korlátozott tapasztalatok az első indukciós kezeléshez képest csökkent hatásosságot és az enyhe-középsúlyos infúziós reakciók nagyobb gyakoriságát mutatták (lásd 5.1 pont).

A betegség fellángolását követően alkalmazott indukciós kezelés megismétlésével szerzett korlátozott tapasztalatok alapján az infúziós reakcióknak a 8-hetenként adott fenntartó kezelés esetén észleltekhez viszonyított gyakoribb előfordulására lehet következtetni, beleértve a súlyos reakciókat is (lásd 4.8 pont).

### Ismételt kezelés az egyes indikációkban

Amennyiben a fenntartó kezelés megszakításra kerül, és a kezelés újbóli elkezdésére van szükség, az indukciós kezelés megismétlése nem ajánlott (lásd 4.8 pont). Ebben az esetben a Remsima-kezelést egyetlen dózis beadásával kell újra elkezdeni, amit a fent leírtak szerinti fenntartó kezelésnek kell követnie.

### *Idősek (≥ 65 év)*

Idős betegekben specifikus Remsima-vizsgálatokat nem végeztek. A klinikai vizsgálatok során jelentős, korhoz köthető clearance, illetve megoszlási térfogatbeli eltéréseket nem tapasztaltak. Adagmódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont). Idős betegek Remsima-kezelésének biztonságosságára vonatkozóan további információ a 4.4 és 4.8 pontban található.

### *Vese és/vagy májkárosodás*

A Remsima-t ezekben a betegpopulációkban nem vizsgálták. Adagolási javaslat nem tehető (lásd 5.2 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

#### *Crohn-betegség (6 és 17 éves kor között)*

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten. A rendelkezésre álló adatok nem támasztják alá a további infliximab-kezelést a terápia első 10 hetében nem reagáló gyermekeknél és serdülőknél (lásd 5.1 pont).

A kedvező klinikai hatás fenntartása érdekében egyes betegeknél rövidebb adagolási intervallumra lehet szükség, míg másoknál hosszabb adagolási időköz is elég lehet. Azoknál a betegeknél, akiknél a rövidített adagolási időköz kevesebb, mint 8 hét, a mellékhatások kockázata nagyobb lehet. A rövidített adagolási intervallummal folytatott tartós terápiát gondosan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél az adagolási időköz változása után a további terápiás haszon nem bizonyított.

A Remsima biztonságosságát és hatásosságát 6 év alatti, Crohn-betegségben szenvedő gyermekek esetében nem vizsgálták. A jelenleg rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok leírása az 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem tehető javaslat 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében.

#### *Colitis ulcerosa (6 és 17 éves kor között)*

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten. A rendelkezésre álló adatok nem támasztják alá a további infliximab-kezelést a terápia első 8 hetében nem reagáló gyermekgyógyászati betegeknél (lásd 5.1 pont).

A Remsima biztonságosságát és hatásosságát 6 év alatti, colitis ulcerosában szenvedő gyermekek esetében nem vizsgálták. A jelenleg rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok leírása az 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem tehető javaslat 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében.

#### *Psoriasis*

A Remsima biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében psoriasis indikációban nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem tehető javaslat.

#### *Juvenilis idiopathiás arthritis, arthritis psoriatica és spondylitis ankylopoetica*

A Remsima biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében juvenilis idiopathiás arthritis, arthritis psoriatica és spondylitis ankylopoetica indikációban nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem tehető javaslat.

#### *Juvenilis rheumatoid arthritis*

A Remsima biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében juvenilis rheumatoid arthritis indikációban nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem tehető javaslat.

### *Vese és/vagy májkárosodás*

A Remsima-t ezekben a betegpopulációkban nem vizsgálták. Adagolási javaslat nem tehető (lásd 5.2 pont).

## Az alkalmazás módja

A Remsima-t intravénásan kell beadni 2 órás időtartam alatt. Minden beteget, aki Remsima infúzióban részesül, az infúzió után legalább 1-2 órán át megfigyelés alatt kell tartani akut infúziós reakciók észlelése miatt. A sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek - úgymint adrenalin, antihisztaminok, kortikoszteroidok és endotrachealis tubus - rendelkezésre kell állniuk. Az infúziós reakciók kockázatának csökkentése érdekében a betegeket premedikációban lehet részesíteni, pl. antihisztaminnal, hidrokortizonnal és/vagy paracetamollal, és csökkenteni lehet az infúzió sebességét, különösen akkor, ha korábban már fellépett infúziós reakció (lásd 4.4 pont).

### *Rövidített infúzió felnőtt indikációkban*

Gondosan kiválasztott felnőtt betegek esetén, akik az indukciós fázis alatt legalább 3, kezdeti 2 órás Remsima infúziót toleráltak, és fenntartó kezelést kapnak, a rákövetkező infúziók során fontolóra vehető rövidebb, de legalább 1 órás beadási időtartam alkalmazása. Amennyiben infúziós reakció lép fel a rövidített infúzióval összefüggésben, a következő kezeléseknél fontolóra vehető egy alacsonyabb infúziós sebesség alkalmazása, amennyiben a terápia folytatódik. A 6 mg/ttkg-nál magasabb dózisu, rövidített infúziók hatását nem vizsgálták (lásd 4.8 pont).

Az elkészítésre és beadásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

## **4.3 Ellenjavallatok**

Infliximabbal (lásd 4.8 pont) vagy más, egérfélékből származó fehérjével vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység a beteg kórelőzményében.

Tuberkulózisos vagy egyéb súlyos fertőzésben – mint például szepszis, tályog és oportunistá fertőzés – szenvedő betegek (lásd 4.4 pont).

Közepes vagy súlyos fokú szívelégtelenségben (NYHA III/IV osztály) szenvedő betegek (lásd 4.4 és 4.8 pont).

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A biológiai gyógyszerek követhetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény védjegyét és gyártási számát egyértelműen dokumentálni (vagy jelezni) kell a beteg kartonján.

### Infúziós reakciók és túlérzékenység

Infliximab-kezeléssel kapcsolatban tapasztaltak akut infúziós reakciókat, mint például anafilaxiás sokkot és késleltetett túlérzékenységi reakciókat (lásd 4.8 pont).

Az akut infúziós reakció - az anafilaxiás reakciót is beleértve - kifejlődhet az infúzió beadásának ideje alatt (másodperceken belül), vagy néhány órával az infúzió beadását követően. Ha akut infúziós reakció lép fel, az infúzió beadását azonnal meg kell szakítani. A sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek - úgymint adrenalin, antihisztaminok, kortikoszteroidok és endotrachealis tubus - rendelkezésre kell állniuk. A betegeket előkezelésben lehet részesíteni, pl. antihisztaminnal, hidrokortizonnal és/vagy paracetamollal az enyhe és átmeneti reakciók megelőzésére. Infliximabbal szembeni antitestek kialakulhatnak, ami együtt jár az infúziós reakciók gyakoribb megjelenésével. Az infúziós reakciók kis hányada súlyos allergiás reakció volt. Összefüggést figyeltek meg az infliximabbal szembeni antitestek kialakulása és a kezelésre való reagálás csökkent időtartama között is. Immunmodulánsok együttes adása összefüggésben áll az infliximabbal szembeni antitestek alacsonyabb incidenciájával és az infúziós reakciók csökkent gyakoriságával. Az immunmodulánsok együttes adásának hatása kifejezettebb volt az időszakosan kezelt betegek esetében, mint azoknál, akiket fenntartó kezelésben részesítettek. Azon betegek esetében, akiknél felfüggesztik az immunszuppresszánsok adását az infliximab-kezelés előtt vagy alatt, nagyobb az antitestek kialakulásának kockázata. Az infliximabbal szembeni antitestek nem mindig mutathatók ki a

szérummintákban. Ha súlyos reakciók lépnek fel, tüneti kezelést kell alkalmazni, és tilos folytatni a Remsima- infúzió adását (lásd 4.8 pont).

Klinikai vizsgálatok során késleltetett túlérzékenységi reakciókról számoltak be. A rendelkezésre álló adatok arra engednek következtetni, hogy a Remsima-mentes időszak növekedésével fokozódik a késleltetett túlérzékenységi reakció jelentkezésének veszélye. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy forduljanak azonnal orvoshoz, ha bármilyen késleltetett nemkívánatos eseményt tapasztalnak (lásd 4.8. pont). Ha egy hosszabb periódus után a betegek ismételt kezelésben részesülnek, gondosan monitorozni kell őket a késleltetett túlérzékenységi reakció jeleinek és tüneteinek vonatkozásában.

### Fertőzések

A betegeket gondosan monitorozni kell a fertőzések – beleértve a tuberkulózist – vonatkozásában a Remsima-kezelés megkezdése előtt, az alatt és a kezelés befejezése után. Mivel az infliximab eliminációja 6 hónapig is eltarthat, a monitorozást ezen időszak alatt is folytatni kell. Tilos Remsima-val tovább kezelni a beteget, ha súlyos fertőzés vagy szepszis alakul ki.

Körültekintően kell eljárni, amikor a Remsima alkalmazását olyan beteg esetében tervezik, aki krónikus fertőzésben szenved vagy kórtörténetében visszatérő fertőzés szerepel, ideértve az egyidejűleg alkalmazott immunszuppresszív kezelést. A betegeket szükség szerint tájékoztatni kell a fertőzésekre vonatkozó lehetséges kockázati tényezőkről, azok elkerüléséről.

A tumornekrózis faktor alfa ( $TNF_{\alpha}$ ) gyulladást közvetít és módosítja a sejt immunválaszt. Kísérletes adatok szerint a  $TNF_{\alpha}$ -nak jelentős szerepe van az intracelluláris fertőzések legyőzésében. A klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy egyes, infliximabbal kezelt betegnél a szervezet fertőzéssel szembeni védekezőképessége meggyengül.

Megemlítendő, hogy a  $TNF_{\alpha}$  szuppressziója elfedheti a fertőzés tüneteit, mint például a lázat. A súlyos fertőzések atípusos klinikai megnyilvánulásainak, valamint a ritka és nem szokványos fertőzések típusos klinikai megnyilvánulásainak korai felismerése rendkívül fontos a diagnózis minél gyorsabb felállítása és a kezelés minél hamarabb történő elindítása szempontjából.

A  $TNF$ -gátlókkal kezelt betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzések iránt. Infliximabbal kezelt betegekben tuberkulózis, bakteriális fertőzés, a szepszist és a tüdőgyulladást is beleértve, invazív gomba, vírus és más opportunistá fertőzések kialakulását észlelték. Ezek közül a fertőzések közül némelyik halálos kimenetelű volt; a leggyakrabban jelentett opportunistá fertőzések, 5% feletti halálozási aránnyal, a pneumocystosis, a candidiasis, a listeriosis és az aspergillosis voltak. Azokat a betegeket, akiknél új keletű fertőzés alakul ki a Remsima-kezelés során, szoros megfigyelés alatt kell tartani, és teljes kivizsgálásnak kell alávetni. A Remsima adását abba kell hagyni, ha a betegnél súlyos fertőzés vagy szepszis lép fel, és megfelelő antimikrobás vagy gomba elleni kezelést kell kezdeni, ameddig a fertőzés meg nem szűnik.

### *Tuberkulózis*

Az infliximab-kezelésben részesülő betegek esetében beszámoltak aktív tuberkulózisról. Megemlítendő, hogy e jelentések többségében a tuberculosis extrapulmonalis volt, és helyi, illetve disszeminált betegség formájában jelentkezett.

A Remsima-kezelés megkezdése előtt minden beteg esetében fel kell mérni, hogy fennáll-e aktív vagy inaktív (latens) tuberkulózis. Ez a felmérés magában foglalja a részletes anamnézis felvételét, beleértve az egyéni tuberkulózis kórelőzményt, valamint korábbi tuberkulózis kontaktálás lehetőségét, és a korábbi és/vagy jelenlegi immunszuppresszív terápiát. Megfelelő szűrővizsgálatot, azaz tuberkulin-bőrpróbát és mellkas-röntgenvizsgálatot kell végezni minden betegnél (a helyi ajánlások figyelembevételével). Ajánlatos a vizsgálatok elvégzését feltüntetni a beteg figyelmeztető kártyáján. Felhívjuk a kezelőorvosok figyelmét, hogy a tuberkulin-bőrpróbának lehet álnegatív eredménye, különösen a súlyos betegségben szenvedők és a csökkent immunitású betegek esetében.

A Remsima-kezelést tilos elkezdeni, ha aktív tuberkulózist diagnosztizáltak (lásd 4.3 pont).



Látens tuberkulózis-gyanú esetén tuberkulózis-kezelésben jártas orvossal kell konzultálni. Az alábbiakban vázolt helyzetek mindegyikében nagyon gondosan mérlegelni kell a Remsima-kezelés haszon/kockázat arányát.

Ha inaktív (latens) tuberkulózist diagnosztizáltak, el kell kezdeni a latens tuberkulózis antituberkulotikus terápiáját a Remsima-kezelés megkezdése előtt a helyi ajánlásoknak megfelelően.

Olyan betegeknél, akik számos, tuberkulózisra hajlamosító tényezővel rendelkeznek és látens tuberkulózis tesztjük negatív, a Remsima elkezdése előtt mérlegelendő az antituberkulotikus kezelés.

Mérlegelendő továbbá az antituberkulotikus kezelés a Remsima elkezdése előtt olyan betegeknél is, akik kórtörténetében szerepel aktív vagy látens tuberkulózis, és ennek megfelelő kezelését nem lehet bizonyítani.

Néhány aktív tuberkulózis esetről számoltak be infliximabbal kezelt betegeknél a látens tuberkulózis kezelése alatt és után.

Minden beteget tájékoztatni kell, hogy forduljon orvoshoz, ha tuberkulózisra utaló tüneteket, panaszokat (pl. tartós köhögés, sorvadás/súlyvesztés, hőemelkedés) észlel a Remsima-kezelés alatt vagy az után.

#### *Invazív gombafertőzések*

Amennyiben a Remsima-val kezelt betegeknél súlyos szisztémás betegség alakul ki, invazív gombafertőzésre, például aspergillosisra, candidiasisra, pneumocystosisra, histoplasmosisra, coccidioidomycosisra vagy blastomycosisra kell gyanakodni, és a beteg kivizsgálásakor korai stádiumban konzultálni kell egy, az invazív gombafertőzések diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvossal.

Az invazív gombafertőzések inkább disszeminált, mintsem lokalizált formában jelentkezhetnek, továbbá az antigén- és antitest-vizsgálat eredménye negatív lehet egyes aktív fertőzésben szenvedő betegeknél. A végleges diagnózis megállapításáig is ajánlott a gombafertőzés kezelésének empirikus módon történő megkezdése, mérlegelve a súlyos gombafertőzés, illetve a gomba elleni-kezelés veszélyeit.

Azoknál a betegeknél, akik olyan területeken laknak vagy olyan területekre utaznak, ahol az invazív gombafertőzés, mint például a histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis endémiás, a Remsima-kezelés előnyét és kockázatát a Remsima-kezelés megkezdése előtt gondosan mérlegelni kell.

#### *Fisztulaképződéssel járó Crohn-betegség*

Fisztulaképződéssel járó Crohn-betegségben szenvedő olyan betegek esetében, akiknél akut gennyes fisztulák vannak jelen, nem szabad megkezdeni a Remsima-kezelést, amíg a lehetséges fertőzési források, különösen a tályogok meglétét ki nem zárták (lásd 4.3 pont).

#### A hepatitis B vírus (HBV) reaktivációja

A hepatitis B vírus reaktivációja következett be TNF-antagonista kezelésben – az infliximabot is beleértve – részesülő olyan betegeknél, akik e vírus krónikus hordozói. Néhány eset halálos kimenetelű volt.

A betegeknél a Remsima-kezelés megkezdése előtt vizsgálni kell a HBV-fertőzés meglétét. HBV fertőzöttnek bizonyult betegek esetében tanácsos a B vírushepatitis kezelésében gyakorlott szakorvossal konzultálni. A Remsima-kezelést igénylő HBV-hordozóknál a terápia ideje alatt, valamint az azt követő néhány hónapon át szoroson ellenőrizni kell az aktív HBV-fertőzésre utaló jeleket és tüneteket. TNF-antagonista kezelésben, s emellett – a HBV reaktiválódás megakadályozása érdekében – vírus elleni kezelésben is részesülő HBV-hordozókkal kapcsolatosan nem áll megfelelő

adat rendelkezésre. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV-fertőzés reaktiválódik, a Remsima-kezelést le kell állítani és – megfelelő szupportív terápia mellett – hatásos vírus elleni kezelést kell kezdeni.

### Hepatobiliáris történések

Az infliximab-kezelés kapcsán a forgalomba hozatalt követően sárgaság és nem infekciós eredetű hepatitis jelentkezését tapasztalták, ezek némelyike autoimmun hepatitis jellegzetességeit mutatta. Izolált esetekben májelégtelenség lépett fel, mely miatt májtranszplantációt végeztek, vagy amely halálos kimenetelű volt. Májfunkciós rendellenesség tüneteit és jeleit mutató betegek esetében meg kell állapítani, hogy károsodott-e a máj. Amennyiben sárgaság alakul ki és/vagy az ALT emelkedés eléri, illetve meghaladja a normálérték felső határának 5-szörösét, a Remsima-kezelést le kell állítani, és az eltérést alaposan ki kell vizsgálni.

### TNF-alfa-gátló és anakinra együttes adása

Anakinra és etanercept - egy másik TNF $_{\alpha}$ -t gátló anyag - együttes adásakor súlyos fertőzéseket és neutropeniát figyeltek meg klinikai vizsgálatokban, azonban klinikai előny nem származott az etanercept monoterápiában történő alkalmazásához képest. Az etanercept és anakinra kombinációs kezeléskor megfigyelt nemkívánatos események jellege miatt hasonló toxicitást eredményezhet az anakinra és más TNF $_{\alpha}$ -t gátló anyag kombinációja. Ezért a Remsima anakinrával történő kombinációja nem javasolt.

### TNF-alfa-gátló és abatacept együttes adása

Klinikai vizsgálatokban abatacept és a TNF-antagonisták együttes adásakor a fertőzések – beleértve a súlyos fertőzéseket – előfordulási gyakoriságának emelkedését figyelték meg a TNF-antagonisták monoterápiában történő alkalmazásához képest, miközben klinikailag kedvezőbb hatást nem észleltek. A Remsima és az abatacept kombinációja nem javasolt.

### Együttes alkalmazás más biológiai terápiákkal

Nem áll rendelkezésre elegendő információ az infliximab és olyan egyéb biológiai terápiák együttes alkalmazására vonatkozólag, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint az infliximabot. Az infliximab és ezen biológiai terápiák együttes alkalmazása a fertőzés fokozott kockázatának lehetősége és egyéb lehetséges farmakológiai kölcsönhatások miatt nem javasolt.

### Váltás biológiai DMARD-ok között

Óvatosan kell eljárni, és a betegeket folyamatosan figyelni kell az egyik biológiai terápiáról a másikra való áttérés esetén, mivel az egymást átfedő biológiai aktivitás tovább fokozhatja a nemkívánatos események, beleértve a fertőzés kockázatát is.

### Élő kórokozót tartalmazó oltóanyagok/terápiás alkalmazású fertőző ágensek

A TNF-gátló kezelésben részesülő betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával történő oltása következtében kialakuló oltási reakcióval kapcsolatban, illetve az élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal másodlagosan átvitt fertőzésekkel kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása klinikailag manifesztálódó fertőzések kialakulásához vezethet, a disszeminált fertőzéseket is beleértve. Élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása a Remsima-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt .

*In utero* infliximab-expozícióban átesett csecsemőknél a születés után végzett BCG vakcinációt követően fatális kimenetelű disszeminált Bacillus Calmette–Guérin (BCG) fertőzésről számoltak be. *In utero* infliximab-expozícióban átesett csecsemők esetében a születést követően legalább 6 hónapos várakozási időt javasolt tartani az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása előtt (lásd 4.6 pont).

A terápiás alkalmazású fertőző ágensek egyéb alkalmazása, mint pl. az élő, gyengített baktériumok (pl. hólyagtumorok esetén alkalmazott intravesicalis BCG-kezelés), klinikailag manifesztálódó fertőzések kialakulásához vezethetnek, a disszeminált fertőzéseket is beleértve. Terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása Remsima-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt.

### Autoimmun folyamatok

A TNF-gátló kezelés okozta relatív TNF $\alpha$ -hiány autoimmun folyamatot indukálhat. Ha a Remsima-kezelést követően a betegnél lupusszerű szindrómára utaló tünetek fejlődnek ki, és kétszálú-DNS elleni antitest-pozitivitás áll fenn, tilos tovább adni a Remsima-t (lásd 4.8 pont).

### Neurológiai történések

A TNF-gátlók, köztük az infliximab alkalmazását összefüggésbe hozták központi idegrendszeri demyelinisatiós betegségek, köztük sclerosis multiplex, valamint perifériás demyelinisatiós betegségek, köztük Guillan–Barré-szindróma újonnan jelentkező vagy súlyosbodó klinikai és/vagy radiológiai tüneteinek megjelenésével. A Remsima alkalmazása előtt gondosan mérlegelni kell a TNF-gátló kezelés haszon/kockázat arányát olyan betegek esetében, akiknél a demyelinisatiós betegség a közelmúltban alakult ki, vagy a kórelőzményben ez szerepel. Ha ezek a betegségek kialakulnak, a Remsima-kezelés befejezését kell mérlegelni.

### Malignomák és lymphoproliferatív betegségek:

A TNF-gátló szerekkel végzett, klinikai vizsgálatok kontrollos fázisai során a TNF-gátlót kapott betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, köztük lymphomát, mint a kontrollcsoport betegeinél. Az infliximabbal az összes jóváhagyott indikációban végzett klinikai vizsgálat során az infliximabbal kezelt betegek esetében magasabb volt a lymphoma incidenciája, mint az az általános népesség körében várható, de a lymphoma kialakulása ritka volt. A TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően leukaemiás eseteket jelentettek. A hosszú ideje fennálló, magas aktivitású gyulladásgos betegségekben szenvedő rheumatoid arthritises betegek esetében a lymphoma, illetve a leukaemia kialakulásának kockázata alapvetően fokozott, ami bonyolítja a kockázat megbecslését.

Egy tájékoztató jellegű klinikai vizsgálatban, melyben az infliximab alkalmazását középsúlyos-súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedőkön mérték fel, az infliximabbal kezelt betegeknél több malignomát jelentettek, mint a kontrollok esetében. Minden beteg kórtörténetében erős dohányzás szerepelt. Körültekintően kell eljárni, amikor az alkalmazást olyan betegek esetében tervezik, akiknél fokozott a malignomák kockázata az erős dohányzás miatt.

Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-gátló kezelésben részesülő betegeknél lymphoma, illetve egyéb malignus betegségek kialakulásának kockázata nem zárható ki (lásd 4.8 pont). Körültekintően kell eljárni, amikor TNF-gátló kezelést olyan betegek esetében terveznek, akiknek a kórtörténetében malignoma szerepel, illetve amikor kezelés folytatását tervezik olyan betegek esetében, akiknél malignoma alakul ki.

Szintén elővigyázatosság szükséges psoriasisos betegek esetében, akiknek a kórtörténetében kiterjedt immunszuppresszív vagy tartós PUVA-kezelés szerepel.

Forgalomba hozatalt követően a TNF-antagonistákkal – beleértve az infliximabot is – kezelt gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig), olykor halálos kimenetelű rosszindulatú daganatokat jelentettek (a kezelés elkezdése  $\leq$  18 éves kor). Az esetek hozzávetőleg fele lymphoma volt. A többi eset különféle rosszindulatú daganat volt, beleértve az általában immunszuppresszióval együttjáró, ritka típusú rosszindulatú daganatokat is. A TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél nem zárható ki a rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázata.

A forgalomba hozatalt követően hepatosplenicus T-sejtes lymphomás (HSTCL) eseteket jelentettek TNF-gátló kezelésben részesült (az infliximabot is beleértve) betegeknél. Ez a ritka típusú T-sejtes

lymphoma nagyon agresszív lefolyású, és rendszerint halálos kimenetelű. E betegek majdnem mindegyike a TNF-gátlóval egyidejűleg vagy közvetlenül az előtt azatiopirin- vagy 6-merkaptopurin-kezelésben részesült. A infliximabbal kapcsolatos esetek túlnyomó többsége Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő betegeknél fordult elő, és többségük serdülő vagy fiatal férfi volt. Az AZA vagy 6-MP és az infliximab együttadásának lehetséges veszélyét gondosan mérlegelni kell. A hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulásának kockázata a Remsima-val kezelt betegeknél nem zárható ki (lásd 4.8 pont).

Melanomát és Merkel-sejtes carcinomát jelentettek TNF-gátló terápiával – beleértve az infliximabot is – kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A bőr időszakos vizsgálata javasolt, különösen a bőrrák kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél.

Egy, a svéd országos betegnyilvántartási adatok felhasználásával végzett, populációs, retrospektív kohorszvizsgálat az infliximabbal kezelt rheumatoid arthritises nők körében a méhnyakrák megnövekedett incidenciáját mutatta ki a biológiai kezelésben nem részesült betegekhez vagy az átlagpopulációhoz képest, beleértve a 60 év felettieket is. A Remsima-del kezelt nőknél, beleértve a 60 év felettieket is, továbbra is rendszeres szűrővizsgálatot kell végezni.

Minden olyan colitis ulcerosás beteget, akinél fokozott a dysplasia, illetve a vastagbél-carcinoma kialakulásának veszélye (például hosszú ideje fennálló colitis ulcerosa, vagy primer szklerotizáló cholangitis), vagy akinek a távolabbi anamnézisében dysplasia, illetve vastagbél-carcinoma szerepel, dysplasia irányában rendszeres időközönként szűrni kell a terápia megkezdése előtt és a betegség kórlefolyása alatt. A vizsgálatnak tartalmaznia kell kolonoszkópiát és biopsziákat, a helyi aljánlásoknak megfelelően. A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján nem ismert, hogy az infliximab-kezelés befolyásolja-e a dysplasia vagy a vastagbélrák kialakulásának veszélyét (lásd 4.8 pont).

Mivel az infliximabbal kezelt, újonnan diagnosztizált dysplasiás betegek esetében nem határozták meg, hogy fennállhat-e a rák kialakulásának fokozott kockázata, ezért az előnyt és kockázatot az egyes betegek esetében körültekintően ellenőrizni kell, és fontolóra kell venni a kezelés leállítását.

### Szívelégtelenség

A Remsima-t körültekintően kell használni enyhe fokú szívelégtelenség esetén (NYHA I/II). A betegeket gondosan monitorozni kell, és a kezelést tilos folytatni, ha a szívelégtelenségnek újabb tünetei jelentkeznek, vagy a már meglévő tünetek rosszabbodnak (lásd 4.3 és 4.8 pont).

### Hematológiai reakciók

TNF-antagonistákat, köztük az infliximabot kapó betegeknél is beszámoltak pancytopeniáról, leukopeniáról, neutropeniáról és thrombocytopeniáról. Minden beteget tájékoztatni kell, hogy azonnal forduljon orvoshoz, amennyiben vérképtetésre utaló jeleket és tüneteket észlel (pl. tartós láz, bevérzések, vérzés, sápadtság). A Remsima-kezelés leállítását igazolt, jelentős haematológiai eltérést mutató betegeknél meg kell fontolni.

### Egyéb

Műtéten – beleértve az arthroplastikát - átesett betegek esetében korlátozottak az infliximab-kezelés biztonságosságára vonatkozó tapasztalatok. Műtétek tervezésénél figyelembe kell venni, hogy az infliximabnak hosszú a felezési ideje. Ha a beteget a Remsima-kezelés ideje alatt műteni kell, gondos monitorozásra van szükség a fertőzések vonatkozásában, és meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket.

Crohn-betegségben a kezelésre való reagálás elmaradása fixált fibroticus szűkület jelenlétére utalhat, amely sebészeti kezelést igényelhet. Nincs arra utaló bizonyíték, hogy az infliximab fibrotikus szűkületet okozna vagy azt súlyosbítaná.

### Különleges betegcsoportok

### Idősek ( $\geq 65$ év)

Az infliximab-kezelés során, a 65 éves és ennél idősebb betegek körében gyakrabban fordult elő súlyos fertőzés, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknél. Ezek némelyike halálos kimenetelű volt. A fertőzésveszélyre idősek kezelése esetén különösen ügyelni kell (lásd 4.8 pont).

### Gyermekek és serdülők

#### *Fertőzések*

Klinikai vizsgálatok során a gyermekgyógyászati betegpopulációnál gyakrabban jelentettek fertőzéseket, mint a felnőtt betegpopulációnál (lásd 4.8 pont).

#### *Oltások*

A gyermekgyógyászati betegeket, amennyiben lehetséges, a Remsima-kezelés megkezdését megelőzően javasolt az aktuális vakcinációs módszertani ajánlásoknak megfelelő összes oltással ellátni.

#### *Malignómák és lymphoproliferatív kórképek*

TNF-gátlókkal (az infliximabot is beleértve) kezelt (a terápiát  $\leq 18$  éves korban kezdték el) gyermekek, serdülők és fiatal felnőttek (22 éves korig) körében malignómákat jelentettek a forgalomba hozatalt követően, melyek olykor halálos kimenetelűek voltak. Körülbelül az esetek felében lymphomákról volt szó. A többi eset különböző malignómákat, beleértve a ritka, általában az immunszuppresszióval összefüggő malignómákat foglalt magában. A TNF-gátlókkal kezelt gyermekek és serdülők esetében a malignómák kialakulásának a kockázata nem zárható ki.

A forgalomba hozatalt követően hepatosplenicus T-sejtes lymphomás (HSTCL) eseteket jelentettek TNF-gátló kezelésben részesült (az infliximabot is beleértve) betegeknél. Ez a ritka típusú T-sejtes lymphoma nagyon agresszív lefolyású, és rendszerint halálos kimenetelű. E betegek majdnem mindegyike a TNF-gátlóval egyidejűleg vagy közvetlenül az előtt azatiopirin- vagy 6-merkaptopurin-kezelésben részesült. A infliximabbal kapcsolatos esetek túlnyomó többsége Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő betegeknél fordult elő, és többségük serdülő vagy fiatal férfi volt. Az AZA vagy 6-MP és az infliximab együttes adásának lehetséges veszélyét gondosan mérlegelni kell. A hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulásának a kockázata a Remsima-val kezelt betegeknél nem zárható ki (lásd 4.8 pont).

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Rheumatoid arthritisben, arthritis psoriaticában és Crohn-betegségben szenvedő betegeknél vannak arra utaló jelek, hogy az egyidejűleg alkalmazott metotrexát és más immunmodulátor csökkenti az infliximabbal szembeni antitestek kialakulását és növeli a plazmában az infliximab koncentrációját. Az eredmények azonban nem teljesen megbízhatók az infliximab és az infliximabbal szembeni antitestek szérumanalíziséhez alkalmazott módszerek korlátai miatt.

A kortikoszteroidok nincsenek hatással klinikailag jelentős mértékben az infliximab farmakokinetikájára.

Nem javasolt a Remsima és olyan egyéb biológiai terápiák – beleértve az anakinrát és az abataceptet – együttes alkalmazása, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint a Remsima-t (lásd 4.4 pont).

Élő kórokozót tartalmazó kórokozókat tartalmazó vakcinák alkalmazása Remsima-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt. *In utero* infliximab-expozíció után átesett csecsemőknél a születést követően legalább 6 hónapig szintén nem javasolt élő kórokozót tartalmazó vakcinákat alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása Remsima-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt (lásd 4.4 pont).

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek fontolóra kell venniük megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazását a terhesség megelőzésére, és azt az utolsó Remsima-kezelés után legalább 6 hónapig folytatniuk kell.

##### Terhesség

A prospektív módon gyűjtött, csekély számú, infliximab hatásnak kitett terhesség, amely ismert kimenetelű élveszületéssel végződött, beleértve az első trimeszter alatti, körülbelül 1100 expozíciót is nem jelzi az újszülötteknél előforduló rendellenességek gyakoriságának növekedését.

Egy Észak-Európában végzett, megfigyeléses vizsgálat alapján a terhesség alatt (immunmodulánsokkal/kortikoszteroidokkal vagy ezek nélkül, 270 terhesség) infliximab-hatásnak kitett nőknél megnövekedett kockázatot (esélyhányados, 95%-os CI; p-érték) figyeltek meg császármetszés (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), koraszülés (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024) a gesztációs időhöz viszonyítva kis termet (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007) és alacsony születési súly (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002) tekintetében a csak immunmodulátorok- és/vagy kortikoszteroidok hatásának kitett nőkhöz képest (6460 terhesség). Az infliximab-expozíció és/vagy az alapbetegség súlyosságának esetleges szerepe továbbra sem egyértelmű.

A TNF $\alpha$ -gátlást okozó hatása miatt a terhes nőnek adott infliximab hatással lehet az újszülött normál immunválaszára. Egereken végzett fejlődéstani toxicitásvizsgálat során, olyan analóg antitestet használva, amely szelektíven gátolja az egér-TNF $\alpha$  funkcionális aktivitását, nem tapasztaltak anyai károsodásra, embriotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló jeleket (lásd 5.3 pont).

Korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre. Az infliximabot terhesség alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha az egyértelműen szükséges.

Az infliximab átjut a placentán, és a terhesség alatt infliximabbal kezelt nők csecsemőinek szérumában a születés után legfeljebb 6 hónapig kimutatható volt. *In utero* infliximab-expozíciót követően a csecsemők nagyobb fertőzésveszélynek lehetnek kitéve, beleértve a súlyos, disszeminált fertőzést is, amely fatális is válhat. *In utero* infliximab-expozíción átesett csecsemőknél a születés után legalább 6 hónapig nem ajánlott élő kórokozót tartalmazó vakcina (pl.: BCG-vakcina) alkalmazása (lásd 4.4 és 4.5 pont). Agranulocytosissal járó eseteket szintén jelentettek (lásd 4.8 pont).

##### Szoptatás

Nem ismert, hogy az infliximab kiválasztódik-e az anyatejbe, vagy hogy lenyelést követően szisztémásan felszívódik-e. Mivel a humán immunglobulinok kiválasztódnak az anyatejbe, az utolsó Remsima-kezelést követő legalább 6 hónapig tilos a szoptatás.

##### Termékenység

Nem áll rendelkezésre elegendő preklinikai adat az infliximab fertilitásra és általános reprodukzív funkciókra gyakorolt hatásának megállapításához (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Remsima kis mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Remsima alkalmazását követően előfordulhat szédülés (lásd 4.8 pont).

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban a leggyakoribb, gyógyszerrel összefüggő mellékhatás a felsőlégúti fertőzés volt, amely az infliximabbal kezelt betegek 25,3%-ánál jelent meg, szemben a kontroll betegek 16,5%-ával. A legsúlyosabb, TNF-gátló-kezeléssel összefüggő, az infliximabbal kapcsolatban jelentett, gyógyszer okozta mellékhatások közé tartozott a HBV reaktivációja, pangásos szívelégtelenség, súlyos fertőzések (beleértve a sepsist, opportunist fertőzéseket és a tuberkulózist), szérumbetegség (késleltetett túlérzékenységi reakciók), haematológiai reakciók, szisztémás lupus erythematosus/lupus-szerű tünetegyüttes, demyelinisatiós kórképek, hepatobiliáris történések, lymphomák, HSTCL, leukaemia, Merkel sejtes karcinóma, melanóma, gyermekekben kialakult malignóma, sarcoidosis/sarcoid szerű reakció, intestinális vagy perianális tályog (Crohn-betegségben) és súlyos infúziós reakciók (lásd 4.4 pont).

### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az 1. táblázatban felsorolt, gyógyszerrel összefüggő mellékhatások klinikai vizsgálatokból, valamint forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból származnak, melyek némelyike halálos kimenetelű volt. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási arány szerint vannak csoportosítva: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

#### 1. táblázat

##### **Mellékhatások a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően**

<i>Fertőző betegségek és parazitaferőzések</i>	
Nagyon gyakori:	Vírusfertőzés (pl. influenza, herpeszvírus-fertőzés).
Gyakori:	Bakteriális fertőzések (pl. sepsis, cellulitis, tályog).
Nem gyakori:	Tuberculosis, gombafertőzések (pl. candidiasis).
Ritka:	Meningitis, opportunist fertőzések (mint pl. invazív gombafertőzések [pneumocystosis, histoplasmosis, aspergillosis, coccidioidomycosis, cryptococcosis, blastomycosis], bakteriális fertőzések [atípusos mycobacterium-fertőzés, listeriosis, salmonellosis] és vírusfertőzések [cytomegalovírus]), parazitaferőzések, hepatitis B reaktivációja.
Nem ismert:	Vakcina-áttöréses fertőzés ( <i>in utero</i> infliximab-expozíciót követően)*.
<i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</i>	
Ritka:	Lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin-kór, leukaemia, melanoma, méhnyakrák.
Nem ismert:	Hepatosplenicus T-sejtes lymphoma (elsősorban serdülő és fiatal felnőtt Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél), Merkel-sejtes karcinóma.
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	

Gyakori: Nem gyakori: Ritka:	Neutropenia, leukopenia, anaemia, lymphadenopathia. Thrombocytopenia, lymphopenia, lymphocytosis. Agranulocytosis (beleértve az <i>in utero</i> infliximab-expozíció alatt született csecsemőket is), thromboticus thrombocytopeniás purpura, pancytopenia, haemolyticus anaemia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura.
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori: Nem gyakori: Ritka:	Allergiás légúti tünetek. Anaphylaxiás reakció, lupus-szerű tünetegyüttes, szérumbetegség, szérumbetegség-szerű reakció. Anaphylaxiás shock, vasculitis, sarcoid-szerű reakció.
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
Gyakori: Nem gyakori: Ritka:	Depresszió, álmatlanság, Amnesia, izgatottság, zavartság, aluszékonyosság, idegesség. Apátia
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori: Gyakori: Nem gyakori: Ritka:	Fejfájás. Vertigo, szédülés, hypaesthesia, paraesthesia. Görcs, neuropathia. Myelitis transversa, központi idegrendszeri demyelinisatiós kórképek (sclerosis multiplex-szerű betegség és opticus neuritis), perifériás demyelinisatiós kórképek (pl. Guillain-Barré-szindróma, krónikus gyulladással demyelinisatiós polyneuropathia és multifocalis motoros neuropathia).
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>	
Gyakori: Nem gyakori: Ritka: Nem ismert:	Conjunctivitis. Keratitis, szemtájék vizenyője, árpa. Endophthalmitis. Átmeneti látásvesztés az infúzió alatt vagy a beadástól számított 2 órán belül.
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	
Gyakori: Nem gyakori: Ritka: Nem ismert:	Tachycardia, palpitatio. Szívelégtelenség (újkeletű vagy súlyosbodó), arrhythmia, syncope, bradycardia Cyanosis, pericardialis folyadékgyülem. Myocardialis ischaemia/myocardialis infarctus
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	
Gyakori: Nem gyakori: Ritka:	Hypotensio, hypertensio, ecchymosis, hőhullám, kipirulás. Perifériás ischaemia, thrombophlebitis, haematoma. Keringési elégtelenség, petechia, vasospasmus
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori: Gyakori: Nem gyakori: Ritka:	Felső légúti fertőzések, sinusitis. Alsó légúti fertőzések (pl. bronchitis, pneumonia), dyspnoe, orrvérzés. Tüdőödéma, bronchospasmus, pleuritis, pleurális folyadékgyülem. Interstitialis tüdőbetegség (beleértve a gyorsan progrediáló betegségeket, a tüdőfibrózist és a pneumonitist).
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori: Gyakori: Nem gyakori:	Hasi fájdalom, hányinger. Gyomor-bél rendszeri vérzés, hasmenés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux, székrekedés. Bélperforáció, bélszűkület, diverticulitis, pancreatitis, ajakgyulladás.



<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
Gyakori:	Májműködési zavar, emelkedett transzamináz-szint.
Nem gyakori:	Hepatitis, hepatocellularis károsodás, epehólyag-gyulladás.
Ritka:	Autoimmun hepatitis, sárgaság.
Nem ismert:	Májelégeltelenség.
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
Gyakori:	Újonnan kezdődő, ill. súlyosbodó psoriasis, beleértve a pustulosus (elsősorban tenyéri és talpi) psoriasist, csalánkiütés, kiütés, viszketés, hyperhidrosis, bőrszárazság, gombás bőrgyulladás, ekzema, alopecia.
Nem gyakori:	Hólyagos kiütés, körömgombásodás, seborrhoea, rosacea, szemölcs, fokozott szaruképződés, rendellenes bőrpigmentáció.
Ritka:	Toxicus epidermalis necrolysis, Stevens-Johnson-szindróma, erythema multiforme, furunculosis.
Nem ismert:	A dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása.
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
Gyakori:	Ízületi fájdalom, izomfájdalom, hátfájás
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	Húgyúti fertőzés.
Nem gyakori:	Vesemedence-gyulladás.
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori:	Hüvelygyulladás.
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Nagyon gyakori:	Infúziós reakció, fájdalom.
Gyakori:	Mellkasi fájdalom, fáradtság, láz, reakció a beadás helyén, hidegrázás, oedema.
Nem gyakori:	Sebgyógyulási zavar.
Ritka:	Granulomatosis elváltozások.
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	
Nem gyakori:	Autoantitest pozitivitás.
Ritka:	Komplementfaktor-eltérések.

\* beleértve a szarvasmarha-tuberculosis is (disszeminált BCG-fertőzés), lásd 4.4 pont

### Infúziós reakciók

Klinikai vizsgálatokban infúziós reakciónak neveztek minden olyan nemkívánatos eseményt, mely az infúzió alatt vagy az infúziót követő 1 órán belül alakult ki. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban az infliximabbal kezelt betegek 18%-a tapasztalt infúzióval kapcsolatos reakciót, szemben a placebóval kezelt betegek 5%-ával. Összességében az infliximab és immunmodulátor kombinációt kapó betegekhez viszonyítva az infliximab monoterápiában részesülő betegek magasabb arányánál észleltek infúzióval kapcsolatos reakciót. A betegek körülbelül 3%-ánál szakították meg a kezelést infúzióval kapcsolatos reakciók miatt, és valamennyi beteg állapota orvosi beavatkozás mellett vagy a nélkül rendeződött. Azok közül az infliximab-kezelésben részesülő betegek közül, akiknél infúziós reakció jelentkezett az indukciós kezelés során a 6. hétig, 27%-uknál észleltek infúziós reakciót a 7.-től az 54. hétig tartó fenntartó kezelés alatt. Azok közül a betegek közül, akiknél nem észleltek infúziós reakciót az indukciós kezelés alatt, 9%-uknál jelentkezett infúziós reakció a fenntartó kezelés során.

Egy rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatban (ASPIRE) az első 3 infúziót 2 óra alatt kellett beadni. Azoknál a betegeknél akiknél nem jelentkeztek súlyos infúziós reakciók, az ezt követő infúziók beadási idejét le lehetett rövidíteni, de nem lehetett kevesebb 40 percnél. Ebben a vizsgálatban a betegek hatvanhat százaléka (1040-ből 686) legalább egy 90 perces, vagy annál rövidebb ideig tartó rövidített infúziót kapott, a betegek 44%-a pedig (1040-ből 454) legalább egy 60 perces, vagy annál rövidebb ideig tartó rövidített infúziót kapott. Azok közül az infliximabbal kezelt betegek közül, akik legalább egy rövidített infúziót kaptak, infúziós reakciók a betegek 15%-ánál léptek fel és súlyos infúziós reakciók a betegek 0,4%-ánál jelentkeztek.

Egy klinikai vizsgálatban, melyet Crohn-betegségben szenvedő betegek részvételével végeztek (SONIC), infúziós reakció az infliximab monoterápiát kapó betegek 16,6%-ánál (27/163), az infliximabot AZA-val kombinációban kapó betegek 5%-ánál (9/179) és az AZA monoterápiát kapó betegek 5,6%-ánál (9/161) fordult elő. Egy esetben, infliximab monoterápiában részesülő betegnél alakult ki súlyos infúziós reakció (< 1%).

A forgalomba hozatalt követően esetenként anaphylactoid reakciók, köztük laryngealis/pharyngealis oedema és súlyos bronchospasmus, továbbá görcsroham, kialakulása jelentkezett az infliximab alkalmazásakor (lásd 4.4 pont). Az infliximab infúzió alatt vagy a beadástól számított 2 órán belül bekövetkező, átmeneti látásvesztéséről számoltak be. Myocardialis ischaemiát/infarctust (olykor halálos kimenetelűt) és arrhythmiát is jelentettek, némelyiket az infliximab infúzióval szoros időbeli összefüggésben.

#### Az infliximab ismételt adását követő infúziós reakciók

Egy, a hosszú távú fenntartó kezelés és a betegség fellángolását követően megismételt infliximab indukciós kezelési séma (maximum 4 infúzió a 0., 2., 6. és 14. héten) hatásosságának és biztonságosságának összehasonlítása céljából középsúlyos, illetve súlyos psoriasisos betegeken végeztek klinikai vizsgálatot. A betegek nem részesültek semmilyen kiegészítő immunszuppressziós kezelésben. Az ismételt kezelésben részesülő betegek 4%-ánál (8/219) jelentkezett súlyos infúziós reakció, míg a fenntartó kezelésben részesülőknél ez az arány < 1% (1/222) volt. A súlyos infúziós reakciók nagyrésze a második infúzió során jelentkezett, a 2. héten. Az utolsó fenntartó adag és az első ismételt kezelési adag között eltelt idő 35-től 231 napig terjedt. A tünetek a teljesség igénye nélkül a következők voltak: dyspnoe, urticaria, arcödéma és hypotensio. Az infliximab-kezelést mindegyik esetben megszakították és/vagy egyéb kezelést alkalmaztak, mely a tünetek és panaszok teljes megszűnését eredményezte.

#### Késleltetett túlérzékenység

A klinikai vizsgálatokban a késleltetett túlérzékenységi reakciók nem voltak gyakoriak, és 1 évnél rövidebb infliximab-mentes időszak után jelentkeztek. A psoriasisos vizsgálatokban a késleltetett túlérzékenységi reakciók a kezelés korai szakaszában jelentkeztek. Ennek tünetei közt szerepelt izomfájdalom, és/vagy ízületi fájdalom, lázzal és/vagy kiütéssel, néhány betegnél viszketéssel, arc, kéz, vagy ajaködémával, dysphagiával, urticariával, torokfájással és fejfájással.

Az egy évnél hosszabb infliximab-mentes időszak után jelentkező késleltetett túlérzékenységi reakciókra vonatkozólag nem elégségesek a rendelkezésre álló adatok, azonban a klinikai vizsgálatokból származó korlátozott mennyiségű adat arra enged következtetni, hogy a késleltetett túlérzékenységi reakció fellépésének veszélye az infliximab-mentes időszak hosszának növekedésével fokozódik (lásd 4.4 pont).

Crohn-betegségben szenvedő betegeken ismételt infúziós kezeléssel végzett 1 éves klinikai vizsgálatban (ACCENT I vizsgálat) a szérumbetegség-szerű reakciók előfordulási gyakorisága 2,4% volt.

#### Immunogenitás

Azokban a betegeken, akiknél infliximabbal szembeni antitestek jelentek meg, az infúziós reakciók kialakulásának esélye is nagyobb volt (kb. 2-3 szoros). Úgy tűnik, hogy az egyidejű immunszuppressziós kezelés csökkentette az infúziós reakciók gyakoriságát.

Azokban a klinikai vizsgálatokban, ahol egyszer vagy többször adagolták az infliximabot 1-20 mg/ttkg dózisban, infliximabbal szembeni antitesteket mutattak ki az immunszuppresszánszal kezelt betegek 14%-ában, és az immunszuppressziós terápia nélküli betegek 24%-ában. Olyan rheumatoid arthritises betegeken, akik az ajánlott dózisu ismételt kezelést kapták metotrexáttal, 8%-ban alakult ki infliximabbal szemben antitest. Az arthritis psoriaticában szenvedő betegek közül, akik 5 mg/ttkg dózist kaptak metotrexáttal együtt vagy a nélkül, összességében a betegek 15%-ában jelentek meg

antitestek (a metotrexátot kapó betegek 4%-ában, míg a kiinduláskor metotrexátot nem kapó betegek 26%-ában jelentek meg antitestek). Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a fenntartó kezelés mellett immunszuppresszáns terápiában is részesülők összesen 3,3%-ánál, az abban nem részesülők 13,3%-ánál jelent meg infliximab-elleni antitest. Az antitestek előfordulási gyakorisága 2-3-szor nagyobb volt az időszakosan kezelt betegek esetében. Metodikai korlátok miatt a negatív eredmény nem zárja ki infliximabbal szembeni antitest jelenlétét. Néhány betegben, akikben magas koncentrációjú, infliximabbal szembeni antitest alakult ki, egyértelműen csökkent a hatásosság. Egyidejű immunmoduláns adagolása nélkül fenntartó infliximab-kezelésben részesült psoriasisos betegek körülbelül 28%-ában alakult ki antitest az infliximabbal szemben (lásd 4.4 pont: „Infúziós reakciók és túlérzékenység”).

### Fertőzések

Infliximabbal kezelt betegekben tuberkulózis, bakteriális fertőzés, a szepszist és a tüdőgyulladást is beleértve, invazív gomba, vírus és más oportunisták fertőzések kialakulását észlelték. Ezek közül a fertőzések közül némelyik halálos kimenetelű volt; a leggyakrabban jelentett oportunisták fertőzések, 5% feletti halálozási aránnyal, a pneumocystosis, a candidiasis, a listeriosis és az aspergillosis (lásd 4.4 pont) voltak.

Klinikai vizsgálatokban az infliximabbal kezelt betegek 36%-át kezelték fertőzések miatt, a placebóval kezelt betegek 25%-ával szemben.

A rheumatoid arthritis klinikai vizsgálataiban során a súlyos fertőzések gyakorisága, beleértve a tüdőgyulladást is, magasabb volt az infliximab plusz metotrexát-kezelésben részesülő betegeknél, különösen a 6 mg/kg vagy e feletti adagoknál, mint a csak metotrexátot kapóknál (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követő spontán mellékhatás-bejelentésekben a fertőzések voltak a leggyakrabban előforduló súlyos mellékhatások. Néhány esetben a fertőzéses megbetegedés kimenetele halálos volt. A bejelentett halálesetek közel 50%-a a fertőzéssel volt összefüggésben. Beszámoltak – esetenként halálos kimenetelű - tuberkulózisokról, beleértve a miliaris és az extrapulmonalis tuberkulózist is (lásd 4.4 pont).

### Malignomák és lymphoproliferatív betegségek

Az infliximabbal folytatott klinikai vizsgálatokban, melyek során 5780 beteget kezeltek, az összességében 5494 beteg-évnél megfelelő időszak alatt 5 esetben fordult elő lymphoma, és 26, lymphomától eltérő malignomát észleltek, szemben a 941 beteg-évnél megfelelő 1600 fős placebo-csoport 1, lymphomától eltérő malignomájával (lymphoma nem fordult elő).

Az infliximabbal folytatott klinikai vizsgálatok, hosszú távú biztonsági, legfeljebb 5 éves követési periódusai során, melyek 6234 beteg-évnél felelnek meg (3210 beteg), 5 esetben jelentettek lymphomát és 38 esetben lymphomától eltérő malignomát.

Malignomás esetekről, a lymphomákat is beleértve, a forgalomba hozatalt követően is beszámoltak (lásd 4.4 pont).

Egy tájékoztató jellegű klinikai vizsgálatban, melyet közepsúlyos-súlyos COPD-ben szenvedő, aktuálisan vagy korábban dohányzó betegen végeztek, 157 felnőtt beteget kezeltek az infliximab hasonló dózisaival, mint amit rheumatoid arthritisben és Crohn-betegségben alkalmaznak. Közülük 9 betegnél alakult ki malignus betegség, köztük 1 lymphoma. A követési idő mediánja 0,8 év volt (5,7%-os előfordulási gyakoriság [95% os CI 2,65% - 10,6%]). A 77 kontrollbeteg közül egy esetben jelentettek malignus betegséget (követési idő mediánja 0,8 év; előfordulási gyakoriság 1,3% [95% os CI 0,03%-7,0%]). A malignus betegségek többségükben a tüdőben vagy a fej-nyak régióban alakultak ki.

Egy populációs, retrospektív kohorszvizsgálat az infliximabbal kezelt rheumatoid arthritises nők körében a méhnyakrák megnövekedett incidenciáját mutatta ki a biológiai kezelésben nem részesült betegekhez vagy az átlagpopulációhoz képest, beleértve a 60 év felettieket is (lásd 4.4 pont).

Ezenkívül, a forgalomba hozatalt követően hepatosplenikus T-sejtes lymphomás eseteket jelentettek, infliximab-kezelésben részesült betegeknek, akiknek túlnyomó többsége Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedett, és akiknek többsége serdülő vagy fiatal felnőtt férfi volt (lásd 4.4 pont).

### Szívelégtelenség

Egy II. fázisú klinikai vizsgálatban, melynek célja az infliximab hatásának vizsgálata volt pangásos szívelégtelenségben (CHF), azt találták, hogy nagyobb volt a szívelégtelenség rosszabbodása miatt bekövetkező mortalitás gyakorisága az infliximab-kezelésben részesülőknél, különösen a magasabb, 10 mg/ttkg-os dózis (vagyis a jóváhagyott legmagasabb dózis kétszerese) mellett.

A vizsgálatban 150 NYHA III-IV osztályba tartozó CHF beteg (bal kamrai ejekciós frakció  $\leq 35\%$ ) kapott 3 alkalommal 5 mg/ttkg, vagy 10 mg/ttkg dózisban infliximab- vagy placebo-infúziót 6 hét alatt. A 38. vizsgálati hétig 101 infliximab-kezelésben részesült betegből 9 esetében (ketten 5 mg/ttkg-os és heten 10 mg/ttkg-os dózisban kapták a kezelést) következett be halál, míg a 49 placebo-kezelte betegből egy haláleset fordult elő.

A forgalomba hozatalt követően infliximabbal kezelt betegek esetében beszámoltak szívelégtelenség rosszabbodásáról beazonosítható kiváltó tényező mellett vagy a nélkül. A forgalomba hozatalt követően beszámoltak szívelégtelenség kialakulásáról is, köztük olyan szívelégtelenségben szenvedő betegekről, akiknek korábban nem volt ismert szív- és érrendszeri betegsége. Ezen betegek közül néhányan 50 évesnél fiatalabbak voltak.

### Hepatobiliáris történések

Klinikai vizsgálatokban infliximab-kezelésben részesülő betegeknek enyhe és közepes fokú ALT (GPT) és AST (GOT) emelkedést figyeltek meg anélkül, hogy ez súlyos májkárosodásba torkollott volna. A normálérték felső határának 5-szörösét elérő vagy azt meghaladó ALT-emelkedést figyeltek meg (lásd 2. táblázat). Az infliximab-terápiában részesülőknél, akár monoterápiában kapták a betegek az infliximabot, akár más immunszuppresszív anyagokkal kombinálva, nagyobb arányban figyelték meg az aminotranszferáz szintek emelkedését (az ALT emelkedés gyakoribb volt, mint az AST emelkedés), mint a kontrollcsoportban. Az aminotranszferáz szintek emelkedésének legtöbbje átmenti jellegű volt; azonban néhány betegnél ez az emelkedés hosszabb ideig fennállt. Általánosságban elmondható, hogy azok a betegek, akiknél a kialakuló ALT és AST emelkedés nem járt tünetekkel, az eltérés csökkent, illetve megszűnt az infliximab-kezelés folytatása mellett, vagy a kezelés leállításával, avagy a kísérő terápia módosításával. A forgalomba hozatal utáni megfigyelésekben infliximab-kezelésben részesülő betegeknek beszámoltak sárgaságról és hepatitisről, mely közül néhány eset autoimmun jellegzetességeket mutatott (lásd 4.4 pont).

**2. táblázat**

**Klinikai vizsgálatokban emelkedett ALT (GPT)-aktivitást mutató betegek aránya**

Indikáció	Betegek száma <sup>3</sup>		Utánkövetési idő középértéke (hét) <sup>4</sup>		$\geq 3$ x normálérték felső határa		$\geq 5$ x normálérték felső határa	
	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab
Rheumatoid arthritis <sup>1</sup>	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Crohn-betegség <sup>2</sup>	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Gyermekkori Crohn-betegség	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Colitis ulcerosa	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Gyermekkori colitis ulcerosa	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%

Indikáció	Betegek száma <sup>3</sup>		Utánkövetési idő középértéke (hét) <sup>4</sup>		≥ 3 x normálérték felső határa		≥ 5 x normálérték felső határa	
	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab
Spondylitis ankylopoetica	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Arthritis psoriatica	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Plakk psoriasis	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

- 1 A placebo-csoport betegei metotrexát-kezelésben, míg az infiximab-csoport betegei infiximab- és metotrexát-kezelésben részesültek.
- 2 A placebo-csoport betegei az ACCENT I-ben és az ACCENT II-ben - a két III. fázisú, Crohn-betegségben folytatott vizsgálatban – 5 mg/tnkg kezdő infiximab adagot kaptak a vizsgálat kezdetén, és placebót a fenntartó kezelés során. A placebo fenntartó csoportba randomizált, majd később az infiximab csoportba átsorolt betegeket az ALT-vizsgálat szempontjából az infiximab csoportban vették figyelembe. A Crohn betegségben-folytatott IIIb fázisú vizsgálatban (SONIC) a placebo-karba sorolt betegek aktív kontrollként 2,5 mg/tnkg/nap AZA-t kaptak a placebo infiximab infúzió mellett.
- 3 Azoknak a betegeknek a száma, akiknél értékelték az ALT-szintet
- 4 Az utánkövetési idő középértéke a kezelt betegek adatain alapul.

#### Antinukleáris antitestek (ANA)/Kétszálú DNS (dsDNS) elleni antitestek

Klinikai vizsgálatokban infiximabbal kezelt, a kiinduláskor ANA-negatív betegek körülbelül fele vált ANA-pozitívvá a vizsgálat során, szemben a placebo-kezelésben részesült betegek egyötödével. Infiximabbal kezelt beteg közül körülbelül 17% esetében észleltek újonnan kialakult dsDNS elleni antitestet, míg a placebóval kezelt beteg közül ez 0% volt.

Az utolsó értékeléskor az infiximabbal kezelt betegek 57%-a pozitív maradt a dsDNS elleni antitestre. Lupus és lupusserű tünetegyüttessel kapcsolatos bejelentések azonban továbbra sem gyakoriak (lásd 4.4 pont).

#### Gyermekek és serdülők

##### Juvenilis rheumatoid arthritises betegek

Az infiximabot egy vizsgálat során 120, metotrexát ellenére aktív juvenilis rheumatoid arthritisen szenvedő betegen vizsgálták (életkor: 4-17 év). A betegek 3, illetve 6 mg/tnkg infiximabot kaptak a 3-adagos indukciós kezelés (0, 2, 6. vagy 14, 16, 20. hét), valamint az azt követő fenntartó kezelés során, minden 8. héten, metotrexáttal kombinálva.

##### Infúziós reakciók

Az infúziós reakciók gyakorisága a juvenilis rheumatoid arthritisen szenvedő betegek 3 mg/tnkg-os adagot kapó csoportjánál 35%, a 6 mg/tnkg-os adagot kapók csoportjánál pedig 17,5% volt. A 3 mg/tnkg-os infiximab csoportban a 60 beteg közül 4-nél fordult elő súlyos infúziós reakció és 3 beteg jelentett valószínű anafilaxiás reakciót (ezek közül kettő a súlyos infúziós reakciók között volt). A 6 mg/tnkg-os csoportban 57 betegből 2-nél fordult elő súlyos infúziós reakció, s ezek közül egy volt valószínű anafilaxiás reakció (lásd 4.4 pont).

##### Immunogenitás

Infiximab elleni antitestek a 3 mg/tnkg-ot kapó betegek 38%-ánál, míg a 6 mg/tnkg-ot kapó betegek 12%-ánál alakultak ki. Az antitest titerek jelentősen magasabbak voltak a 3 mg/tnkg-os csoportban a 6 mg/tnkg-os csoporttal összehasonlítva.

##### Fertőzések

Fertőzések a 3 mg/tnkg-ot kapó gyermekek 68%-ánál (41/60) alakultak ki 52 hét alatt, a 6 mg/tnkg infiximabot kapó gyermekek 65%-ánál (37/57) 38 hét alatt és a placebót kapó gyermekek 47%-ánál (28/60) 14 hét alatt (lásd 4.4 pont).

### Gyermekgyógyászati Crohn-betegek

A REACH-vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a következő nemkívánatos eseményeket jelentették gyakrabban gyermekgyógyászati Crohn-betegeknél, mint felnőtt Crohn-betegeknél: anaemia (10,7%), vér a székletben (9,7%), leukopenia (8,7%), kipirulás (8,7%), vírusfertőzés (7,8%), neutropenia (6,8%), csonttörés (6,8%), bakteriális fertőzés (5,8%), légúti allergiás reakció (5,8%). A további külön figyelmet érdemlő események tárgyalás az alábbiakban található.

#### *Infúziós reakciók*

A REACH-vizsgálatban a randomizált betegek 17,5%-a tapasztalt 1 vagy több infúziós reakciót. Súlyos infúziós reakciók nem voltak, továbbá a REACH-vizsgálatban 2 betegnél jelentkezett nem súlyos anafilaxiás reakció.

#### *Immunogenitás*

Infliximab elleni antitesteket 3 (2,9%) gyermekgyógyászati betegnél mutattak ki.

#### *Fertőzések*

A REACH-vizsgálat során a randomizált, infliximabbal kezelt betegek 56,3%-ánál jelentettek fertőzést. Gyakrabban jelentettek fertőzést azoknál a betegeknél, akik 8 hetente, mint akik 12 hetente kapták az infúziót (73,6% és 38,0%), míg súlyos fertőzést 3 beteg esetében jelentettek a 8 hetenkénti, és 4 betegnél a 12 hetenkénti fenntartó kezelést kapó terápiás csoportban. A leggyakrabban jelentett fertőzés a felsőlégúti fertőzés és pharyngitis, a leggyakrabban jelentett súlyos fertőzés a tályog volt. Három tüdőgyulladás (1 súlyos) és két herpes zoster esetet (mindkettő nem súlyos) jelentettek.

### Colitis ulcerosában szenvedő gyermekek

Összességében, a gyermekkori colitis ulcerosa vizsgálatban (C0168T72) és a felnőttkori colitis ulcerosa vizsgálatokban (ACT 1 és ACT 2) jelentett mellékhatások általában konzisztensek voltak. A C0168T72-vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatások a felső légúti fertőzések, pharyngitis, hasi fájdalom, láz és fejfájás voltak. A leggyakoribb nemkívánatos esemény a colitis ulcerosa súlyosbodása volt, melynek előfordulási gyakorisága magasabb volt a fenntartó kezelést 12 hetente, mint azt 8 hetente kapó betegeknél.

#### *Infúziós reakciók*

Összességében, 60 kezelt beteg közül 8-nál (13,3%) fordult elő egy vagy több infúziós reakció, 22-ből 4 (18,2%) a 8 hetente, 23-ből 3 (13,0%) a 12 hetente fenntartó kezelést kapó terápiás csoportban. Súlyos infúziós reakciókat nem jelentettek. Az összes infúziós reakció enyhe vagy közepes intenzitású volt.

#### *Immunogenitás*

Infliximab elleni antitesteket 4 (7,7%) betegnél mutattak ki az 54. hétig.

#### *Fertőzések*

A C0168T72-vizsgálatban kezelt 60 beteg közül 31 (51,7%) betegnél jelentettek fertőzéseket és 22 (36,7%) esetben orális vagy parenterális antibiotikum-kezelésre volt szükség. A C0168T72-vizsgálatban a fertőzések aránya hasonló volt a Crohn-betegségben szenvedő gyermekek körében végzett vizsgálatéhoz (REACH), de magasabb volt a colitis ulcerosában szenvedő felnőtteken végzett vizsgálatokban (ACT 1 és ACT 2) tapasztalathoz képest. A C0168T72-vizsgálatban a fertőzések teljes incidenciája 13/22 (59%) volt a 8 hetente és 14/23 (60,9%) a 12 hetente fenntartó kezelést kapó terápiás csoportban. A felsőlégúti fertőzések (7/60 [12%]) és a pharyngitis (5/60 [8%]) voltak a leggyakrabban jelentett légzőszervi fertőzések. Súlyos fertőzéseket a kezelt betegek 12%-ánál (7/60) jelentettek.

Ebben a vizsgálatban több beteg volt a 12 és 17 év közötti korcsoportban (45/60 [75,0%]), mint a 6 és 11 év közötti korcsoportban (15/60 [25,0%]). Bár a betegek száma mindegyik alcsoportban túl kevés ahhoz, hogy bármilyen végleges következtetést lehessen levonni az életkor biztonságossági eseményekre gyakorolt hatásáról, a súlyos nemkívánatos eseményeket tapasztaló és a nemkívánatos események miatt a kezelést abbahagyó betegek aránya magasabb volt a fiatalabb korcsoportban, mint az idősebb korcsoportban. Noha a fertőzések aránya is magasabb volt a fiatalabb korcsoportban, a

súlyos fertőzések aránya viszont hasonló volt a két korcsoportban. A nemkívánatos események és az infúziós reakciók összaránya a 6 és 11 év közötti valamint a 12 és 17 év közötti korcsoportban hasonló volt.

#### Forgalomba hozatalt követő tapasztalat

Infliximab kapcsán gyermekgyógyászati populációban előforduló, a forgalomba hozatalt követő, spontán, súlyos nemkívánatos események között szerepelt a hepatosplenicus T-sejtes lymphoma, az átmeneti májenzimeltérések, a lupuszerű tünetegyüttes és a pozitív autoantitestek (lásd 4.4 és a 4.8 pont).

#### Különleges betegcsoportokkal kapcsolatos további információk

##### *Idősek (≥ 65 év)*

A rheumatoid arthritisben végzett klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzések gyakorisága nagyobb volt a 65 éves vagy annál idősebb, infliximab- és metotrexát-kezelésben részesülő betegek (11,3%), mint a 65 évesnél fiatalabb betegek esetén (4,6%). A metotrexát monoterápiában részesülő, 65 éves vagy annál idősebb betegeknél a súlyos fertőzések gyakorisága 5,2%, míg a 65 évesnél fiatalabbaknál ez 2,7% volt (lásd 4.4 pont).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Túlادagolásról nem számoltak be. Az egyszeri adagok 20 mg/ttkg mennyiségig nem váltottak ki toxikus hatásokat.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, tumor nekrosis faktor alfa (TNF<sub>α</sub>) gátló anyagok, ATC kód: L04AB02

A Remsima hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

#### Hatásmechanizmus

Az infliximab humán-murin eredetű, kiméra-szerkezetű monoklonális antitest, mely nagy affinitással kötődik a TNF<sub>α</sub>-nak mind az oldható, mind a transzmembrán formájához, de nem kötődik a limfotoxin-alfához (TNF<sub>β</sub>).

#### Farmakodinámiás hatások

A legkülönbözőbb *in vitro* bioassay-kben tapasztaltak szerint az infliximab meggátolja a TNF<sub>α</sub> funkcionális aktivitását. Transzgenetikus egerekben, ahol a humán TNF<sub>α</sub> folyamatos expressziója következtében polyarthritis alakul ki, az infliximab meggátolta a betegség megjelenését, a kifejlődött betegségben pedig az ízületi kopások regenerációját tette lehetővé. *In vivo*, az infliximab gyorsan stabil komplexeket képez a humán TNF<sub>α</sub>-val, amely folyamat így a TNF<sub>α</sub> bioaktivitásának csökkenését eredményezi.





stabil dózisban kapta a metotrexátot (középtérték 15 mg/hét), és a vizsgálat végéig ezt a stabil dózist kellett tovább kapniuk.

Az 54. hét eredményeit (ACR20, van der Heijde-módosított Sharp összpontszám és HAQ) a 3. táblázat mutatja. A 30. és 54. héten az összes, infliximabbal kezelt csoportban nagyobb mértékű volt a klinikai válasz (ACR50 és ACR70), összehasonlítva a csak metotrexáttal kezelt csoporttal.

Az 54. héten a strukturális ízületi károsodás (erózió, ízületi rés szűkülete) progressziójának csökkenését figyelték meg az összes, infliximabbal kezelt csoportban (3. táblázat).

Az 54. héten megfigyelt hatások a 102. hétig fennmaradtak. Az abbamaradt kezeléseket miatt nem lehet meghatározni az infliximabbal, illetve a csak metotrexáttal kezelt csoportok közötti hatás különbségének nagyságát.

**3. táblázat**  
**ACR20-ra, strukturális ízületi károsodásra és fizikális funkciókra kifejtett hatás az 54. héten, ATTRACT**

	Kontroll <sup>a</sup>	infliximab <sup>b</sup>				
		3 mg/ttkg 8 hetente	3 mg/ttkg 4 hetente	10 mg/ttkg 8 hetente	10 mg/ttkg 4 hetente	Összes infliximab <sup>b</sup>
ACR20-as választ adó beteg/értékelt beteg (%)	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Összpontszám <sup>d</sup> (van der Heijde-módosított Sharp pontszám)						
Változás a kiinduláshoz képest (átlag ± SD <sup>c</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
Középtérték (Interkvartilis tartomány)	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)
Progressziómentes beteg/értékelt beteg (%) <sup>c</sup>	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
HAQ időbeli változása a kiinduláshoz képest <sup>e</sup> (értékelt beteg)	87	86	85	87	81	339
Átlag ± SD <sup>c</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 = Minden betegnek aktív rheumatoid arthritise volt a vizsgálatba való beválasztás előtti 6 hónapos stabil dózisú metotrexát-kezelés ellenére, és a vizsgálat végéig ezt a stabil dózist kellett tovább kapniuk. Megengedett volt állandó dózisú ( $\leq 10$  mg/nap) orális kortikoszteroid és/vagy NSAID egyidejű adása, továbbá a betegek folsavpótlásban részesültek.

b minden infliximab-kezelést metotrexát- és folsavkombinációban adtak, néhányat kortikoszteroid és/vagy NSAID mellett

c  $p < 0,001$  minden infliximabbal kezelt csoport esetében, a kontrollhoz képest

d a nagyobb érték súlyosabb ízületi károsodást jelent.

e HAQ = egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire): nagyobb érték kisebb mértékű korlátozottságot jelent.

Az ASPIRE-vizsgálat a kezelésre adott választ értékelte az 54. héten 1004 metotrexáttal korábban nem kezelt, korai (betegség fennállásának ideje  $\leq 3$  év, középtérték 0,6 év) aktív rheumatoid arthritiszben szenvedő (duzzadt és fájdalmas ízületi szám középtértéke rendre 19 és 31) betegben. Minden beteg kapott metotrexátot (optimalizáltan 20 mg/hét dózisban a 8. hétre) és vagy placebót, vagy 3 mg/ttkg, illetve 6 mg/ttkg dózisban infliximabot a 0., 2. és 6. héten, majd ezt követően minden 8. héten. Az 54. heti eredményeket a 4. táblázat mutatja.

Az 54 hetes kezelést követően az infliximab mindkét dózisa metotrexáttal kombinálva statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulást eredményezett a tünetekben az önmagában alkalmazott metotrexáthoz képest, amit az ACR20, 50 és 70 választ elérő betegek százalékos arányával határoztak meg.

Az ASPIRE-ben a betegek több mint 90%-ának volt legalább 2 értékelhető röntgenfelvétele. A strukturális károsodás progressziójának lassulása volt tapasztalható a 30. és az 54. héten az infliximab + metotrexát csoportban, összehasonlítva a csak metotrexáttal kezelt csoporttal.

**4. táblázat**  
**ACRn-re, strukturális ízületi károsodásra és fizikális funkciókra kifejtett hatás az 54. héten, ASPIRE**

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/ttkg	6 mg/ttkg	Összevont
Randomizált betegek	282	359	363	722
Százalékos ACR-javulás				
Átlag ± SD <sup>a</sup>	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Változás a kiinduláshoz képest a van der Heijde-módosított Sharp összpontszámában <sup>b</sup>				
Átlag ± SD <sup>a</sup>	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Középérték	0,43	0,00	0,00	0,00
A 30-tól az 54. hétig időben átlagolt HAQ-javulás a kiinduláshoz képest <sup>c</sup>				
Átlag ± SD <sup>d</sup>	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a  $p < 0,001$  minden infliximab-kezelési csoportra a kontrollal összehasonlítva.

b a nagyobb érték súlyosabb ízületi károsodást jelent.

c HAQ = egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire): nagyobb érték kisebb mértékű korlátozottságot jelent.

d  $p = 0,030$  és  $< 0,001$  rendre a 3 mg/ttkg és a 6 mg/ttkg kezelési csoportokra a placebo + MTX-tal összehasonlítva.

A rheumatoid arthritisben alkalmazott dózisztitrálást alátámasztó adatok az ATTRACT-, az ASPIRE- és a START-vizsgálatból származnak. A START egy randomizált, multicentrikus, kettős vak, 3-karú, párhuzamos csoportú biztonságossági vizsgálat volt. Az egyik vizsgálati kar (2. csoport,  $n = 329$ ) nem kielégítően reagáló betegeinél megengedték a dózis titrálását 1,5 mg/ttkg-onkénti emeléssel, 3 mg/ttkg-tól 9 mg/ttkg-ig. A betegek többségénél (67%) nem volt szükség a dózis titrálására. A dózisztitrálást igénylő betegek 80%-ánál klinikai választ tapasztaltak, s ezek többsége (64%) mindössze egyetlen 1,5 mg/ttkg-os dózismódosítást igényelt.

#### Felnőttkori Crohn-betegség

##### *Indukciós kezelés közepes, illetve súlyos fokú, aktív Crohn-betegségben*

Az egyszeri adagolású infliximab-kezelés hatásosságát aktív Crohn-betegek (Crohn-betegség Aktivitási Index (CDAI)  $\geq 220$ ;  $\leq 400$ ) esetén értékelték egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos dózis-hatás vizsgálatban, melyet 108 betegen végeztek. A 108 beteg közül 27-et kezeltek az infliximab ajánlott, 5 mg/ttkg-os adagjával. Előzetesen egyik beteg sem reagált megfelelően a korábban alkalmazott hagyományos kezelésre. A stabil dózisban egyidejűleg alkalmazott hagyományos kezelés megengedett volt, melyet a betegek 92%-a továbbra is kapott.

Az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik klinikai választ tapasztaltak, ami definíció szerint az alapállapothoz képest CDAI  $\geq 70$  pontos javulás a 4. heti értékelés során úgy, hogy közben a Crohn-betegség miatt nem emelték az egyéb gyógyszerek adagját, illetve nem végeztek sebészeti beavatkozást. A 4. héten választ mutató betegek állapotát tovább figyelték a 12. hétig. A másodlagos végpontok közé tartozott a 4. héten klinikai remisszióban levő (CDAI  $< 150$ ), illetve az idő függvényében klinikai választ mutató betegek aránya.

Az egyszeri, 5 mg/ttkg-os adag beadását követően a 4. héten 22/27 (81%) infliximabbal kezelt beteg ért el klinikai választ, míg ez 4/25 (16%) placebóval kezelt betegnél következett be ( $p < 0,001$ ). Szintén a 4. héten, 13/27 (48%) infliximabbal kezelt betegnél volt tapasztalható klinikai remisszió (CDAI < 150), míg ez 1/25 (4%) placebóval kezelt betegnél következett be. Választ már két héten belül megfigyeltek, a maximális hatás pedig a 4. héten volt tapasztalható. A 12. heti, utolsó értékeléskor 13/27 (48%) infliximabbal kezelt beteg továbbra is adott klinikai választ.

*Fenntartó kezelés közepes, illetve súlyos fokú, aktív Crohn-betegségben szenvedő felnőtteknél*

Az ismételt infliximab infúziók hatásosságát egy 1 éves vizsgálatban tanulmányozták (ACCENT I). Összesen 573, közepesen súlyos/súlyos, aktív Crohn-betegségben szenvedő beteg (CDAI  $\geq 220 \leq 400$ ) kapott egyszeri 5 mg/ttkg infúziót a 0. héten. A beválasztott 580 beteg közül 178 (30,7%) besorolása súlyos volt (CDAI pontszám > 300 és kiegészítő kortikoszteroid és/vagy immunszuppresszív-kezelés), amely megfelel a javallatoknál megadott populációnál leírtaknak (lásd 4.1 pont). A 2. héten értékelték a betegek klinikai választ és a három kezelési csoport - fenntartó placebo-kezelés, 5 mg/ttkg fenntartó kezelés és 10 mg/ttkg fenntartó kezelés - egyikébe sorolták őket, véletlenszerűen. Minhárom csoport ismételt infúziókat kapott a 2., 6. héten, majd minden 8. héten.

Az 573 véletlenszerűen besorolt beteg közül 335 (58%) mutatott választ a 2. héten. Ezeket a betegeket 2. héten reagálóknak nevezték el, és belevették őket az elsődleges kiértékelésbe (lásd 5. táblázat). A 2. héten választ nem mutató betegek közül 32% (26/81) a fenntartó placebo-kezelési csoportban és 42% (68/163) az infliximab csoportban a 6. hétre klinikai választ mutatott. Ezután már nem volt különbség a csoportok között a késői választ mutatók számában.

Az elsődleges társvégpontok voltak még: a klinikai remisszióban lévő betegek aránya (CDAI < 150) a 30. héten, valamint a válasz megszűnéséig eltelt idő az 54. hétig vizsgálva. A kortikoszteroidok fokozatos leépítése a 6. hét után megengedett volt.

### 5. táblázat

#### A válaszadás és a remisszió arányára gyakorolt hatások; az ACCENT I-ből származó adatok (2. héten reagálók)

	ACCENT I (2. héten reagálók)		
	betegek %-ban		
	Placebo fenntartó (n=110)	Infliximab fenntartó 5 mg/kg (n=113) (p-érték)	Infliximab fenntartó 10 mg/kg (n=112) (p-érték)
A válasz megszűnéséig eltelt idő középpértéke az 54. hétig vizsgálva	19 hét	38 hét (0,002)	> 54 hét (< 0,001)
<b>30. hét</b>			
Klinikai válasz <sup>a</sup>	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klinikai remisszió	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Szteroid-mentes remisszió	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
<b>54. hét</b>			
Klinikai válasz <sup>a</sup>	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klinikai remisszió	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Tartós szteroid-mentes remisszió <sup>b</sup>	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a CDAI csökkenés  $\geq 25\%$  és  $\geq 70$  pont.

b CDAI < 150 mind a 30., mind a 54. héten, és szteroid-kezelés mentesség az 54. hetet megelőző 3 hónap során azoknál a betegeknél, akik kiinduláskor kortikoszteroidot kaptak.

Azoknak a betegeknek, akik a kezelésre reagáltak ugyan, de ezután a kedvező klinikai hatás megszűnt, a 14. héttől elkezdve megengedték, hogy áttérjenek az eredeti randomizáció szerinti csoportjuk adagjánál 5 mg/ttkg-mal magasabb infliximab adagra. A klinikai hatást 5 mg/ttkg fenntartókezelés mellett elvesztő betegek 89%-a (50/56) a 14. hét után reagált a 10 mg/ttkg-mal végzett kezelésre.

Az életminőségi mutatókban javulás, a betegséggel összefüggő hospitalizációban, valamint a kortikoszteroid alkalmazásban pedig csökkenés mutatkozott a 30. és 54. hétnél a fenntartó infliximab-kezelési csoportokban, összehasonlítva a fenntartó placebo-csoporttal.

Az infliximabot AZA-val vagy anélkül, egy olyan randomizált, kettős-vak, aktív komparátoros vizsgálatban (SONIC) értékelték, amelyben 508 közepes, illetve súlyos fokú, aktív Crohn-betegségben (CDAI  $\geq 220 \leq 450$ ) szenvedő beteg vett részt. A bevont betegek azelőtt nem részesültek sem biológiai sem immunszuppresszáns kezelésben, és betegségük medián időtartama 2,3 év volt. A vizsgálatba való belépéskor a betegek 27,4%-a szisztémás kortikoszteroidokat, 14,2%-a budezonidot és 54,3%-a 5-ASA készítményeket kapott. A betegek randomizálás után vagy AZA vagy infliximab monoterápiát vagy infliximab és AZA kombinációs kezelést kaptak. Infliximabot a 0., 2., 6. héten, majd 8 hetente adták 5 mg/kg-os dózisban. Az AZA-t 2,5 mg/kg-os dózisban, naponta adták.

A vizsgálat elsődleges végpontja a 26. heti kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió volt, definíciója szerint azok a klinikai remisszióban lévő betegek (CDAI < 150), akik legalább 3 hete nem szedtek orális szisztémás kortikoszteroidokat (prednizon vagy azzal egyenértékű), vagy napi 6 mg budezonidnál nagyobb adagot. Az eredményeket lásd a 6. táblázatban. Az AZA monoterápiás csoporthoz (16,5%) képest az infliximab monoterápiás csoportban (30,1%,  $p = 0,023$ ) valamint az infliximabot AZA-val kombinációban kapó csoportban (43,9%,  $p < 0,001$ ) szignifikánsan nagyobb volt a nyálkahártya gyógyulást mutató betegek aránya a 26. héten.

#### 6. táblázat

##### A 26. héten kortikoszteroid-mentes klinikai remissziót elérő betegek százalékos aránya, SONIC

	AZA monoterápiás	Infliximab monoterápiás	Infliximab + AZA kombinációs terápia
<b>26. hét</b>			
Az összes randomizált beteg	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) ( $p = 0,006$ )*	56,8% (96/169) ( $p < 0,001$ )*

\* A p-értékek az egyes infliximab-csoportoknak az AZA monoterápiás csoporttal való összehasonlítását képviselik.

Hasonló tendenciát figyeltek meg a kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió elérésében az 50. héten. Ezenkívül, az infliximab esetében IBDQ alapján mért életminőség javulást is megfigyeltek.

##### *Indukciós kezelés fisztulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegségben*

Olyan, fisztulaképződéssel járó Crohn-betegségben szenvedő 94 betegben, akiknek a fisztulája már legalább 3 hónapja kialakult, szintén végeztek a hatékonyságot értékelő, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatot. Ezek közül 31 beteget kezeltek 5 mg/ttkg infliximabbal. A betegek megközelítően 93%-a kapott előzőleg antibiotikus vagy immunszuppresszív terápiát.

A stabil dózisban egyidejűleg alkalmazott hagyományos kezelés megengedett volt, melyek közül legalább egyféle terápiát a betegek 83%-a továbbra is kapott. A betegek placebót vagy infliximabot kaptak három alkalommal, a 0., 2. és 6. héten. A betegek állapotát 26 hétig figyelték meg. A vizsgálat elsődleges végpontja azon betegek aránya volt, akiknél klinikai választ tapasztaltak, ami definíció szerint legalább két, egymást (4 hét különbséggel) követő felülvizsgálat során az alapállapothoz képest  $\geq 50\%$ -os csökkenést jelent azon váladékozó fisztulák számában, amelyek enyhe nyomásra ürülnek, és közben nem növelték a Crohn-betegség egyéb gyógyszereinek alkalmazását, továbbá sebészeti beavatkozást sem végeztek a betegség miatt.

Az 5 mg/ttkg infliximab-kezelésben részesülő betegek 68%-a (21/31) ért el klinikai választ a placebóval kezelt betegek 26%-ával (8/31) szemben ( $p = 0,002$ ). Az infliximabbal kezelt csoportban a

válasz megjelenési idejének medián értéke 2 hét volt. A válasz időtartamának medián értéke 12 hét volt. Ezenkívül, az infliximabbal kezelt betegek 55%-ánál zárult be az összes fisztula, szemben a placebóval kezelt betegek 13%-ával ( $p = 0,001$ ).

#### *Fenntartó kezelés fisztulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegségben*

A fisztulaképződéssel járó Crohn-betegségben szenvedő betegek esetében az infliximab ismételt adagolásának hatásosságát egy 1 éves vizsgálatban (ACCENT II) tanulmányozták. Összesen 306 beteg részesült 3 alkalommal, a 0., 2. és 6. héten 5 mg/ttkg-os infliximab-kezelésben. A kiinduláskor a betegek 87%-ának volt perianalis fisztulája, 14%-ának hasi fisztulája, 9%-ának rectovaginalis fisztulája. A CDAI medián értéke 180 volt. A 14. héten 282 beteg klinikai választ értékelték, és véletlenszerű besorolás alapján placebót vagy 5 mg/ttkg infliximabot kaptak minden 8. héten, a 46. hétig.

A 14. héten reagálóknál (195/282) megvizsgálták az elsődleges végpontot, ami a randomizációtól a válasz megszűnéséig eltelt idő volt (lásd 7. táblázat). A kortikoszteroidok fokozatos leépítése a 6. hét után megengedett volt.

**7. táblázat**  
**A válaszadás arányára gyakorolt hatások; az ACCENT II-ből származó adatok**  
**(14. héten reagálók)**

	ACCENT II (14. héten reagálók)		
	Placebo fenntartó (n=99)	Infliximab fenntartó (5 mg/kg) (n=96)	p-érték
A válasz megszűnéséig eltelt idő közéértéke az 54. hétig vizsgálva	14 hét	> 40 hét	< 0,001
<b>54. hét</b>			
Fisztula-válasz (%) <sup>a</sup>	23,5	46,2	0,001
Teljes fisztula-válasz (%) <sup>b</sup>	19,4	36,3	0,009

a  $\geq 4$  hét alatt a váladékozó fisztulák számának  $\geq 50\%$ -os csökkenése a kiindulási értékhez képest.

b Váladékozó fisztula nincs.

Azok a betegek, akik a kezelésre kezdetben reagáltak ugyan, de ezt követően a válasz megszűnt, a 22. héttől kezdve áttérhettek egy aktív, ismételt kezelésre, az eredeti randomizáció szerinti csoportjuk adagjánál 5 mg/ttkg-mal magasabb infliximab adaggal, minden 8. héten. Az 5 mg/ttkg infliximab-csoportból azok a betegek, akik a fisztula-válasz megszűnése miatt áttértek a 22. héten, 57% (12/21) reagált a 8 hetenként 10 mg/ttkg-mal végzett ismételt kezelésre.

A placebo- és az infliximab-csoport között nem volt szignifikáns különbség azon betegek arányát tekintve, akiknél az 54. héten az összes fisztula tartós záródása volt tapasztalható, továbbá olyan tünetek vonatkozásában, mint a végbélfájdalom, tályogok és húgyúti fertőzés, illetve a kezelés idején újonnan kialakuló fisztulák számára vonatkozóan.

Az infliximabbal 8 hetenként végzett fenntartó kezelés a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette a betegséggel összefüggő hospitalizációk és műtétek gyakoriságát. Ezen túlmenően megfigyelhető volt a kortikoszteroid alkalmazás csökkenése és az életminőség javulása is.

#### Felnőttkori colitis ulcerosa

Az infliximab biztonságosságát és hatásosságát középsúlyos-súlyos aktív colitis ulcerosában (Mayo pontszám 6-12; endoszkópiás részpontszám  $\geq 2$ ) szenvedő, hagyományos kezelésre [per os kortikoszteroidok, aminoszalicilátok és/vagy immunmodulánsok (6-MP, azatioprin)] nem megfelelően reagáló felnőtteknél két (ACT 1 és ACT 2) randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat során értékelték. Stabil dózisban, egyidejűleg alkalmazott aminoszalicilát, kortikoszteroid és/vagy immunmoduláns megengedett volt. Mindkét vizsgálat során a betegek randomizált módon részesültek placebóban, 5 mg /ttkg infliximab- vagy 10 mg/ttkg infliximab-terápiában a 0., 2., 6., 14.

és 22. héten, továbbá az ACT 1 vizsgálatban a 30., 38. és 46. héten. Kortikoszteroidok fokozatos leépítése a 8. hét után megengedett volt.

### 8. táblázat

#### A klinikai válaszra gyakorolt hatás, klinikai remisszió és nyálkahártya-gyógyulás a 8. és a 30. héten.

##### Az ACT 1 és ACT 2 vizsgálatból származó összesített adatok.

Randomizált vizsgálati alanyok	Placebo	Infliximab		Összesített
		5 mg/ttkg	10 mg/ttkg	
Randomizált vizsgálati alanyok	244	242	242	484
<b>Klinikai választ és tartós klinikai választ mutató vizsgálati alanyok aránya</b>				
Klinikai válasz a 8. héten <sup>a</sup>	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Klinikai válasz a 30. héten <sup>a</sup>	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Tartós klinikai válasz (klinikai válasz mind a 8., mind a 30. héten) <sup>a</sup>	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
<b>Klinikai remissziót és tartós remissziót mutató vizsgálati alanyok aránya</b>				
Klinikai remisszió a 8. héten <sup>a</sup>	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Klinikai remisszió a 30. héten <sup>a</sup>	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Tartós remisszió (remisszió mind a 8., mind a 30. héten) <sup>a</sup>	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
<b>Nyálkahártya-gyógyulást mutató vizsgálati alanyok aránya</b>				
Nyálkahártya-gyógyulás a 8. héten <sup>a</sup>	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Nyálkahártya-gyógyulás a 30. héten <sup>a</sup>	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

a  $p < 0,001$  mindegyik infliximab- kezelési csoportnál a placebóhoz képest.

Az infliximab hatásosságát az 54. hétig az ACT 1 vizsgálatban mérték fel.

Az 54. héten az infliximab-kezelésben részesülő betegek összesített csoportjában 44,9% volt a klinikai válasz, míg a placebocsoportban 19,8% ( $p < 0,001$ ). Klinikai remisszió és nyálkahártya-gyógyulás az 54. héten az infliximab-kezelésben részesülő betegek összesített csoportjában nagyobb százalékban volt jelen, mint a placebocsoportban (34,6%, ill. 16,5%,  $p < 0,001$  és 46,1%, ill. 18,2%,  $p < 0,001$ ). A tartós választ mutató és a tartós remisszióban levő betegek aránya az infliximab-kezelésben részesülő betegek összesített csoportjában az 54. héten nagyobb volt, mint a placebocsoportban (37,9%, ill. 14,0%,  $p < 0,001$  és 20,2%, ill. 6,6%,  $p < 0,001$ ).

A placebocsoporthoz képest az infliximab-kezelésben részesülő betegek összesített csoportjában a betegek nagyobb arányánál volt lehetséges a kortikoszteroidok leállítására úgy, hogy közben klinikai remisszióban maradtak a 30. héten (22,3%, ill. 7,2%,  $p < 0,001$ , összesített ACT 1 és ACT 2 adat) és az 54. héten (21,0%, ill. 8,9%,  $p=0,022$ , ACT 1 adat) egyaránt.

Az ACT 1 és ACT 2 vizsgálatokból és azok kiterjesztéséből származó összesített adatoknak a kiindulástól az 54. hétig történő analízise a colitis ulcerosával összefüggő kórházi felvételek és sebészeti beavatkozások csökkenését mutatta ki infliximab-kezelés esetén. A colitis ulcerosával összefüggő kórházi felvételek száma szignifikánsan alacsonyabb volt az 5 és 10 mg/ttkg-os infliximab-kezelési csoportokban, mint a placebo-csoportban (kórházi felvételek átlagos száma 100 beteg-évre vonatkoztatva: 21 és 19 a placebo-csoportnál kimutatott 40-nel szemben;  $p = 0,019$  és  $p = 0,007$ , az adott sorrend szerint). A colitis ulcerosával összefüggő sebészeti beavatkozások száma szintén alacsonyabb volt az 5 és 10 mg/ttkg-os infliximab-kezelési csoportban, mint a placebo-csoportban (sebészeti beavatkozások átlagos száma 100 beteg-évre vonatkoztatva: 22 és 19 a placebo-csoportnál kimutatott 34-gyel szemben;  $p = 0,145$  és  $p = 0,022$ , az adott sorrend szerint).

A vizsgálati készítmény első infúzióját követően 54 héten belül bármikor colectomián átesett betegek arányát gyűjtötték össze és összesítették az ACT 1 és ACT 2 vizsgálatokból és azok kiterjesztéséből. Kevesebb beteg esett át colectomián az 5 mg/ttkg infliximab-csoportban (28/242 vagy 11,6% [N.S.]

és a 10 mg/ttkg infliximab-csoportban (18/242 vagy 7,4% [p=0,011]), mint a placebo-csoportban (36/244; 14,8%).

A colectomia incidenciájának csökkenését egy másik randomizált, kettős-vak vizsgálatban (C0168Y06) szintén vizsgálták kórházban kezelt (n=45), közepesen súlyos, illetve súlyos aktív colitis ulcerosában szenvedő betegeknél, akik intravénás kortikoszteroidra nem reagáltak, ezért magasabb volt náluk a colectomia kockázata. Szignifikánsan kevesebb colectomiát végeztek a vizsgálati infúziótól számított 3 hónap alatt azoknál a betegeknél, akik egyetlen adag 5 mg/ttkg infliximabot kaptak, összehasonlítva a placebót kapó betegekkal (29,2% szemben a 66,7%-kal, az adott sorrend szerint, p = 0,017).

Az ACT 1 és ACT 2 vizsgálatok során az infliximab javította az életminőséget, amit egy betegség-specifikus felmérésben (IBDQ), valamint az általános, 36 pontos kérdőívben (SF-36) mutatott statisztikailag szignifikáns javulás igazolt.

#### Felnőttkori spondylitis ankylopoetica

A hatásosságot és biztonságosságot két, több központban végzett, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban mérték fel aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegeken (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) pontszám  $\geq 4$ ; és gerincfájdalom-pontszám  $\geq 4$ , egy 1-10 közötti numerikus mérési skálán).

Az első vizsgálatban (P01522), ami egy 3 hónapos kettős-vak időszakot tartalmazott, 70 beteg kapott 5 mg/ttkg infliximabot vagy placebót a 0., 2. és 6. héten (mindkét csoportban 35 beteg). A 12. héttől kezdődően a placebót kapott betegeket átállították 5 mg/ttkg infliximabra 6 hetenként az 54. hétig. A vizsgálat első éve után 53 beteg folytatta a részvételt a vizsgálat nyílt kiterjesztésében, a 102. hétig.

A második vizsgálatban (ASSERT) 279 beteget randomizáltak, hogy vagy placebót (1. csoport, n=78) vagy 5 mg/ttkg infliximabot (2. csoport, n=201) kapjanak a 0., 2. és 6. héten, majd 6 hetenként a 24. hétig. Ezt követően mindegyik vizsgálati alany 6 hetenként infliximab-kezelésben részesült a 96. hétig. Az 1. csoport 5 mg/ttkg infliximabot kapott. A 2. csoportból azok a betegek, akiknél a 36. heti infúziótól kezdve 2 egymást követő ellenőrzéskor BASDAI  $\geq 3$  pontszámot állapítottak meg, 7,5 mg/ttkg infliximabot kaptak a 96. hétig.

Az ASSERT-vizsgálatban a panaszokban és tünetekben bekövetkezett javulást már korán, a 2. héten megfigyelték. A 24. héten az ASAS 20 választ mutatók száma 15/78 (19%) volt a placebo-csoportban és 123/201 (61%) az 5 mg/ttkg infliximab-csoportban (p < 0,001). A 2. csoportból 95 alany folytatta a részvételt 6 hetenként adagolt 5 mg/ttkg dózissal. A 102. héten 80 alany még mindig infliximab-kezelés alatt állt, és közülük 71 (89%) ASAS 20 választ mutatónak bizonyult.

A P01522 vizsgálatban a panaszokban és tünetekben bekövetkezett javulást szintén korán, már a 2. héten megfigyelték. A 12. héten a BASDAI 50 választ mutatók száma 3/35 (9%) volt a placebo-csoportban és 20/35 (57%) az 5 mg/ttkg-os csoportban (p < 0,01). A részvételt 53 alany folytatta a 6 hetenként adagolt 5 mg/ttkg dózissal. A 102. héten 49 alany még mindig infliximab-kezelés alatt állt, és közülük 30 (61%) BASDAI 50 választ mutatónak bizonyult.

Mindkét vizsgálatban a fizikális funkció és az életminőség, amint azt a BASFI-val és az SF-36 fizikális komponensének értékével mérték, szignifikánsan javult.

#### Felnőttkori arthritis psoriatica

A hatásosságot és biztonságosságot két, több központban végzett, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban mérték fel aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegeken.

Az első vizsgálatban (IMPACT) az infliximab hatásosságát és biztonságosságát 104, aktív, polyarticularis arthritis psoriaticában szenvedő betegen mérték fel. A 16 hetes, kettős vak időszak alatt a betegek 5 mg/ttkg infliximabot vagy placebót kaptak a 0., 2., 6. és 14. héten (52 beteg mindkét csoportban). A 16. héttől kezdődően a placebót kapott betegeket átállították infliximabra, és ezt

követően minden beteg 5 mg/ttkg infliximabot kapott 8 hetenként legfeljebb 46 hétig. A vizsgálat első éve után 78 beteg folytatta a részvételt nyílt vizsgálati kiterjesztésben a 98. hétig.

A második vizsgálatban (IMPACT 2) az infliximab hatásosságát és biztonságosságát 200, aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegen ( $\geq 5$  duzzadt ízület és  $\geq 5$  érzékeny ízület) mérték fel. A betegek negyvenhat százaléka folytatta a vizsgálatot stabil metotrexátdózis ( $\leq 25$  mg/hét) mellett. A 24 hetes kettős vak vizsgálati periódus idején, a betegek 5 mg/ttkg infliximabot vagy placebót kaptak a 0., 2., 6., 14. és 22. héten (mindkét csoportban 100 beteg). A 16. héten 47, placebót kapott beteget, akiknél a kiinduláshoz képest  $< 10\%$ -kal javult mind a duzzadt, mind pedig az érzékeny ízületek száma, infliximab indukciós kezelésre állították át (korai mentés). A 24. héten az összes placebóval kezelt beteget átsorolták infliximab indukciós kezelésre. Az adagolást az összes beteg esetében a 46. hétig folytatták.

Az IMPACT és IMPACT 2 lényeges hatásossági eredményei alább, a 9. táblázatban vannak feltüntetve:

**9. táblázat**  
**Az ACR-re és a PASI-ra kifejtett hatás az IMPACT és IMPACT 2-ben**

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (16. hét)	Infliximab (16. hét)	Infliximab (98. hét)	Placebo (24. hét)	Infliximab (24. hét)	Infliximab (54. hét)
Randomizált betegek	52	52	N/A <sup>a</sup>	100	100	100
ACR-válasz (betegek%-a)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20-válasz*	5(10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR 50-válasz*	0(0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
ACR 70-válasz*	0(0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI-válasz (betegek%-a) <sup>b</sup>						
N				87	83	82
PASI 75-válasz*				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

\* Beválogatás szerinti analízis, ahol a hiányzó adattal rendelkező betegeket a nem reagálók közé sorolták.

a Az IMPACT 98. heti adatai kombináltan tartalmazzák a placebocsoportból átsorolt és az infliximab-csoport betegeit, akik beléptek a nyílt vizsgálati kiterjesztésbe.

b A kiinduláskor PASI  $> 2,5$ -es értékű betegek esetében az IMPACT-ban, és a kiinduláskor a testfelszín  $> 3\%$ -os psoriasisos bőrérzettségű betegek esetében az IMPACT 2-ben.

\*\* A PASI 75-válasz az IMPACT-ból nincs feltüntetve az alacsony mintaelemszám miatt;  $p < 0,001$  az infliximabot placebóval összehasonlítva a 24. héten az IMPACT 2-ben.

Az IMPACT-ban és az IMPACT 2-ben a klinikai választ már a 2. héten megfigyelték, mely a 98., illetve az 54. hétig fennmaradt. A hatásosságot metotrexát egyidejű adása mellett vagy a nélkül is igazolták. Az arthritis psoriaticára jellemző perifériás aktivitás paramétereiben (mint pl. a duzzadt ízületek száma, a fájdalmas/érzékeny ízületek száma, dactylitis és enthesopathia) csökkenés volt tapasztalható az infliximabval kezelt betegeknél.

Az IMPACT 2-ben a radiológiai változásokat mérték fel. Összegyűjtötték a vizsgálat megkezdésekor, a 24. valamint az 54. héten készített kéz és láb röntgenfelvételeket. A placebo-kezeléshez viszonyítva az infliximab-kezelés lassította a perifériás ízületi károsodás progresszióját a 24. heti elsődleges végpontnál, amit a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változással mértek, és összesített modifikált vdH-S-értékben (van der Heijde Modified Sharp) adtak meg (az átlagos  $\pm$  SD-érték  $0,82 \pm 2,62$  volt a placebo-csoportban és  $-0,70 \pm 2,53$  volt az infliximab-csoportban;  $p < 0,001$ ). Az infliximab-csoportban az összesített modifikált vdH-S-érték 0 alatt maradt a 54. héten.



Az infliximabbal kezelt betegek jelentős javulást mutattak a fizikális funkcióban, amit a HAQ-rel mértek fel. Jelentős javulást mutattak ki az egészségügyi állapothoz kapcsolódó életminőség vonatkozásában is, amit az SF-36 fizikális és mentális komponenseinek összesített értékeivel mértek fel az IMPACT 2-ben.

### *Felnőttkori psoriasis*

Az infliximab hatékonyságát két multicentrikus, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban mérték fel: SPIRIT és EXPRESS. Mindkét vizsgálatban a betegek plakk psoriasisban szenvedtek (testfelszín [BSA]  $\geq 10\%$ , valamint Psoriasis-kiterjedtség és Súlyosság Index [PASI] pontszám  $\geq 12$ ). Az elsődleges végpont mindkét vizsgálatban azon betegeknek a százalékos aránya volt, akik a kiinduláshoz képest  $\geq 75\%$ -os javulást értek el a PASI-ban a 10. hétre.

A SPIRIT az indukciós infliximab-kezelés hatékonyságát mérte fel 249, plakk psoriasisban szenvedő betegen, akik korábban PUVA- vagy szisztémás kezelésben részesültek. A betegek 3, illetve 5 mg/ttkg infliximabot vagy placebót kaptak a 0., 2. és 6. héten. Azok a betegek, akiknek a PGA-pontszáma  $\geq 3$  volt, a 26. héten a korábbival megegyező kezeléssel újabb infúziót kaphattak. A SPIRIT-ben a 10. héten 75-ös PASI-t elérő betegek aránya 71,7% volt a 3 mg/ttkg-os infliximab-csoportban, 87,9% az 5 mg/ttkg-os infliximab-csoportban és 5,9% a placebocsoportban ( $p < 0,001$ ). A 26. héten, 20 héttel az utolsó indukciós adag után, az 5 mg/ttkg-os csoportban a betegek 30%-ánál, a 3 mg/ttkg-os csoportban pedig 13,8%-ánál volt kimutatható 75-ös PASI. A 6. és 26. hét között a psoriasis tünetei fokozatosan visszatértek, a betegség relapszusáig eltelt medián idő  $> 20$  hét volt. Nem tapasztaltak rebound hatást.

Az EXPRESS az indukciós és fenntartó infliximab-kezelés hatékonyságát mérte fel 378, plakk psoriasisban szenvedő betegen. A betegek 5 mg/ttkg infliximab vagy placebo infúziót kaptak a 0., 2. és 6. héten, melyet a 8 hetenként ismételt fenntartó kezelés követett a placebocsoportban a 22., az infliximab-csoportban a 46. hétig. A 24. héten a placebocsoportban indukciós infliximab-kezelést (5 mg/ttkg) kezdtek, melyet fenntartó infliximab-kezelés (5 mg/ttkg) követett. A körömpsoriasis kiértékelését a körömpsoriasis súlyossági index (Nail Psoriasis Severity Index – NAPSI) alapján végezték. A betegek 71,4%-a részesült korábban PUVA-, metotrexát-, ciklosporin- vagy acitretin-kezelésben, akik azonban nem feltétlenül voltak terápiarezisztensek. A főbb eredmények a 10. táblázatban vannak feltüntetve. Az infliximabbal kezelt betegeknél szignifikáns PASI 50 válasz volt nyilvánvaló az első felülvizsgálat (2. hét) alkalmával, és PASI 75 válasz a második felülvizsgálat (6. hét) alkalmával. A teljes vizsgálati populációval összehasonlítva, a hatékonyság hasonló volt a betegek azon alcsoportjában, akik korábban szisztémás kezelésben részesültek.

### 10. táblázat

**A PASI válasz és a PGA (a kezelőorvos szerinti általános értékelés – Physician Global Assessment) pontszámok összefoglalása és a körömtünetektől mentessé vált betegek aránya a 10., 24. és 50. héten. EXPRESS**

	Placebo → Infliximab 5 mg/ttkg (24. héten)	Infliximab 5 mg/ttkg
<b>10. hét</b>		
N	77	301
$\geq 90\%$ -os javulás	1 (1,3%)	172 (57,1%) <sup>a</sup>
$\geq 75\%$ -os javulás	2 (2,6%)	242 (80,4%) <sup>a</sup>
$\geq 50\%$ -os javulás	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA tünetmentes (0) vagy minimális (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) <sup>ab</sup>
PGA tünetmentes (0), minimális (1) vagy enyhe (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) <sup>ab</sup>

	Placebo → Infliximab 5 mg/ttkg (24. héten)	Infliximab 5 mg/ttkg
<b>24. hét</b>		
N	77	276
≥ 90%-os javulás	1 (1,3%)	161 (58,3%) <sup>a</sup>
≥ 75%-os javulás	3 (3,9%)	227 (82,2%) <sup>a</sup>
≥ 50%-os javulás	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA tünetmentes (0) vagy minimális (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) <sup>a</sup>
PGA tünetmentes (0), minimális (1) vagy enyhe (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) <sup>a</sup>
<b>50. hét</b>		
N	68	281
≥ 90%-os javulás	34 (50,0%)	127 (45,2%)
≥ 75%-os javulás	52 (76,5%)	170 (60,5%)
≥ 50%-os javulás	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA tünetmentes (0) vagy minimális (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA tünetmentes (0), minimális (1) vagy enyhe (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
<b>Az összes köröm tünetmentessé vált<sup>c</sup></b>		
10. hét	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
24. hét	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) <sup>a</sup>
50. hét	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

a  $p < 0,001$ , mindegyik infliximab-kezelési csoport a kontrollhoz képest.

b  $n = 292$ .

c Az analízist a kiinduláskor körömpsoriasisos betegeken végezték (a betegek 81,8%-a). Az átlagos NAPSÍ-érték az infliximab-csoportnál 4,6 a placebo-csoportnál pedig 4,3 volt.

A kiindulási értékhez képest szignifikáns javulást mutattak ki a bőrgyógyászati életminőségi index (Dermatology Life Quality Index DLQI) ( $p < 0,001$ ) alapján és az SF 36 (Short Form 36 questionnaire, 36 kérdésből álló állapotfelmérő és a kezelés hatásosságát értékelő kérdőív) fizikális és mentális eredményeinél ( $p < 0,001$  mindegyik komponens összehasonlításakor).

## Gyermekek és serdülők

### Gyermekgyógyászati Crohn-betegség (6 és 17 éves kor között)

A REACH-vizsgálatban 112, közepes és súlyos fokú, aktív Crohn-betegségben (PCDAI [Pediatric Crohn's Disease Activity Index: gyermekgyógyászati Crohn-betegség aktivitási index] középpértéke 40) szenvedő, hagyományos kezelésre nem megfelelően reagáló beteg (6 és 17 éves kor között, középpérték 13,0 év) kapott a 0., 2. és 6. héten 5 mg/ttkg infliximabot. Mindegyik beteg esetében követelmény volt a stabilan beállított 6-MP-, AZA- vagy MTX-kezelés (35%-uk a vizsgálat megkezdésekor kortikoszteroid-kezelés alatt is állt). A vizsgáló által a 10. héten klinikailag reagálónak értékelt betegeket a 8 hetente, illetve a 12 hetente 5 mg/ttkg fenntartó adagolású kezelési csoportba randomizálták. Amennyiben a fenntartó kezelés során a klinikai válasz megszűnt, megengedett volt a magasabb adagra (10 mg/ttkg), illetve a rövidebb időközönkénti (8 hetenkénti) adagolásra való átállítás. Harminckét (32) értékelhető gyermekgyógyászati beteget állítottak át (9 főt a 8 hetenkénti és 23 főt a 12 hetenkénti fenntartó kezelési csoportban). Ezek közül huszonnégy betegnél (75,0%) az átállítás után újból klinikai választ tapasztaltak.

A klinikai választ mutatók aránya a 10. héten 88,4% (99/112) volt. A 10. héten klinikai remissziót elérő betegek aránya 58,9% (66/112) volt.

A 30. héten a klinikai remisszióban levő betegek aránya a magasabb volt a 8 hetenként (59,6%, 31/52), mint a 12 hetenként (35,3%, 18/51;  $p = 0,013$ ) fenntartó kezelést kapó csoportban. Az 54. héten ezek

az értékek 55,8% (29/52) és 23,5% (12/51) voltak a 8 hetenként és a 12 hetenként fenntartó kezelést kapó csoportban ( $p < 0,001$ ).

A fisztulákkal kapcsolatos adatok a PCDAI-pontszámokból származnak. A kombinált, 8 hetenként és 12 hetenként fenntartó kezelést kapó csoportban a 22, a kiinduláskor fisztulával rendelkező betegből sorrendben 63,6% (14/22), 59,1% (13/22) és 68,2% (15/22) mutatott teljes klinikai választ a fisztulákra vonatkozóan a 10., 30. és 54. héten.

Ezenkívül a vizsgálat megkezdéséhez képest klinikailag és statisztikailag szignifikáns javulást figyeltek meg az életminőség és a testmagasság vonatkozásában, valamint szignifikáns csökkenést a szteroid-alkalmazás tekintetében.

#### Colitis ulcerosában szenvedő gyermekek (6 és 17 éves kor között)

Az infliximab biztonságosságát és hatásosságát 60, 6 és 17 év közötti (középtérték 14,5 év), középsúlyosan-súlyosan aktív, hagyományos kezelésre nem megfelelően reagáló colitis ulcerosában (Mayo pontszám 6-12; endoszkópos részpontszám  $\geq 2$ ) szenvedő gyermekgyógyászati beteg bevonásával készült multicentrikus, randomizált, nyílt, párhuzamos csoportú klinikai vizsgálatban (C0168T72) értékelték. A vizsgálat kezdetekor a betegek 53%-a immunmodulátor kezelést (6-MP, AZA és/vagy MTX) és a betegek 62%-a kortikoszteroidokat kapott. Az immunmodulátorok elhagyása és a kortikoszteroidok fokozatos csökkentése a 0. héttől volt megengedett.

Minden beteg egy bevezető, 5 mg/ttkg infliximab dózist kapott a 0., 2. és 6. héten. Azok a betegek, akik nem reagáltak az infliximabra a 8. hétig ( $n = 15$ ), nem kaptak több gyógyszert és biztonságossági ellenőrzés céljából tértek vissza. A 8. héten 45 beteget randomizáltak, akik 8 vagy 12 hetente 5 mg/ttkg infliximabot kaptak fenntartó kezelésként.

A 8. kezelési héten a betegek 73,3%-ánál (44/60) alakult ki klinikai válasz, amely hasonló volt a vizsgálat kezdetekor immunmodulátorokat egyidejűleg kapó és nem kapó betegek között. A gyermekkori colitis ulcerosa aktivitásának mérésére használt pontszám (PUCAI – Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) alapján a klinikai remisszió a 8. héten 33,3% (17/51) volt.

Az 54. héten a PUCAI-pontszám alapján mért klinikai remisszióban lévő betegek aránya 38% (8/21) volt a 8 hetente és 18% (4/22) a 12 hetente fenntartó kezelést kapó terápiás csoportban. Azoknak a klinikai remisszióban lévő betegeknek az aránya, akik a vizsgálat kezdetekor igen, de az 54. héten nem kaptak kortikoszteroid-kezelést, 38,5% (5/13) volt a 8 hetente és 0% (0/13) a 12 hetente fenntartó kezelést kapó terápiás csoportban.

Ebben a vizsgálatban több 12 és 17 év közötti beteg vett részt, mint 6 és 11 év közötti (45/60 szemben a 15/60-nal). Bár a betegek száma mindkét alcsoportban túl kevés ahhoz, hogy végleges következtetéseket lehessen levonni az életkor hatásáról, a fiatalabb korcsoportban több olyan beteg volt, akinél emelni kellett a dózist vagy a nem megfelelő hatásosság miatt abba kellett hagyni a kezelést.

#### Egyéb, gyermekgyógyászati indikációk

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az infliximab tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől rheumatoid arthritisben, juvenilis idiopathiás arthritisben, arthritis psoriaticában, spondylitis ankylopoeticában, psoriasisban és Crohn-betegségben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Egy, 3, 5, 10 vagy 20 mg/ttkg infliximab egyszeri intravénás infúziója dózisarányos növekedést eredményezett a maximális szérumszint koncentráció ( $C_{max}$ ) és a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) értékében. Steady state állapotban az eloszlási térfogat (medián  $V_d$  3,0-4,1 liter) független volt az alkalmazott dózistól, ami arra utalt, hogy a hatóanyag elsősorban az érrendszerben oszlik el. A farmakokinetika időfüggése nem volt megfigyelhető. Az infliximab kiürülésének módja nincs meghatározva. Változatlan formában ürített infliximabot a vizeletben nem találtak. Nem volt jelentős

kor- és súlyfüggő különbség a rheumatoid arthritises betegek clearance-ében és eloszlási térfogatában. Az infliximab farmakokinetikáját idős betegekben nem vizsgálták. Vese- vagy májbetegségben szenvedőkben nem végeztek vizsgálatot.

Egyszeri adagolású 3, 5 vagy 10 mg/ttkg dózissnál a  $C_{max}$  medián értéke rendre 77, 118 és 277 mikrogramm/ml volt. A medián terminális felezési idő ezeknél az adagoknál 8-9,5 nap volt. Crohn-betegségben az ajánlott egyszeri 5 mg/ttkg beadása, ill. rheumatoid arthritisben a 8 hetenként adott fenntartó 3 mg/ttkg beadása után az infliximab a legtöbb betegben legalább 8 hétig kimutatható volt a szérumban.

Ismételt infliximab-kezeléskor (5 mg/ttkg a 0., 2. és 6. héten fisztulaképződéssel járó Crohn-betegségben, rheumatoid arthritises betegekben 3 vagy 10 mg/ttkg minden 4. és 8. héten), a második adag beadása után mérsékelt infliximab-halmozódás mutatkozott a szérumban. További, klinikailag jelentős akkumulációt nem tapasztaltak. A legtöbb fisztulaképződéssel járó Crohn-betegségben szenvedő betegnél a kezelést követő 12 hétig (tartomány 4-28 hét) infliximab volt kimutatható a szérumban.

#### *Gyermekek*

A populációs farmakokinetikai analízis, melynek adatai colitis ulcerosában (N=60), Crohn-betegségben (N=112), juvenilis rheumatoid arthritisben (N=117) és Kawasaki-betegségben (N=16) szenvedő, 2 hónaptól 17 évig terjedő teljes életkor-tartományba eső betegektől származtak, azt jelezte, hogy az infliximab expozíció nem-lineáris módon függ a testsúlytól. A 6 - 17 éves pediátriai betegeknél 5 mg/kg infliximab 8 hetenként történő alkalmazását követően az infliximab-expozíció becsült dinamikus egyensúlyi állapotú középértéke (steady-state koncentráció-idő görbe alatti terület,  $AUC_{ss}$ ) hozzávetőleg 20%-kal alacsonyabb volt, mint a gyógyszer-expozíció becsült dinamikus egyensúlyi állapotú középértéke felnőtteknél. Az  $AUC_{ss}$  középértékét 2 éves - 6 évesnél fiatalabb életkor közötti pediátriai betegeknél hozzávetőleg 40%-kal alacsonyabbra becsülték mint felnőtteknél, noha ezt a becslést alátámasztó betegek száma korlátozott.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az infliximab az emberen és a csimpánzon kívül más fajban nem mutat keresztreakciót  $TNF_{\alpha}$ -val. Ebből adódóan az infliximabra vonatkozó hagyományos preklinikai biztonságossági adatok kis számúak. Egereken végzett fejlődéstani toxicitásvizsgálat során, olyan analóg antitestet használva, amely szelektíven gátolja az egér- $TNF_{\alpha}$  funkcionális aktivitását, nem tapasztaltak anyai károsodásra, embriotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló jeleket. A fertilitás és az általános reprodukzív funkciók tanulmányozásakor a vemhes egerek száma csökkent ugyanezen analóg antitesttel való kezelést követően. Nem ismert, hogy ez a lelet a hímekekre és/vagy a nőstényekre kifejtett hatás eredménye-e. Egereken végzett 6 hónapos ismételt dózissú toxicitási vizsgálatban ugyanezt az egér  $TNF_{\alpha}$ -elleni analóg antitestet használva, kristálylerakódást találtak néhány kezelt hím egér szemlencsetokjában. Betegeken nem végeztek specifikus szemészeti vizsgálatot annak tanulmányozására, hogy ennek a leletnek van-e humán vonatkozása.

Hosszú távú vizsgálatokat nem végeztek az infliximab karcinogenitásának tanulmányozására.  $TNF_{\alpha}$ -hiányos egerek vizsgálatakor nem tapasztaltak fokozott daganatképződést olyan anyagok hatására, melyekről tudott, hogy tumor iniciátorok vagy tumor promoterek.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Szacharóz

Poliszorbát 80

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát

Dinátrium-foszfát-dihidrát

## 6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

## 6.3 Felhasználhatósági időtartam

### Feloldás előtt:

5 év, 2°C – 8°C-on.

A Remsima legfeljebb 25°C-on, egyszer 6 hónapos időtartamig tárolható, az eredeti lejárati dátumot nem meghaladó ideig. Az új lejárati dátumot rá kell írni a dobozra. A Remsima-t a hűtőből történt kivételt követően tilos visszatenni a hűtött tárolóhelyre.

### Feloldás után:

Az elkészített oldat kémiai és fizikailag stabil volt 25°C-on 24 órán keresztül. Mikrobiológiai megfontolásból a készítményt mielőbb fel kell használni, de az oldást és hígítást követően legkésőbb 3 órán belül. Ha az azonnali felhasználás nem történik meg, az alkalmazásig a tárolás időtartama és körülménye a felhasználó felelőssége, és nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2°C - 8°C hőmérsékleten.

## 6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

A gyógyszer feloldás előtti, legfeljebb 25°C-on történő tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Gumidugóval (butil) és lepattintható gombbal rendelkező, alumínium plombával ellátott, I. típusú injekciós üveg.

A Remsima 1, 2, 3, 4 vagy 5 injekciós üveget tartalmazó csomagolásban létezik. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

1. Ki kell számítani az adagot és az ehhez szükséges Remsima injekciós üvegek számát. Minden Remsima injekciós üveg 100 mg infliximabot tartalmaz. Ki kell számítani a feloldott Remsima szükséges össztérfogatát.
2. Minden egyes Remsima injekciós üveg tartalmát aseptikus körülmények között 10 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani, 21-gauge (0,8 mm) vagy ennél kisebb átmérőjű tűvel felszerelt fecskendő segítségével. A lepattintható tetőt el kell távolítani az injekciós üvegről, és a tetejét 70%-os alkoholos vattával le kell törölni. A fecskendő tűt be kell szűrni az injekciós üvegbe a gumidugó közepén keresztül, és az injekcióhoz való víz sugarát az injekciós üveg falára kell irányítani. Az injekciós üveg forgatásával, gyengéd körkörös mozdulattal össze kell keverni az oldatot, ezzel elősegítve a liofilizált por oldódását. A túl hosszú vagy erőteljes keverés kerülendő. **TILOS AZ INJEKCIÓS ÜVEGET RÁZNI!** Az oldat készítésekor habzás előfordulhat. Az elkészült oldatot 5 percig állni kell hagyni. Az oldatnak színtelen-halványsárgának és opaleszkálónak kell lennie. Az oldatban néhány apró áttetsző részecske lehet, mivel az infliximab egy fehérje. Az oldatot tilos felhasználni, ha átlátszatlan részecskéket, elszíneződést tapasztal, vagy ha idegen anyagból származó szemcsék is láthatóak.

3. A feloldott Remsima-oldatból szükséges mennyiséget 250 ml végleges térfogatra kell hígítani 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldattal. A feloldott Remsima-oldatot tilos bármilyen más oldószerrel hígítani. A hígítást úgy végezze el, hogy a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldat 250 ml-es üvegpalackjából vagy infúziós tasakjából akkora térfogatnyi fiziológiás sóoldatot kell eltávolítani, amely megegyezik a feloldott Remsima-oldat térfogatával. A feloldott Remsima-oldatból szükséges térfogatot lassan kell a 250 ml-es infúziós palackhoz vagy tasakhoz adni, és óvatosan össze kell keverni.
4. Az infúziós oldatot nem lehet az ajánlott infúziós időnél rövidebb idő alatt beadni (lásd 4.2 pont). Csak olyan infúziós szerelékkel lehet használni, amelyekben steril, nem pirogén, alacsony fehérjekötő filter található (pórusméret 1,2 mikrométer vagy kisebb). Mivel tartósítószer nem tartalmaz, az infúziós oldat javasolt minél hamarabb meg kell kezdeni, az oldást és hígítást követő 3 órán belül. A Remsima infúziós oldatot 2 °C és 8 °C között tárolva 24 órán belül lehet felhasználni az aseptikus körülmények között történő oldás és hígítás után. Semennyi megmaradt infúziós oldatot sem szabad tárolni későbbi felhasználás céljából.
5. A Remsima-t meg kell vizsgálni beadás előtt, hogy nem látható-e benne szemcsés anyag vagy nem színeződött-e el. Amennyiben opálos részecskék láthatók, vagy idegen anyag, illetve elszíneződés tapasztalható, az oldatot nem szabad felhasználni.
6. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. szeptember 10.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

### A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

CELLTRION, Inc.  
23, Academy-ro,  
Yeonsu-gu, Incheon, 22014  
Koreai Köztársaság

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

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### • **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### • **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.



- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának egy oktatóprogramot kell folytatnia annak biztosítása érdekében, hogy valamennyi, a Remsima-et felírni/alkalmazni szándékozó orvos tisztában legyen:

- az opportunistá fertőzések és a tuberculosis (tbc) kockázatával a Remsima-kezelésben részesülő betegeknél.
- a Remsima-kezelést megelőzően a tbc-kockázat meghatározás szükségességével.
- az akut túlérzékenységi reakciók (beleértve az anaphylaxiás sokkot) és a késői túlérzékenységi reakciók kockázatával.
- a lymphoma, a melanoma, a Merkel-sejtes carcinoma és egyéb malignomák kockázatával.
- a BCG-vakcinációt követő disszeminált BCG fertőzés kockázatával, az *in utero* infliximab-expozíción átesett, legfeljebb 6 hónapos csecsemők esetében.
- a „Remsima Figyelmeztető Kártya betegek számára” létezésével, melyet minden Remsima-kezelésben részesülő betegnek adni kell.

A Crohn betegségben szenvedő gyermekek és a colitis ulcerosában szenvedő gyermekek részére Remsima-et felíró orvosok figyelmét külön fel kell hívni:

- arra, hogy gyermekeknél fokozott lehet a fertőzés kialakulásának kockázata, és a védőoltásokat időben meg kell kapniuk.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Remsima 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
Infliximab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg infliximab injekciós üvegenként  
Feloldás után 10 mg infliximabot tartalmaz milliliterenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharóz, poliszorbát 80, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát,  
dinátrium-foszfátdihidrát.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 db 100 mg-os injekciós üveg  
2 db 100 mg-os injekciós üveg  
3 db 100 mg-os injekciós üveg  
4 db 100 mg-os injekciós üveg  
5 db 100 mg-os injekciós üveg

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás és hígítás után intravénás alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felhasználható/EXP, ha nem hűtve tárolt \_\_\_\_\_

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.  
Szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) egyszer 6 hónapos időtartamig tárolható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Remsima

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Remsima 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
Infliximab

iv.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

100 mg

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## Remsima

Infliximab

### Figyelmeztető Kártya betegek számára

Feltétlenül mutassa meg ezt a kártyát minden orvosnak, aki Önt kezeli.

Ez a Figyelmeztető Kártya fontos biztonsági tudnivalókat tartalmaz, melyekkel tisztában kell lennie a Remsima-kezelés alatt.

Beteg neve:

Kezelőorvos neve:

Kezelőorvos telefonszáma:

Fontos, hogy Ön és kezelőorvosa feljegyezze a gyógyszer nevét és gyártási számát.

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen a Remsima betegtájékoztatóját.

A Remsima-kezelés elkezdésének időpontja:

További infúziók:

Kérje meg kezelőorvosát, hogy ide jegyezze fel a legutóbbi tuberkulózis(tbc)-szűrővizsgálat(ok) típusát és időpontját:

Vizsgálat:

Vizsgálat:

Időpont:

Időpont:

Eredmény:

Eredmény:

Ügyeljen rá, hogy legyen Önnél az Ön által szedett egyéb gyógyszereinek teljes listája, bármilyen orvoshoz megy is.

Allergiák listája:

Egyéb gyógyszerek listája:

## Fertőzések

### Remsima-kezelés előtt

- Közölje kezelőorvosával, ha Ön valamilyen fertőzésben szenved, még akkor is, ha az nagyon enyhe
- Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha Önnek korábban már volt gümőkórja (tbc), vagy ha Ön olyan személlyel került közeli érintkezésbe, akinek tbc-je volt. Kezelőorvosa vizsgálatokat fog végezni annak érdekében, hogy megállapítsa, van-e Önnek tbc-je. Kérje meg kezelőorvosát, hogy jegyezze fel a legutóbbi tbc-szűrővizsgálat(ok) típusát és időpontját a kártyára
- Közölje kezelőorvosával, ha Önnek hepatitisz B fertőzése van, vagy, ha Ön tudja vagy gyanítja, hogy Ön hepatitisz B vírus hordozó.

### Remsima-kezelés alatt:

- Azonnal közölje kezelőorvosával, ha Önnél valamilyen fertőzés tünetei jelentkeznek. Tünetek lehetnek például a láz, a fáradtság érzés, az (állandó) köhögés, a légszomj, a testsúlycsökkenés, az éjszakai izzadás, a hasmenés, a kisebbedés, a fogproblémák, a vizeléskor jelentkező égő érzés vagy az influenza-szerű tünetek.

## Szívelégtelenség

### Remsima-kezelés előtt

- Közölje kezelőorvosával, ha Önnek bármilyen szívproblémája van, mint például mérsékelt szívelégtelenség.

### Remsima-kezelés alatt

- Azonnal közölje kezelőorvosával, ha Ön szívelégtelenségre utaló tüneteket észlel. Tünetek lehetnek például a légszomj, a lábdagadás vagy a szíve ritmusában bekövetkező változás.

## Terhesség és védőoltások

- Abban az esetben, ha Ön a terhessége alatt Remsima-et kapott, fontos, hogy tájékoztassa erről csecsemője kezelőorvosát, mielőtt csecsemője bármilyen védőoltást kap. Csecsemőjének nem szabad ún. élő kórokozót tartalmazó védőoltást, például (a tuberkulózis megelőzésére alkalmazott) BCG-t kapnia a születését követő 6 hónapon belül.



	<p>Az Ön Remsima-adagja után még 4 hónapig, illetve terhesség esetén gyermeke születését követően legalább 6 hónapig tartsa magánál ezt a kártyát. A mellékhatások hosszú idővel az Ön utolsó Remsima-adagja után is jelentkezhetnek.</p>
--	---

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Remsima 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz Infliximab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosa egy Figyelmeztető kártyát is adni fog Önnek, amely olyan fontos biztonsági információkat tartalmaz, melyeket Önnek ismernie kell Remsima-kezelésének megkezdése előtt és annak ideje alatt.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Remsima és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Remsima alkalmazása előtt
3. Hogyan adják be a Remsima-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Remsima-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Remsima és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Remsima egy infliximab nevű hatóanyagot tartalmaz. Az infliximab egy ember és egér eredetű fehérjeféle.

A Remsima a „TNF-gátlók” családjába tartozó gyógyszer. Felnőtteknél a következő gyulladásoos betegségek esetén alkalmazzák:

- reumatoid artritisz (reumás ízületi gyulladás),
- pszoriázisos artritisz (pikkelysömör okozta ízületi gyulladás),
- spondilitisz ankilopoetika (Bechterew kór),
- pszoriázis (pikkelysömör).

Felnőtteknél és 6 éves, vagy annál idősebb gyermekeknél a Remsima-t szintén alkalmazzák:

- Crohn-betegségben,
- kolitisz ulcerózában.

A Remsima a hatását egy protein, az „alfa-tumornekrózis faktor” (TNF<sub>α</sub>) gátlása révén fejt ki. Ez a fehérje szerepet játszik a gyulladásoos folyamatokban és gátlása révén csökkenteni lehet a gyulladást szervezetében.

### **Reumatoid artritisz**

A reumatoid artritisz az ízületek gyulladós betegsége. Ha Önnek aktív reumatoid artritisze van, először más gyógyszereket fog kapni. Ha Ön ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Remsima-t fog kapni egy másik, a metotrexát nevű gyógyszerrel kombinálva:

- a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére,
- az ízületeit érintő károsodás lelassítására,
- fizikai funkcióinak javítására.

### **Pszoriázisos artritisz**

A pszoriázisos artritisz az ízületek gyulladós betegsége, általában pszoriázissal kísérvé. Ha Ön aktív pszoriázisos artritiszben szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Ha Ön nem reagál megfelelően ezekre a gyógyszerekre, Remsima-t fog kapni:

- a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére,
- az ízületei károsodásának lelassítására,
- fizikai funkcióinak javítására.

### **Spondilitisz ankilopoetika (Bechterew kór)**

A spondilitisz ankilopoetika a gerincoszlop gyulladós betegsége. Ha Ön spondilitisz ankilopoetikában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Ha Ön nem reagál megfelelően ezekre a gyógyszerekre, Remsima-t fog kapni:

- a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére,
- fizikai funkcióinak javítására.

### **Pszoriázis**

A pszoriázis a bőr gyulladós betegsége. Ha Ön középsúlyos-súlyos plakkos pszoriázisban szenved, először más gyógyszereket vagy kezelést, például fénykezelést fog kapni. Ha Ön nem reagál megfelelően ezekre a gyógyszerekre vagy kezelésekre, Remsima-t fog kapni a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére.

### **Kolitisz ulceróza**

A kolitisz ulceróza a belek gyulladós megbetegedése. Ha Ön kolitisz ulcerózában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Ha Ön nem reagál megfelelően ezekre a gyógyszerekre, Remsima-t fog kapni betegségének kezelésére.

### **Crohn-betegség**

A Crohn-betegség a belek gyulladós megbetegedése. Ha Önnek Crohn-betegsége van, először más gyógyszereket fog kapni. Ha Ön nem reagál megfelelően ezekre a gyógyszerekre, Remsima-t fog kapni:

- aktív Crohn-betegsége kezelésére,
- fisztulái (a bélből a bőr felszínére vezető rendellenes nyílások) számának csökkentésére, melyek nem reagáltak más gyógyszeres kezelésre vagy műtétre.

## **2. Tudnivalók a Remsima alkalmazása előtt**

### **Önnek tilos Remsima-t kapnia, ha**

- allergiás az infliximabra (a Remsima hatóanyaga) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- allergiás egérből származó fehérjékre,
- tuberkulózisa (tbc), vagy más súlyos fertőzése van, mint például a tüdőgyulladás vagy a vérmérgezés (a vér súlyos bakteriális fertőzése),
- közepes vagy súlyos fokú szívelégtelenségben szenved.

Nem kaphat Remsima-t, ha Önre igaz a fentiek bármelyike! Amennyiben nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával a Remsima beadása előtt!

## Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Remsima beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, amennyiben:

### Korábban már kapott infliximabot tartalmazó gyógyszeres kezelést

- Közölje kezelőorvosával, amennyiben korábban már kapott infliximabot tartalmazó gyógyszeres kezelést és most újrakezdi.
- Amennyiben az infliximab-kezelése több mint 16 héten át megszakadt, akkor a kezelés újrakezdésekor az allergiás reakciók kialakulásának magasabb a kockázata.

### Fertőzések

- Mielőtt Remsima-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha Ön valamilyen fertőzésben szenved, még akkor is, ha az nagyon enyhe.
- Mielőtt Remsima-kezelést kap, mondja el kezelőorvosának, ha korábban olyan területen élt, vagy olyan helyre utazott, ahol a hisztoplazmózis, kokcidiomikózis vagy blasztomikózis nevű fertőzések gyakoriak. Ezeket a fertőzéseket speciális gombafélék okozzák, melyek megtámadhatják a tüdejét vagy teste egyéb részeit.
- Ön esetleg könnyebben kaphat fertőzést a Remsima-kezelés alatt. Amennyiben Ön 65 éves vagy ennél idősebb, ez a kockázat fokozottabb.
- Ezek a fertőzések lehetnek súlyosak, mint például tuberkulózis, vírusok, gombák vagy baktériumok által okozott fertőzések, vagy más oportunistá fertőzések és szepszis, melyek életveszélyesek lehetnek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a Remsima-kezelés alatt fertőzés tünetei jelentkeznek Önnél. Ilyen tünetek például a láz, a köhögés, az influenza-szerű tünetek, a rossz közérzet, a kipirult vagy forró bőr, a sebek vagy a fogászati problémák. Kezelőorvosa a Remsima-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

### Tuberkulózis (tbc)

- Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha Önnek valaha tuberkulózisa volt, vagy ha Ön olyan személlyel került közeli érintkezésbe, akinek tuberkulózisa volt vagy van.
- Kezelőorvosa szűrővizsgálatot fog végezni, hogy megállapítsa, van-e Önnek tuberkulózisa. A Remsima-val kezelt betegeknel tuberkulózis esetekről számoltak be, még olyan betegeknel is, akiket tuberkulózis elleni gyógyszerekkel kezeltek. E vizsgálatok elvégzését kezelőorvosa rá fogja írni az Ön Figyelmeztető kártyájára.
- Ha kezelőorvosa úgy találja, hogy Ön tuberkulózisra nézve veszélyeztetett, Remsima-kezelése megkezdése előtt lehet, hogy tuberkulózis elleni gyógyszereket kap.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a tuberkulózis tünetei jelentkeznek a Remsima-kezelés ideje alatt. Ilyen tünetek lehetnek az állandó köhögés, testsúlycsökkenés, fáradtság, láz, éjszakai izzadás.

### B-típusú májgyulladás vírus (HBV)

- Tájékoztassa kezelőorvosát a Remsima-kezelés megkezdése előtt, ha Ön a májgyulladást okozó B-típusú vírus hordozója, illetve korábban B-típusú vírus okozta májgyulladása volt!
- Közölje kezelőorvosával, ha úgy véli, hogy fennállhat Önnél a B-típusú vírus okozta májgyulladást kórokozójával történő fertőződés kockázata!
- Kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy Ön fertőzött-e HBV-vel.
- A TNF-gátló gyógyszerekkel történő kezelés, mint amilyen a Remsima is, újra aktiválhatja a B-típusú májgyulladás vírusát azoknál, akik e vírus hordozói, és ez egyes esetekben életveszélyes lehet.

### Szívproblémák

- Közölje kezelőorvosával, ha Ön bármilyen szívproblémában szenved, mint például az enyhe fokú szívelégtelenség.
- Kezelőorvosa szorosán ellenőrizni fogja a szíve működését.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a Remsima-kezelés alatt új tünetei jelentkeznek vagy a meglévő szívpanaszai rosszabbodnak. Ilyen tünetek lehetnek a légszomj vagy lábdagadás.

### Daganat és limfóma

- Mielőtt Remsima-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha Önnek volt limfómája (a vér egyfajta rákos betegsége) vagy bármilyen más rákos betegsége.
- A súlyos fokú, hosszú ideje fennálló reumatoid artritiszben szenvedő betegeknek lehet, hogy az átlagosnál nagyobb a hajlamuk a limfóma kialakulására.
- A Remsima-kezelésben részesülő gyermekeknél és felnőtteknél megnövekedhet a limfóma vagy más rákos betegség kialakulásának az esélye.
- Néhány TNF-gátlóval, köztük Remsima-val kezelt betegnél kialakult a rák egyik ritka formája, melyet hepatoszplenikus T-sejtes limfómának neveznek. E betegek többsége serdülő vagy fiatal felnőtt férfi volt, és többségük Crohn-betegségben vagy kolitisz ulcerózában szenvedett. A rák ezen típusa általában halálos kimenetelű volt. E betegek majdnem mindegyike kapott azathiopirin vagy 6-merkaptopurin nevű gyógyszert is a TNF-gátlókon kívül.
- Néhány, infliximabbal kezelt betegnél kialakultak a bőrrák bizonyos fajtái. Ha a bőr kinézetében bármilyen változás lép fel vagy bőrkinövést tapasztal a terápia alatt vagy után, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Néhány, Remsima-del kezelt reumatoid arthritises nőnél méhnyakrák alakult ki. A Remsima-et kapó nőknek, beleértve a 60 év felettieket is, kezelőorvosa javasolhatja, hogy továbbra is rendszeresen vegyenek részt méhnyakrák szűrővizsgálaton.

### Tüdőbetegség vagy erős dohányzás

- Mielőtt Remsima-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha krónikus obstruktív tüdőbetegségnek (COPD) nevezett betegségben szenved, vagy erős dohányos.
- A Remsima-val kezelt, krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő, vagy erős dohányos betegeknek lehet, hogy nagyobb a hajlamuk a rákos betegségek kialakulására.

### Idegrendszeri betegség

- Mielőtt Remsima-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha Önnek volt valaha az idegrendszerét érintő problémája. Ilyen például a sclerosis multiplex, a Guillain-Barre-szindróma, ha Önnek szokott görcsrohamra lenni, vagy látóideg-gyulladást állapítottak meg Önnél.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha idegrendszeri betegség tünetei jelentkeznek a Remsima-kezelés ideje alatt. Ilyen tünetek lehetnek a látásban bekövetkező változások, kéz- vagy lábgyengeség, teste bármely részén jelentkező zsibbadás vagy bizsergés.

### Rendellenes nyílások a bőrön

- Mielőtt Remsima-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha bőrén rendellenes nyílások (fisztulák) vannak.

### Védőoltások

- Ha Ön mostanában kapott, vagy elő van jegyezve oltásra, tájékoztassa erről kezelőorvosát.
- A Remsima-kezelés ideje alatt nem kaphat bizonyos védőoltásokat.
- Bizonyos oltások fertőzést okozhatnak. Ha Ön a terhessége alatt Remsima-t kapott, akkor csecsemőjénél nagyobb lehet az ilyen jellegű fertőzés kialakulásának kockázata a születést követően, legfeljebb 6 hónapig. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője kezelőorvosait és más egészségügyi szakembereket arról, hogy a terhessége alatt Remsima-t kapott, hogy eldönthessék, csecsemője mikor kaphat valamilyen védőoltást, beleértve az élő kórokozót tartalmazó védőoltásokat is, mint például a (a tuberkulózis megelőzésére alkalmazott) BCG-t. További információkért lásd a Terhesség és szoptatás részt.

### Terápiás alkalmazású fertőző ágensek

- Ha Ön mostanában kapott, vagy elő van jegyezve terápiás alkalmazású fertőző ágenssel történő kezelésre (mint pl. a hólyagrák kezelésére alkalmazott hólyagtöltés BCG-vel), tájékoztassa erről kezelőorvosát.

### Műtétek és fogászati beavatkozások

- Közölje kezelőorvosával, ha Ön műtét vagy fogászati beavatkozás előtt áll!
- Tájékoztassa sebészét vagy fogorvosát a beavatkozás előtt, hogy Önt Remsima-val kezelik és mutassa meg a Figyelmeztető kártyáját.

### **Gyermekek és serdülők**

A fenti információk gyermekekre és serdülőkre is vonatkoznak. Továbbá:

- TNF-gátló kezelésben - mint amilyen a Remsima is - részesült gyermekek és serdülők között előfordultak rosszindulatú daganatos esetek, köztük ritka típusúak is, melyek néhány esetben halállal végződtek.
- Remsima alkalmazása alatt, a felnőttekkel összehasonlítva, több Remsima-et kapó gyermeknél alakultak ki fertőzések.
- A gyermekeknek a Remsima-kezelés megkezdése előtt kell megkapniuk az ajánlott védőoltásokat.

Gyermekeknél csak Crohn-betegség vagy kolitisz ulceróza kezelésére alkalmazható a Remsima. Ezeknek a gyermekeknek 6 éveseknek, vagy ennél idősebbeknek kell lenniük.

Amennyiben nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre, beszéljen kezelőorvosával mielőtt Remsima-kezelést kap!

### **Egyéb gyógyszerek és a Remsima**

A gyulladáscsökkentő betegségeiben szenvedő betegek általában már kapnak gyógyszert betegségük kezelésére. Ezek a gyógyszerek mellékhatásokat okozhatnak. Kezelőorvosa meg fogja Önnek mondani, mely egyéb gyógyszereket kell megtartania a Remsima-kezelés alatt.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a Crohn-betegség, kolitisz ulceróza, reumatoid arthritisz, spondilitisz ankilopoetika, arthritisz pszoriatika vagy pszoriázis (pikkelysömör) kezelésére használt egyéb gyógyszereit vagy a vény nélkül kapható gyógyszereket, mint például a vitaminok és a gyógynövénykészítmények.

Különösen fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét alkalmazza:

- Immunrendszerét befolyásoló gyógyszerek.
- Kineret (amely anakinrát tartalmaz). A Remsima és Kineret együttes alkalmazása tilos!
- Orencia (amely abataceptet tartalmaz). A Remsima és Orencia együttes alkalmazása tilos!

Remsima-kezelése alatt Önnek nem szabad élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat kapnia. Ha a terhessége alatt Remsima-et kapott, tájékoztassa Remsima-kezeléséről csecsemője kezelőorvosát, és a többi, csecsemőjét gondozó egészségügyi szakembert, mielőtt csecsemője bármilyen védőoltást kap.

Amennyiben nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével a Remsima-kezelés előtt!

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A Remsima-et terhesség alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha azt kezelőorvosa az Ön esetében szükségesnek ítéli.
- Kerülje el a teherbeesést a Remsima-kezelés alatt és az utolsó kezelést követően még legalább 6 hónapig. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy ez idő alatt milyen fogamzásgátlást alkalmazzon.
- Ne szoptasson a Remsima-kezelés alatt, valamint az utolsó Remsima kezelést követően még legalább 6 hónapig.
- Ha Ön terhessége alatt Remsima-t kapott, akkor a csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve.

- Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője kezelőorvosait és más egészségügyi szakembereket az Ön Remsima-kezeléséről, mielőtt csecsemője bármilyen védőoltást kap. Ha Ön a terhessége alatt Remsima-et kapott, csecsemőjénél a születést követő 6 hónapon belül (a tuberkulózis megelőzésére alkalmazott) BCG-védőoltás beadása súlyos szövődményekkel, akár halállal járó fertőzést okozhat. Csecsemője a születését követő 6 hónapon belül nem kaphat élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat, például BCG-t. További információkért lásd Védőoltások részt.
- A terhesség alatt Remsima-del kezelt nők csecsemőinél jelentős mértékben csökkent fehérvérsejtszámról számoltak be. Ha csecsemőjénél folytonosan láz és fertőzések lépnek fel, azonnal forduljon csecsemője kezelőorvosához.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**  
Nem valószínű, hogy a Remsima befolyásolja-e a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha szédül a Remsima-kezelést követően, ne vezessen és ne üzemeltessen semmilyen gépet.

#### **A Remsima nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

### **3. Hogyan kell alkalmazni a Remsima-t?**

#### **Hogyan adják be a Remsima-t**

- A Remsima-t a kezelőorvosa, vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek.
- Kezelőorvosa, vagy a nővér fogja elkészíteni a Remsima infúziós oldatot.
- A Remsima oldatot lassan fogják beadni Önnek (2 óra alatt) egyik vénáján keresztül. Ez általában az egyik karvéna szokott lenni. Ezt hívják „intravénás infúciónak”. A harmadik infúzió után kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a Remsima infúziót 1 óra alatt adja be Önnek.
- Ellenőrizni fogják az Ön állapotát a Remsima adagolása idején és 1-2 órával azt követően.

#### **Mennyi Remsima-t adnak be**

- Kezelőorvosa dönti el milyen adagban (milligrammban) és milyen gyakran fogja kapni a Remsima-t. Ez a betegségtől, a testsúlyától függ majd, és attól, hogyan reagál a Remsima-kezelésre.
- Az alábbi táblázat mutatja milyen gyakran fogja kapni ezt a gyógyszert.

1. kezelés	0. hét
2. kezelés	2 héttel az 1. kezelés után
3. kezelés	6 héttel az 1. kezelés után
További kezelések	Minden 6-8. héten, a betegségétől függően

#### **Reumatoid artritisz**

Az ajánlott adag 3 mg testtömegkilogrammonként.

#### **Pszoriázisos artritisz, spondilitisz ankilopoetika (Bechterew kór), pszoriázis, kolitisz ulceróza, Crohn-betegség**

Az ajánlott adag 5 mg testtömegkilogrammonként.

#### **Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

Crohn-betegség vagy kolitisz ulceróza miatt kezelt (6 éves vagy idősebb) gyermekek esetében az ajánlott adag ugyanaz, mint felnőtteknél.

#### **Ha az előírtnál több Remsima-t kapott**

Ezt a gyógyszert kezelőorvosa, vagy a nővér adja be Önnek, ebből adódóan nem valószínű, hogy a kellenénél többet kap. A Remsima túladagolásának nincs ismert mellékhatása.



### **Ha elfelejtette vagy lekészte Remsima infúzióját**

Ha elfelejtette, vagy lekészte a Remsima beadásának időpontját, minél előbb kérjen egy új időpontot.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe, ill. közepes fokú. Néhány beteg azonban súlyos mellékhatásokat tapasztalhat, amelyek kezelést tehetnek szükségessé. A mellékhatások az Ön Remsima-kezelésének befejezését követően is jelentkezhetnek.

### **Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli:**

- **Allergiás reakcióra utaló tünetek**, például az arc, ajak, száj vagy torok duzzanata, mely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat, bőrkiütés, csalánkiütés, a kéz, láb vagy boka duzzanata. Az allergiás reakció az injekció beadása után 2 órán belül vagy később alakulhat ki. Az allergiás reakció több tünete az injekció beadását követő 12 napig kialakulhat, például fájdalom az izmokban, láz, ízületi vagy állkapocsfájdalom, torok- vagy fejfájás
- **Szívproblémára utaló tünetek**, például kellemetlen mellkasi érzés vagy fájdalom, fájdalom a karban, hasi fájdalom, légszomj, szorongás, szédülés, szédülés, ájulás, izzadás, hányinger, hányás, gyors szívdobogás vagy kalapálás érzése a mellkasban, lassú vagy szapora szívverés, és/vagy a lábak duzzanata
- **Fertőzésre utaló tünetek (beleérve a tbc-t)**, például láz, fáradtság érzés, (állandó) köhögés, légszomj, influenza-szerű tünetek, testsúlycsökkenés, éjszakai izzadás, hasmenés, kisebesedés, fogproblémák vagy vizeletkor jelentkező égő érzés
- **Tüdőproblémákra utaló tünetek**, például köhögés, légzési nehézség vagy mellkasi szorítás
- **Idegrendszeri problémára utaló tünetek (beleértve a szemproblémákat)**, például görcsrohamok, a test bármely részén jelentkező bizsergés vagy zsibbadás, kéz- vagy lábgyengeség, a látásban bekövetkező változások, például kettős látás vagy más szemproblémák
- **Májproblémákra utaló tünetek**, például a bőr- illetve a szem sárgasága, sötétbarna színű vizelet vagy fájdalom a gyomor jobb felső részén, láz
- **Az immunrendszeri betegségekre utaló lupus-szerű tünetek**, például ízületi fájdalom vagy kiütés az orcákon vagy karokon, mely napfényre érzékeny
- **Alacsony vérsejtszámra utaló tünetek**, például állandó láz, könnyen előforduló vérzés illetve véraláfutás vagy sápadtság.

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha fentiek közül bármelyiket észleli.

### **Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)**

- Hasi fájdalom, hányinger
- vírusfertőzések, például herpesz vagy influenza
- felső légúti fertőzések, például orrmelléküreg-gyulladás
- fejfájás
- infúzió okozta mellékhatás
- fájdalom.

### **Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- A máj működésének megváltozása, emelkedett májenzimértékek (véréből mutatható ki)
- tüdő vagy mellkasi fertőzés, például hörghurut vagy tüdőgyulladás
- légzési nehézség vagy fájdalmas légzés, mellkasi fájdalom
- gyomor- vagy bélvérzés, hasmenés, emésztési zavar, gyomorégés, székrekedés
- csalánkiütés, viszkető kiütés vagy bőrszárazság
- egyensúlyzavarok vagy szédülés

- láz, fokozott izzadás
- keringési problémák, például alacsony vagy magas vérnyomás
- véraláfutások, hóhullám vagy orrvérzés, melegségérzés, a bőr kivörösödése (kipirulás)
- fáradtság- vagy gyengeségérzés
- bakteriális fertőzések, például vérmérgezés, tályog vagy bőrfertőzés (cellulitisz)
- vérrel kapcsolatos problémák, például vérszegénység vagy alacsony fehérvérsejtszám
- nyirokcsomó-duzzanat
- depresszió, alvási problémák
- szemproblémák, például vörös szem és fertőzés
- szapora szívverés (tahikardia) vagy szívdobogás érzés
- ízületek, izmok vagy a hát fájdalma
- húgyúti fertőzések
- pikkelysömör, bőrproblémák, például ekcéma és hajhullás
- az infúzió beadásának helyén jelentkező reakciók, például fájdalom, duzzanat, bőrpír, vagy viszketés
- hidegrázás vagy folyadék felgyülemzése a bőr alatt, mely duzzanatot okoz
- zsibbadás vagy bizsergés.

#### **Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- Keringési elégtelenség, véna duzzanat
- bőrproblémák, például hólyagképződés, szemölcsök, a bőr rendellenes elszíneződése vagy pigmentációja, az ajkak duzzanata
- súlyos allergiás reakciók (pl. anafilaxia), lupusznak nevezett immunrendszeri betegség, allergiás reakciók idegen fehérjékre
- elhúzódó sebgyógyulás
- májduzzanat (májgyulladás), epehólyag-duzzanat, májkárosodás
- feledékenység, ingerlékenység, zavartság, idegesség
- szemproblémák, például homályos vagy csökkent látás, duzzadt szem vagy árpa
- szívelégtelenség vagy annak rosszabbodása, alacsony szívritmus
- ájulás
- görcsök, idegrendszeri problémák
- a vastagbél kilyukadása vagy bélelzáródás, hasi fájdalom vagy görcs
- hasnyálmirigy-gyulladás
- gombás fertőzések, például élesztőgomba-fertőzés
- tüdőproblémák (például vizenyő)
- folyadékgyülem a tüdő körül (mellúri folyadékgyülem)
- vesefertőzések
- alacsony vérlemezkeszám, magas fehérvérsejtszám
- hüvelyi fertőzések.

#### **Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- A vér rákos megbetegedésének egyik fajtája (limfóma)
- a vér nem szállít elegendő oxigént szervezetének, keringési problémák, például az erek szűkülete
- az agyat borító hártya gyulladása (agyhártyagyulladás)
- fertőzések a legyengült immunrendszer miatt
- hepatitisz B vírus fertőzés, ha Önnek korábban hepatitisz B vírusfertőzése volt
- rendellenes szövetduzzanat vagy -növekedés
- a kis erek duzzanata (érgyulladás)
- immunrendszeri betegségek, melyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (pl. szarkoidózis)
- érdeklődés hiány, érzelem hiány
- súlyos bőrproblémák, például toxikus epidermális nekrolízis, Stevens-Johnson-szindróma vagy eritéma multiforme, bőrproblémák, például kelések

- súlyos idegrendszeri betegségek, például myelitis transversa, sclerosis multiplex-szerű megbetegedés, látóideg-gyulladás és Guillain-Barré-szindróma
- folyadékgyülem a szívburokban
- súlyos tüdőproblémák (például intersticiális tüdőbetegség)
- melanóma (a bőrrák egy típusa)
- méhnyakrák
- alacsony vörösvérsejtszám, beleértve a fehérvérsejtek számának jelentős csökkenését is.

#### **Egyéb mellékhatások (az előfordulás gyakorisága nem ismert)**

- Rákos megbetegedés gyermekeknél és felnőtteknél
- egy ritkán előforduló, főleg a fiatalokat érintő vérrák (hepatosplenicus T-sejtes limfóma)
- májelégtelenség
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egy típusa)
- A dermatomiozitisznek nevezett állapot súlyosbodása (tünete az izomgyengeséggel együttjáró bőrkiütés)
- Átmeneti látásvesztés az infúzió alatt vagy a beadástól számított 2 órán belül
- „Élő” kórokozót tartalmazó védőoltás alkalmazása a védőoltásban található „élő” vírusok vagy baktériumok által okozott fertőzéshez vezethet (amikor immunrendszere legyengült).

#### **További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél**

Néhány különbség mutatkozott Crohn-betegség miatt infliximabot kapott gyermekeknél előforduló mellékhatásokban a Crohn-betegség miatt infliximabot kapott felnőttekkel összehasonlítva. A gyermekeknél gyakrabban előforduló mellékhatások: alacsony vörösvérsejtszám (vérszegénység), vér a székletben, alacsony fehérvérsejtszám (leukopénia), bőrvörösség vagy kivörösödés (kipirulás), vírusfertőzések, alacsony neutrofil-szám, ezek fehérvérsejtek, amelyek a fertőzések ellen harcolnak (neutropénia), csonttörés, bakteriális fertőzés és a légutak allergiás reakciói.

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Remsima-t tárolni?**

A Remsima-t általában az egészségügyi személyzet fogja tárolni. A tárolás követelményei, melyeket jó, ha tud, a következők:

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.
- Ez a gyógyszer az eredeti dobozában hűtőszekrényen kívül is tárolható legfeljebb 25°C-on, egyszer 6 hónapos időtartamig. Ebben az esetben ne tegye újra vissza a hűtött tárolóba. Írja rá az új lejárati időt a dobozra, megadva az évet/hónapot/napot. Dobja ki ezt a gyógyszert, ha az új lejárati időn belül vagy a dobozra nyomtatott lejárati időn belül (amelyik előbb van) nem került felhasználásra.
- A Remsima infúzió elkészítésekor annak mielőbbi felhasználása javasolt (3 órán belül). Az oldatot csíra-mentes körülmények közötti elkészítése esetén azonban, azt hűtőben, 2°C - 8°C-on 24 órán keresztül lehet tárolni.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha elszíneződött vagy részecskék találhatók benne.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Remsima?

- A készítmény hatóanyaga az infliximab. Egy injekciós üveg 100 mg infliximabot tartalmaz. Elkészítés után az oldat milliliterenként 10 mg infliximabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: szacharóz, poliszorbát 80, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát és dinátrium-foszfát-dihidrát.

### Milyen a Remsima külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Remsima injekciós üvegben kerül forgalomba, amely tartalmazza a port az oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz. A por fehér színű.

A Remsima-t 1, 2, 3, 4 vagy 5 injekciós üveget tartalmazó csomagolásban forgalmazzák.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Magyarország

### Gyártó

Biotec Services International Ltd.

Biotec House,

Central Park

Western Avenue

Bridgend Industrial Estate

Bridgend, CF31 3RT

Nagy-Britannia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA

Tél/Tel: + 32 15 45 1180

### Lietuva

EGIS Pharmaceuticals PLC atstovybė

Tel: +370 5231 4658

vilnius@egis.lt

### България

EGIS Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 2 987 6040

office@egis.bg

### Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA,

Tél/Tel: + 32 15 45 1180

### Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.

Tel: + 420 227 129 111

egispraha@egispraha.cz

### Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.

Tel.: + 36 1 803 5555

mailbox@egis.hu

### Danmark

Orion Pharma A/S

Tlf: + 45 86 14 00 00

### Malta

Medical Logistics Ltd.

Tel: + 356 2755 9990

info@medicallogisticsltd.com

### Deutschland

Mundipharma GmbH

Tel: + 49 6431 7010

### Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 33 450 8270

**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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Mundipharma Pharmaceuticals srl  
Tel: + 39 02 3182881

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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  
recepcja@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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Orion Pharma  
Puh/Tel: + 358 10 4261

**Sverige**

Orion Pharma AB  
Tel: + 46 8 623 64 40

**United Kingdom**

Napp Pharmaceutical Group  
Tel: + 44 1223 424444

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ.hónap}**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszeréről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található. A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

---

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

**A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások - tárolási körülmények**

2°C - 8°C-on tárolandó.

A Remsima legfeljebb 25°C-on, egyszer 6 hónapos időtartamig tárolható, az eredeti lejárat dátumot nem meghaladó ideig. Az új lejárat dátumot rá kell írni a dobozra. A Remsima-t a hűtőből történt kivételt követően tilos visszatenni a hűtött tárolóhelyre.

**A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások – oldás, hígítás és beadás**

1. Ki kell számítani az adagot és az ehhez szükséges Remsima injekciós üvegek számát. Minden Remsima injekciós üveg 100 mg infliximabot tartalmaz. Ki kell számítani a feloldott Remsima szükséges össztérfogatát.
2. Minden egyes Remsima injekciós üveg tartalmát aseptikus körülmények között 10 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani, 21-gauge (0,8 mm) vagy ennél kisebb átmérőjű tűvel felszerelt fecskendő segítségével. A lepatintható tetőt el kell távolítani az injekciós üvegről, és a tetejét 70%-os alkoholos vattával le kell törölni. A fecskendőtűt be kell szűrni az injekciós üvegbe a gumidugó közepén keresztül, és az injekcióhoz való víz sugarát az injekciós üveg falára kell irányítani. Az injekciós üveg forgatásával, gyengéd körkörös mozdulattal össze kell keverni az oldatot, ezzel elősegítve a liofilizált por oldódását. A túl hosszas vagy erőteljes keverés kerülendő. **TILOS AZ INJEKCIÓS ÜVEGET RÁZNI!** Az oldat készítésekor habzás előfordulhat. Az elkészült oldatot 5 percig állni kell hagyni. Az oldatnak színtelen-halványsárgának és opaleszkálónak kell lennie. Az oldatban néhány apró áttetsző részecske lehet, mivel az infliximab egy fehérje. Az oldatot tilos felhasználni, ha átlátszatlan részecskéket, elszíneződést tapasztal, vagy ha idegen anyagból származó szemcsék is láthatóak.
3. A feloldott Remsima-oldatból szükséges mennyiséget 250 ml végleges térfogatra kell hígítani 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldattal. A feloldott Remsima-oldatot tilos bármilyen más oldószerrel hígítani. A hígítást úgy végezze el, hogy a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldat 250 ml-es üvegpalackjából vagy infúziós tasakjából akkora térfogatnyi fiziológiás sóoldatot kell eltávolítani, amely megegyezik a feloldott Remsima-oldat térfogatával. A feloldott Remsima-oldatból szükséges térfogatot lassan kell a 250 ml-es infúziós palackhoz vagy tasakhoz adni, és óvatosan össze kell keverni.
4. Az infúziós oldatot nem lehet az ajánlott infúziós időnél rövidebb idő alatt beadni (lásd 3 pont). Csak olyan infúziós szerelék lehet használni, amelyekben steril, nem pirogén, alacsony fehérjekötő filter található (pórusméret 1,2 mikrométer vagy kisebb). Mivel tartósítószer nem tartalmaz, az infúziós oldat beadását minél hamarabb meg kell kezdeni, az oldást és hígítást követő 3 órán belül. A Remsima infúziós oldatot 2 °C és 8 °C között tárolva 24 órán belül lehet felhasználni az aseptikus körülmények között történő oldás és hígítás után. Semennyi megmaradt infúziós oldatot sem szabad tárolni későbbi felhasználás céljából.
5. A Remsima-t meg kell vizsgálni beadás előtt, hogy nem látható-e benne szemcsés anyag vagy nem színeződött-e el. Amennyiben opálos részecskék láthatók, vagy idegen anyag, illetve elszíneződés tapasztalható, az oldatot nem szabad felhasználni.
6. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.