

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Remsima 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 100 mg infliksimaba*(Infliximab). Pēc sagatavošanas katrā ml ir 10 mg infliksimaba.

* Infliksimabs ir himēriskas cilvēka-peles IgG1 monoklonālās antivielas, kas ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību iegūtas no peļu hibridomas šūnām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Remsima kombinācijā ar metotreksātu indicēts, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus, kā arī uzlabotu fiziskās funkcijas:

- pieaugušiem pacientiem ar aktīvu slimību, ja slimību modificējošas pretreimatisks zāles (*disease modifying antirheumatic drugs –DMARDs*), to vidū metotreksāts, nav pietiekami efektīvas;
- pieaugušiem pacientiem ar smagu, aktīvu un progresējošu slimību, kas iepriekš nav saņēmuši ārstēšanu ar metotreksātu vai citiem DMARDs.

Šajās pacientu grupās novērota locītavu bojājuma progresēšanas rādītāja samazināšanās, nosakot rentgenogrāfiski (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Krona slimība pieaugušajiem

Remsima indicēts:

- vidēji smagas vai smagas, aktīvas Krona slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem pilns un atbilstošs glikokortikoidu un/vai imūnsupresantu ārstēšanas kurss nav bijis efektīvs vai kuri nepanes šādu terapiju, vai tā ir medicīniski kontrindicēta;
- fistulējošas, aktīvas Krona slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem pilns un atbilstošs tradicionālās terapijas (tajā skaitā antibiotiku, drenāžas un imūnsupresīvas terapijas) kurss nav bijis efektīvs.

Krona slimība bērniem

Remsima indicēts smagas, aktīvas Krona slimības ārstēšanai 6 līdz 17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem, kuriem nav atbildes reakcijas uz tradicionālo terapiju, tajā skaitā kortikosteroīdiem, imūnmodulatoriem un primāru diētas terapiju; vai kas nepanes šādu terapiju, vai tā ir medicīniski kontrindicēta. Infliksimabs pētīts tikai kombinācijā ar tradicionālu imūnsupresīvu terapiju.

Čūlainais kolīts

Remsima indicēts vidēji smaga un smaga, aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju, tajā skaitā kortikosteroīdiem un 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatioprīnu (AZA), kā arī pacientiem, kas šādu terapiju nepanes vai kam tā ir medicīniski kontrindicēta.

Čūlainais kolīts bērniem

Remsima ir indicēts smaga, aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju, tajā skaitā kortikosteroīdiem un 6-MP vai AZA, kā arī pacientiem, kuri šādu terapiju nepanes vai kuriem tā ir medicīniski kontrindicēta.

Ankilozējošais spondilīts

Remsima indicēts smaga, aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju.

Psoriātisks artrīts

Remsima indicēts aktīva un progresējoša psoriātiska artrīta terapijai pieaugušiem pacientiem gadījumos, kad atbildes reakcija uz terapiju ar iepriekš izmantotajiem DMARDs ir bijusi nepietiekama. Remsima jālieto:

- kombinācijā ar metotreksātu
- vai monoterapijā pacientiem, kuriem konstatēta metotreksāta nepanesība vai kuriem metotreksāts ir kontrindicēts.

Pierādīts, ka infliksimabs uzlabo fiziskās funkcijas pacientiem ar psoriātisku artrītu un samazina perifēro locītavu bojājumu progresēšanas rādītāju, nosakot to rentgenoloģiski, pacientiem ar poliartrikulāriem, simetriskiem slimības apakštipiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Psoriāze

Remsima indicēts vidēji smagas vai smagas *psoriasis vulgaris* ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija uz citu sistēmisku terapiju, tajā skaitā ciklosporīnu, metotreksātu vai psoralēna ultravioleto starojumu A (PUVA), kam tā ir medicīniski kontrindicēta vai kas to nepanes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Remsima terapija jāsāk un jāuzrauga kvalificētiem ārstiem, kuriem ir pieredze reimatoīdā artrīta, iekaisīgu zarnu slimību, ankilozējošā spondilīta, psoriātiskā artrīta vai psoriāzes diagnosticēšanā un ārstēšanā. Remsima jālieto intravenozi. Remsima infūzijas jāievada kvalificētiem veselības aprūpes speciālistiem, kas ir apmācīti noteikt jebkurus infūzijas izraisītus traucējumus. Ar Remsima ārstētiem pacientiem jāizsniedz lietošanas instrukcija un īpaša Brīdinājuma karte.

Remsima terapijas laikā jākorrigē citu vienlaikus lietotu zāļu, piemēram, kortikosteroīdu un imūnsupresantu, deva.

Devas

Pieaugušie (≥ 18 gadi)

Reimatoīdais artrīts

Zāles lieto 3 mg/kg intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildu 3 mg/kg devas infūzijas 2 un 6 nedēļas pēc pirmās infūzijas, pēc tam ik pēc 8 nedēļām.

Remsima jālieto kopā ar metotreksātu.

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 nedēļu terapijas laikā. Ja pacientam pēc šī perioda nerodas pietiekama atbildes reakcija vai atbildes reakcija zūd, jāapsver pakāpeniska devas palielināšana par aptuveni 1,5 mg/kg līdz maksimālai 7,5 mg/kg ik pēc 8 nedēļām. Alternatīvi var apsvērt 3 mg/kg lietošanu ik pēc 4 nedēļām. Ja tiek sasniegta adekvāta atbildes reakcija, pacientiem jāturpina lietot izraudzītā deva vai jāievēro devas lietošanas biežums. Terapijas turpināšana rūpīgi jāapsver pacientiem, kuriem nerodas terapeitiska atbildes reakcija pēc pirmajām 12 terapijas nedēļām vai pēc devas pielāgošanas.

Vidēji smaga vai smaga, aktīva Krona slimība

Zāles lieto 5 mg/kg devā intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildus 5 mg/kg infūzija 2 nedēļas pēc pirmās infūzijas. Ja pacientam nav atbildes reakcijas pēc pirmajām 2 devām, turpmāka terapija ar infliksimabu nav lietderīga. Pieejamā informācija neapstiprina infliksimaba turpmākas lietošanas lietderību pacientiem, kuriem nav atbildes reakcijas 6 nedēļu laikā pēc pirmās infūzijas.

Pacientiem, kuriem ir atbildes reakcija uz terapiju, alternatīvās iespējas terapijas turpināšanai ir:

- uzturošā terapija: papildus 5 mg/kg infūzijas 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, kam seko infūzija ik pēc 8 nedēļām vai
- atkārtota lietošana: 5 mg/kg infūzijas, ja slimības pazīmes vai simptomi atkārtojas (skatīt „Atkārtota lietošana” turpmākā tekstā un 4.4. apakšpunktu).

Kaut arī trūkst salīdzinošo datu, ierobežotie dati par pacientiem, kuriem sākumā bija atbildes reakcija uz terapiju 5 mg/kg devā, bet vēlāk izzuda, liecina, ka daži pacienti varētu atgūt atbildes reakciju uz terapiju, ja devu paaugstina (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem devas pielāgošana neizraisa terapeitisku ieguvumu, terapijas turpināšana rūpīgi jāapsver.

Fistulējoša, aktīva Krona slimība

Zāles lieto 5 mg/kg devā intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildu 5 mg/kg infūzijas 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas. Ja pacientam nav atbildes reakcijas pēc 3 devām, turpmāka terapija ar infliksimabu nav lietderīga.

Tiem, kuri pakļaujas ārstēšanai, turpmākais alternatīvais lietošanas kurss ir:

- uzturošā terapija: papildus 5 mg/kg infūzijas devas ik pēc 8 nedēļām vai
- atkārtota lietošana: 5 mg/kg infūzijas deva ik pēc 8 nedēļām, ja slimības pazīmes un simptomi atkārtojas (skatīt „Atkārtota lietošana” turpmākā tekstā un 4.4. apakšpunktu).

Kaut arī trūkst salīdzinošo datu, ierobežotie dati par pacientiem, kuriem sākumā bija atbildes reakcija uz terapiju 5 mg/kg devā, bet vēlāk izzuda, liecina, ka daži pacienti varētu atgūt reakciju uz terapiju, ja paaugstinātu devu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem devas pielāgošana neizraisa terapeitisku ieguvumu, terapijas turpināšana atkārtoti rūpīgi jāapsver.

Krona slimības gadījumā pieredze par atkārtotu zāļu lietošanu, ja slimības pazīmes un simptomi atkārtojas, ir ierobežota un trūkst arī salīdzinošie dati par turpmākās ārstēšanas alternatīvo stratēģiju ieguvumu/risku.

Čūlainais kolīts

Zāles lieto 5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildus 5 mg/kg devas infūzijas 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam – ik pēc 8 nedēļām.

Pieejamie dati liecina, ka klīnisko atbildes reakciju parasti panāk 14 ārstēšanas nedēļās, proti, ar trīs devām. Ilgstoša terapija pacientiem, kuriem šajā laika periodā nav novērojams nekāds terapeitisks ieguvums, rūpīgi jāapsver.

Ankilozējošais spondilīts

Zāles lieto 5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildus 5 mg/kg devas infūzijas 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam ik pēc 6-8 nedēļām. Ja pacientam nav atbildes reakcijas uz ārstēšanu pēc 6 nedēļām (t.i., pēc 2. devas), tad papildus ārstēšanu ar infliksimabu nevajag turpināt.

Psoriātisks artrīts

Zāles lieto 5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildus 5 mg/kg devas infūzijas 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam ik pēc 8 nedēļām.

Psoriāze

Zāles lieto 5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildus 5 mg/kg devas infūzijas 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam ik pēc 8 nedēļām. Ja pacientam nav atbildes reakcijas pēc 14 nedēļām (t.i., pēc 4 devām), papildus ārstēšanu ar infliksimabu nevajag turpināt.

Krona slimības un reimatoīdā artrīta atkārtota ārstēšana

Ja slimības pazīmes un simptomi atkārtojas, infliksimabu var ievadīt vēlreiz 16 nedēļu laikā pēc pēdējās infūzijas. Klīniskajos pētījumos aizkavētas paaugstinātas jutības reakcijas bija sastopamas retāk un tika novērotas pēc mazāk nekā 1 gada ilgiem infliksimaba lietošanas pārtraukumiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Drošums un efektivitāte, ievadot atkārtoti pēc vairāk nekā 16 nedēļu ilga infliksimaba lietošanas pārtraukuma, nav pierādīta. Tas attiecas gan uz pacientiem ar Krona slimību, gan uz pacientiem ar reimatoīdo artrītu.

Čūlainā kolīta atkārtota ārstēšana

Atkārtotas lietošanas drošums un efektivitāte, kura atšķiras no lietošanas ik pēc 8 nedēļām, nav pierādīta (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Ankilozējoša spondilīta atkārtota ārstēšana

Atkārtotas lietošanas drošums un efektivitāte, kura atšķiras no lietošanas ik pēc 6 līdz 8 nedēļām, nav pierādīta (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Psoriātiskā artrīta atkārtota ārstēšana

Atkārtotas lietošanas drošums un efektivitāte, kura atšķiras no lietošanas ik pēc 8 nedēļām, nav pierādīta (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Psoriāzes atkārtota ārstēšana

Ierobežotā pieredze par psoriāzes atkārtotu ārstēšanu ar vienu infliksimaba devu pēc 20 nedēļām liecina par efektivitātes samazināšanos un biežākām infūzijas izraisītām vieglas vai vidējas pakāpes reakcijām, salīdzinot ar sākotnējo indukcijas shēmu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ierobežotā pieredze par atkārtotu ārstēšanu pēc slimības uzliesmojuma ar atkārtotas indukcijas shēmu, liecina par lielāku infūzijas reakciju, tajā skaitā smagu reakciju, sastopamību, salīdzinot ar 8 nedēļu uzturošo terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Atkārtota ievadīšana visu indikāciju gadījumā

Ja tiek pārtraukta uzturošā terapija un ir nepieciešams atsākt ārstēšanu, atkārtotas indukcijas shēmu neiesaka izmantot (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādā situācijā Remsima lietošana jāatsāk ar vienu devu, kam seko uzturošā deva, kā aprakstīts iepriekš.

Gados vecāki cilvēki (≥65 gadi)

Specifiski Remsima pētījumi gados vecākiem pacientiem nav veikti. Klīniskajos pētījumos netika novērotas nekādas nozīmīgas no vecuma atkarīgas klīrensa vai izkliedes tūpuma atšķirības. Deva nav

jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Sīkāku informāciju par Remsima drošību gados vecākiem pacientiem skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Remsima šajā pacientu grupā nav pētīta. Ieteikumus par devām nevar sniegt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Krona slimība (6-17 gadi)

Zāles lieto 5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildus 5 mg/kg devas infūzijas 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam ik pēc 8 nedēļām. Pieejamie dati neatbalsta turpmāku infliksimaba lietošanu bērniem un pusaudžiem, kuriem nav atbildes reakcijas pirmo 10 ārstēšanas nedēļu laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Dažiem pacientiem, lai saglabātu klīnisko ieguvumu, var būt nepieciešams īsāks starplaiks starp devas lietošanas reizēm, bet citiem var būt pietiekams ilgāks starplaiks starp devas lietošanas reizēm. Pacientiem, kuriem starplaiks starp devas lietošanas reizēm ir īsāks par 8 nedēļām, var būt lielāks blakusparādību rašanās risks. Ilgstošas terapijas ar saīsinātu starplaiku starp devas lietošanas reizēm nepieciešamība rūpīgi jāizvērtē tiem pacientiem, kuriem nav pierādīts papildu terapeitisks ieguvums pēc starplaika starp devas lietošanas reizēm izmaiņām.

Remsima drošums un efektivitāte nav pētīta bērniem ar Krona slimību, kas jaunāki par 6 gadiem. Pašlaik pieejamie farmakokinētiskie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām bērniem, kas jaunāki par 6 gadiem, nevar sniegt.

Čūlainais kolīts (6 līdz 17 gadi)

Zāles lieto 5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildus 5 mg/kg devas infūzijas 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam ik pēc 8 nedēļām. Pieejamie dati neatbalsta turpmāku ārstēšanu ar infliksimabu bērniem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija pirmo 8 terapijas nedēļu laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Remsima drošums un efektivitāte nav pētīta bērniem ar čūlaino kolītu, kas jaunāki par 6 gadiem. Pašlaik pieejamie farmakokinētiskie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām bērniem, kas jaunāki par 6 gadiem, nevar sniegt.

Psoriāze

Remsima drošums un efektivitāte psoriāzes ārstēšanā, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Juvenīlais idiopātiskais artrīts, psoriātiskais artrīts un ankilozējošais spondilīts

Remsima drošums un efektivitāte juvenīla idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta un ankilozējošā spondilīta ārstēšanā, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Juvenīlais reimatoīdais artrīts

Remsima drošums un efektivitāte juvenīlā reimatoīdā artrīta ārstēšanā, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Remsima šīm pacientu grupām nav pētīts. Ieteikumus par devām nevar sniegt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Remsima jāievada intravenozi 2 stundu laikā. Visi pacienti, kuriem ievadīts Remsima, vismaz 1-2 stundas pēc infūzijas beigām jānovēro, vai nerodas akūtas, ar infūziju saistītas reakcijas. Jābūt pieejamam aprīkojumam neatliekamās medicīniskās palīdzības sniegšanai, piemēram, adrenalīnam,

antihistamīna līdzekļiem, kortikosteroīdiem un elpvadū caurulītēm. Lai mazinātu ar infūziju saistītas reakcijas risku, īpaši tad, ja tās radušās jau agrāk, pacientiem var ievadīt premedikāciju, piemēram, antihistamīna līdzekli, hidrokortizonu un/vai paracetamolu, un infūziju var ievadīt lēnāk (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īsāks infūzijas laiks pieaugušo indikāciju gadījumā

Rūpīgi izvēlētiem pieaugušiem pacientiem, kuri labi panesuši vismaz trīs pirmās 2 stundas ilgās Remsima infūzijas (terapijas indukcijas fāze) un kas saņem uzturošo terapiju, var apsvērt nākamo infūziju ievadīšanu laikā, kas nav mazāks par 1 stundu. Ja pēc ātrāk ievadītas infūzijas rodas ar to saistīta reakcija un terapiju paredzēts turpināt, turpmākām infūzijām jāapsver ilgāks infūzijas ievadīšanas laiks. Infūzijas ātrāka ievadīšana, lietojot devu >6 mg/kg, nav pētīta (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Norādījumus par sagatavošanu lietošanai un ievadīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Pacienti ar paaugstinātu jutību pret infliksimabu (skatīt 4.8. apakšpunktu), citiem peles proteīniem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar tuberkulozi vai citām smagām infekcijām, piemēram, sepsi, abscesiem un oportūnistiskām infekcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar vidēji smagu vai smagu sirds mazspēju (3./4. klase pēc *NYHA*) (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, lietoto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs skaidri jāieraksta (vai jānorāda) pacienta lietā.

Infūzijas reakcijas un paaugstināta jutība

Infliksimaba lietošana bijusi saistīta ar akūtām infūzijas izraisītām reakcijām, tajā skaitā arī ar anafilaktisko šoku un vēlīnu paaugstinātas jutības reakciju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Akūtas infūzijas reakcijas, tajā skaitā anafilaktiskas reakcijas, var rasties infūzijas laikā (dažās sekundēs) vai pāris stundu laikā pēc tam. Rodoties akūtām infūzijas reakcijām, infūzija nekavējoties jāpārtrauc. Jābūt pieejamām neatliekamās palīdzības aprīkojumam un zālēm, piemēram, adrenalīnam, antihistamīna līdzekļiem, kortikosteroīdiem un elpvadū caurulītēm. Vieglu un pārejošu reakciju profilaksei pacientam iepriekš var ievadīt, piemēram, antihistamīna līdzekli, hidrokortizonu un/vai paracetamolu.

Pret infliksimabu var rasties antivielas, to veidošanās ir saistīta ar palielinātu infūziju reakciju biežumu. Neliels infūziju reakciju procents bija nopietnas alergiskas reakcijas. Tika novērota arī sakarība starp antivielu rašanos pret infliksimabu un samazinātu atbildes reakcijas laiku. Vienlaicīga lietošana ar imūnmodulatoriem bija saistīta ar mazāku antivielu rašanos pret infliksimabu, kā arī retāku infūzijas reakciju veidošanos. Vienlaicīgās imūnmodulatoru terapijas efektivitāte bija lielāka epizodiski ārstētiem pacientiem, nekā tiem pacientiem, kas saņēma uzturošo terapiju. Pacientiem, kas pārtrauca imūnsupresantu lietošanu pirms infliksimaba terapijas uzsākšanas vai tās laikā, ir augstāks šo antivielu veidošanās risks. Šīs antivielas pret infliksimabu ne vienmēr var noteikt seruma paraugā. Rodoties smagai reakcijai, jāveic simptomātiska ārstēšana un turpmāk Remsima infūzijas nedrīkst ievadīt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos ziņots par vēlīnām paaugstinātas jutības reakcijām. Pieejamie dati liecina, ka vēlīnas paaugstinātas jutības risks pieaug, palielinoties pārtraukumiem starp Remsima lietošanu. Pacientiem ir jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību aizkavētu blakusparādību gadījumā

(skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacienti pēc ilgāka laika saņem atkārtotu ārstēšanas kursu, viņi ir rūpīgi jāuzrauga, vai neparādās vēlīnas paaugstinātas jutības pazīmes un simptomi.

Infekcijas

Pacienti pirms un pēc Remsima terapijas, kā arī tās laikā rūpīgi jānovēro, vai nerodas infekcija, ieskaitot tuberkulozi. Tā kā infliksimaba izvadīšana no organisma var ilgt līdz pat sešiem mēnešiem, pacienti jānovēro visu šo laiku. Ja pacientam attīstās smaga infekcija vai sepse, turpmāk Remsima vairs nedrīkst ievadīt.

Apsverot Remsima lietošanu pacientiem ar hronisku infekciju vai recidivējošām infekcijām anamnēzē, tajā skaitā pacientiem, kas vienlaikus lieto imūnsupresīvu terapiju, jāievēro piesardzība. Pacientiem jāiesaka atbilstoši izvairīties no iespējamajiem infekcijas riska faktoriem.

Audzēja nekrozes faktors alfa (TNF_{α} – *tumor necrosis factor alpha*) piedalās iekaisuma procesā un modulē šūnu imūnās atbildes reakcijas. Eksperimentālie dati liecina, ka TNF_{α} ļoti nepieciešams intracelulāras infekcijas likvidēšanai. Klīniskā pieredze liecina, ka dažiem ar infliksimabu ārstētiem pacientiem ir pavājināta organisma pretošanās spēja infekcijām.

Jāņem vērā, ka TNF_{α} supresija var maskēt infekcijas simptomus, piemēram, drudzi. Lai mazinātu diagnostikas un ārstēšanas aizkavēšanos, ir svarīgi agrīni atklāt nopietnu infekciju atipiskās klīniskās pazīmes un retu vai neparastu infekciju raksturīgās klīniskās izpausmes.

Pacienti, kuri lieto TNF -blokatorus, ir uzņēmīgāki pret nopietnām infekcijām.

Ar infliksimabu ārstētiem pacientiem tika novērota tuberkuloze, bakteriālas infekcijas, tajā skaitā sepse un pneimonija, invazīvas sēnīšu, vīrusu un citas oportūnistiskas infekcijas. Dažas no šīm infekcijām ir bijušas letālas; visbiežāk aprakstītās oportūnistiskās infekcijas, kuru gadījumos mirstības rādītājs pārsniedz 5%, ir pneimocistoze, kandidoze, listerioze un aspergiloze.

Pacienti, kuriem Remsima lietošanas laikā attīstās jauna infekcija, ir rūpīgi jākontrolē, un tiem ir nepieciešama pilnīga diagnostiska izmeklēšana. Ja pacientam attīstās jauna nopietna infekcija vai sepse, Remsima lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk piemērota antibakteriāla vai pretsēnīšu terapija, līdz tiek panākta infekcijas kontrole.

Tuberkuloze

Ar infliksimabu ārstētiem pacientiem ziņots par aktīvas tuberkulozes gadījumiem. Jāatzīmē, ka lielākajā daļā gadījumu ziņots par ekstrapulmonāru tuberkulozi, kas izpaudusies kā lokāla vai diseminēta slimība.

Pirms Remsima terapijas uzsākšanas visi pacienti jāpārbauda, vai nav aktīva vai neaktīva (latenta) tuberkuloze. Pārbaudē jāietver detalizēta medicīniskā anamnēze ar personisko tuberkulozes anamnēzi vai iespējamu iepriekšēju kontaktu ar tuberkulozi, kā arī iepriekšējā un/vai vienlaicīgā imūnsupresīvā terapija. Visiem pacientiem jāveic atbilstošas skrīninga pārbaudes, t.i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma (jāņem vērā vietēji izstrādātie ieteikumi). Šo pārbažu veikšanu vēlams ierakstīt pacienta Brīdinājuma kartiņā. Ārstiem jāatceras, ka var iegūt maldinoši negatīvu tuberkulīna testa rezultātu, īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar nomāktu imunitāti.

Ja diagnosticēta aktīva tuberkuloze, Remsima terapiju nedrīkst uzsākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja ir aizdomas par latentu tuberkulozi, jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze tuberkulozes ārstēšanā. Visos turpmāk minētajos gadījumos rūpīgi jāapsver Remsima lietošanas ieguvuma/riska attiecība.

Ja ir diagnosticēta neaktīva (latenta) tuberkuloze, jāsāk tās ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem pirms Remsima lietošanas uzsākšanas un atbilstoši vietējiem ieteikumiem.

Pacientiem, kuriem ir vairāki vai nozīmīgi tuberkulozes riska faktori un kuriem tests uz latentu tuberkulozi ir negatīvs, jāapsver prettuberkulozes terapijas nepieciešamība pirms Remsima terapijas uzsākšanas.

Prettuberkulozes terapijas nepieciešamība jāapsver arī pirms Remsima terapijas uzsākšanas pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, kuriem nav pierādījumu par pilnvērtīga terapijas kursa saņemšanu.

Ziņots par dažiem aktīvās tuberkulozes gadījumiem pacientiem, ārstētiem ar infliksimaba latentās tuberkulozes terapijas laikā vai pēc tās

Visi pacienti jāinformē, ka Remsima terapijas laikā vai pēc tās, parādoties pazīmēm/simptomiem, kas liecina par tuberkulozi (piemēram, nepārejošs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, nedaudz paaugstināta ķermeņa temperatūra), jāmeklē medicīniska palīdzība.

Invazīvas sēnīšu infekcijas

Ja Remsima lietotājiem rodas nopietna sistēmiska saslimšana, jāapsver invazīvas sēnīšu infekcijas, piemēram, aspergilozes, kandidozes, pneimocistozes, histoplazmozes, kokcidioidomikozes vai blastomikozes, diagnoze un, izmeklējot šādus pacientus, agrīnā stadijā jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze invazīvu sēnīšu infekciju diagnozes noteikšanā un terapijā.

Invazīva sēnīšu infekcija var izpausties ar diseminētu, nevis lokalizētu slimību, un dažiem pacientiem ar aktīvu infekciju var būt negatīvs antigēna un antivielu izmeklējums. Diagnostiskās izmeklēšanas laikā jāapsver piemērota empīriskā pretsēnīšu terapija, ņemot vērā gan smagas sēnīšu infekcijas, gan pretsēnīšu terapijas radīto risku.

Pacientiem, kas uzturējušies vai ceļojuši ģeogrāfiskajos apgabalos, kur invazīvas sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas, pirms Remsima lietošanas uzsākšanas rūpīgi jāapsver terapijas sniegtie ieguvumi un radītie riski.

Krona slimība ar fistulu veidošanos

Pacientiem, kuriem ir Krona slimība ar fistulu veidošanos ar akūtām strutojošām fistulām, nedrīkst uzsākt Remsima terapiju, līdz nav novērsts iespējamās infekcijas avots, īpaši abscess (skatīt 4.3. apakšpunktu).

B hepatīta (HBV) reaktivācija

Pacientiem, kas ir hroniski B hepatīta vīrusa nēsātāji un saņem TNF-antagonistu, tajā skaitā infliksimabu, novērota B hepatīta reaktivācija. Daži gadījumi beidzās letāli.

Pirms ārstēšanas ar Remsima pacienti jāpārbauda attiecībā uz B hepatīta infekciju. Pacientiem, kuriem bijuši pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu. Rūpīgi jānovēro, vai HBV nēsātājiem, kuriem nepieciešama ārstēšana ar Remsima, nerodas aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas. Atbilstoši dati par pacientu, kas ir HBV nēsātāji un saņem pretvīrusu terapiju vienlaikus ar TNF-antagonistu terapiju HBV reaktivācijas novēršanai, nav pieejami. Pacientiem, kuriem attīstās HBV infekcijas reaktivācija, Remsima lietošana jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu uzturošo terapiju.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Infliksimaba pēcreģistrācijas periodā tika novērota dzelte un ne-infekciозs hepatīts, dažos gadījumos ar autoimūna hepatīta pazīmēm. Atsevišķos gadījumos tika novērota aknu mazspēja, kā rezultātā bija nepieciešama aknu transplantācija vai iestājās nāve. Pacientiem ar aknu darbības traucējumu simptomiem vai pazīmēm jāizvērtē aknu bojājuma esamība. Ja parādās dzelte un/vai paaugstinās ALAT ≥ 5 reizes virs normas augšējās robežas, Remsima lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk rūpīga šīs novirzes izmeklēšana.

TNF-alfa inhibitora un anakinras vienlaicīga ievadīšana

Klīniskajos pētījumos, lietojot vienlaicīgi anakinru un citu TNF α bloķējošo līdzekli – etanerceptu, novēroja nopietnas infekcijas un neitropēniju bez papildus klīniska ieguvuma salīdzinājumā ar etanercepta monoterapiju. Ņemot vērā etanercepta un anakinras kombinētajā terapijā novēroto nelabvēlīgo blakusparādību raksturu, līdzīgu toksicitāti var izraisīt arī anakinras un cita TNF α bloķējošo līdzekļu kombinēta lietošana. Tāpēc Remsima un anakinras kombinēta lietošana nav ieteicama.

Vienlaicīga TNF-alfa inhibitora un abatacepta lietošana

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga TNF-antagonistu un abatacepta lietošana bijusi saistīta ar paaugstinātu infekciju, tajā skaitā smagu infekciju, risku salīdzinājumā ar TNF-antagonistu monoterapiju, nepalielinoties klīniskajam ieguvumam. Remsima un abatacepta kombinācija nav ieteicama.

Lietošana kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem

Informācija par infliksimaba lietošanu kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu ārstēšanai kā infliksimabu, nav pietiekama. Infliksimaba lietošana kopā ar šādiem bioloģiskiem līdzekļiem nav ieteicama, jo pastāv paaugstināts infekcijas risks un iespējamās citas farmakoloģiskās mijiedarbības.

Bioloģisko DMARDs maiņa

Nomainot terapiju no viena bioloģiskā līdzekļa uz citu, jāievēro piesardzība un jāturpina novērošana, jo bioloģiskās aktivitātes pārklāšanās dēļ var vēl vairāk paaugstināties nevēlamo blakusparādību, tajā skaitā infekcijas, risks.

Vakcinācija ar dzīvām vakcīnām/terapeitiskie infekciju izraisītāji

Pacientiem, kuri saņem pret-TNF terapiju, pieejami ierobežoti dati par reakciju pret vakcinēšanu, izmantojot dzīvas vakcīnas vai sekundāru infekcijas pārvešanu ar dzīvām vakcīnām. Dzīvo vakcīnu lietošana var izraisīt klīniskas infekcijas, tajā skaitā diseminēto infekciju. Nav ieteicams vienlaikus ar Remsima lietot dzīvās vakcīnas.

Ziņots, ka zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti infliksimaba iedarbībai, bijuši letāli gadījumi diseminētas *Bacillus Calmette Guérin* (BCG) infekcijas dēļ pēc BCG vakcinācijas pēc dzimšanas. Ieteicams vismaz sešus mēnešus pēc dzimšanas nogaidīt ar dzīvu vakcīnu ievadīšanu zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti infliksimaba ietekmei (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Cita veida terapeitisko infekcijas izraisītāju lietošana, piemēram, dzīvu, novājinātu baktēriju (piemēram, BCG instilācija urīnpūslī vēža terapijai), var izraisīt klīniskas infekcijas, ieskaitot diseminēto infekciju. Ieteicams nelietot terapeitiskos infekcijas ierosinātājus vienlaikus ar Remsima.

Autoimūni procesi

Anti-TNF terapijas radītais relatīvais TNF α deficīts var ierosināt autoimūnu procesu. Ja pacientam pēc Remsima terapijas rodas simptomi, kas liecina par vilkēdei līdzīgu sindromu, un pozitīvi pārbaūžu rezultāti uz antivielām pret dubultspirāles DNS, turpmāku ārstēšanu ar Remsima nedrīkst veikt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Neiroloģiski traucējumi

TNF-bloķējošu līdzekļu, tajā skaitā infliksimaba, lietošana ir saistīta ar centrālās nervu sistēmas demielinizējošu traucējumu, tajā skaitā multiplās sklerozes, un perifēru demielinizējošu traucējumu, tajā skaitā Gijēna – Barē sindroma, klīnisko simptomu un/vai rentgenoloģiskās atrades pirmreizēju

rašanos vai to pastiprināšanos. Pacienti ar agrāk esošiem vai pirmreizējiem centrālās nervu sistēmas demielinizējošiem traucējumiem rūpīgi jāizvērtē Remsima terapijas ieguvumi un riski pirms Remsima anti-TNF terapijas uzsākšanas. Ja rodas šādi traucējumi, jāapsver Remsima lietošanas pārtraukšana.

Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

TNF-bloķējošo līdzekļu klīnisko pētījumu kontrolētajās daļās pacientiem, kas saņēma TNF-bloķējošos līdzekļus, biežāk novēroja ļaundabīgu audzēju, ieskaitot limfomu, rašanos, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Infliksimaba klīnisko pētījumu laikā, ietverot visas apstiprinātās indikācijas, ar infliksimabu ārstētajiem pacientiem, limfomas biežums bija augstāks nekā vispārējā populācijā kopumā, bet limfomas sastopamība bija reta. Pēcregistrācijas periodā ar TNF-antagonistu ārstētajiem pacientiem ir ziņots par leikozes gadījumiem. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisuma slimību ir paaugstināts limfomas un leikozes fona risks, kas apgrūtina riska noteikšanu.

Pētnieciskā klīniskā pētījumā, kurā vērtēja infliksimaba lietošanu pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ar infliksimabu ārstētiem pacientiem biežāk ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Visiem pacientiem anamnēzē bija izteikta smēķēšana. Apsverot ārstēšanu pacientiem ar paaugstinātu ļaundabīgu audzēju risku intensīvas smēķēšanas dēļ, jāievēro piesardzība.

Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām, nevar izslēgt limfomas vai citu ļaundabīgo audzēju attīstības risku pacientiem, kas ārstēti ar TNF-bloķējošiem līdzekļiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Apsverot TNF-bloķējošās terapijas nozīmēšanu pacientiem ar ļaundabīgu audzēju anamnēzē vai terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem radies ļaundabīgs audzējs, jāievēro piesardzība.

Piesardzība jāievēro arī pacientiem ar psoriāzi un plašu imūnsupresīvu terapiju vai ilgstošu PUVA terapiju anamnēzē.

Pēcregistrācijas periodā ar TNF-blokatoriem (tostarp arī ar infliksimabu) ārstētiem bērniem, pusaudžiem un gados jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam) gadījumos, kad ārstēšana sāka līdz 18 gadu vecumam, ir aprakstīti ļaundabīgi audzēji, no kuriem daži bijuši ar letālu iznākumu. Aptuveni pusē gadījumu tās bija limfomas. Pārējos gadījumos ir novēroti daudzu un dažādu veidu ļaundabīgi audzēji, tajā skaitā arī reti ļaundabīgi audzēji, kas parasti ir saistīti ar imūnās sistēmas nomākumu. Ar TNF-blokatoriem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt ļaundabīgu audzēju attīstības risku.

Pēcregistrācijas periodā ar TNF-blokatoriem (tajā skaitā arī ar infliksimabu) ārstētajiem pacientiem ir aprakstīta hepatosplēniska T-šūnu limfoma (HSTŠL). Šim reti sastopamajam T šūnu limfomas veidam ir raksturīga ļoti agresīva slimības gaita, kas parasti ir letāla. Gandrīz visi šie pacienti vienlaikus ar TNF blokatoriem (vai tieši pirms to lietošanas) bija saņēmuši terapiju ar azatiopriņu vai 6-merkaptopurīnu. Lielākā daļa ar infliksimaba lietošanu saistītie gadījumi ir aprakstīti pacientiem ar Krona slimību vai čūlaino kolītu un tie visvairāk ir aprakstīti pusaugu zēniem un gados jauniem pieaugušiem vīriešiem. Rūpīgi jāapsver iespējama ar AZA vai 6-MP un infliksimaba kombinācijas lietošanu saistītais risks. Pacienti, kas ārstēti ar Remsima, nevar izslēgt hepatosplēniskas T šūnu limfomas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem ārstēšanā lietoja TNF-blokatorus, ieskaitot infliksimabu, ziņots par melanomas un Merkela šūnu karcinomas gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicama periodiska ādas pārbaude, īpaši pacientiem ar ādas vēža riska faktoriem.

Populācijas retrospektīvā kohortas pētījumā, izmantojot Zviedrijas nacionālā veselības reģistra datus, atklāta palielināta dzemdes kakla vēža sastopamība sievietēm ar reimatoīdo artrītu, kas ārstētas ar infliksimabu, salīdzinot pacientēm, kas nav ārstētas ar bioloģiskām zālēm, vai vispārējo populāciju, ietverot par 60 gadiem vecākus cilvēkus. Sievietēm, kas ārstētas ar Remsima, arī tām, kas vecākas par 60 gadiem, jāturpina periodiski veikt skrīningu.

Visiem pacientiem ar čūlaino kolītu, kuriem ir paaugstināts displāzijas vai resnās zarnas vēža risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāru sklerozējošu holangītu) vai kuriem anamnēzē ir displāzija vai resnās zarnas vēzis, pirms ārstēšanas un visā slimības laikā regulāri jāveic displāzijas skrīnings. Izmeklēšanā jāietver kolonoskopija un biopsijas saskaņā ar vietējiem ieteikumiem. Saskaņā ar pašreiz pieejamiem datiem nav zināms, vai ārstēšana ar infliksimabu ietekmē displāzijas vai resnās zarnas vēža rašanās risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tā kā nav apstiprināts iespējamais paaugstinātais vēža rašanās risks pacientiem ar nesen diagnosticētu displāziju, kas tiek ārstēti ar infliksimabu, rūpīgi jāizvērtē risks un ieguvumi katram pacientam un jāapsver terapijas pārtraukšana.

Sirds mazspēja

Remsima jālieto piesardzīgi pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (1./2. klase pēc *NYHA*). Pacienti uzmanīgi jānovēro, un Remsima nedrīkst turpināt ievadīt pacientiem, kuriem rodas jauni simptomi vai pastiprinās jau esošie sirds mazspējas simptomi (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģiskās reakcijas

Saņemti ziņojumi par pancitopēniju, leukopēniju, neitropēniju un trombocitopēniju pacientiem, kuri saņem TNF-blokatorus, tajā skaitā infliksimabu. Visiem pacientiem jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja viņiem rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva izmaiņām (piemēram, pastāvīgs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums). Remsima terapijas pārtraukšana jāapsver pacientiem, kuriem ir apstiprinātas nozīmīgas hematoloģiskas patoloģijas.

Citi

Pieredze par infliksimaba lietošanas drošumu pacientiem, kuriem veiktas ķirurģiskas procedūras, tajā skaitā artroplastika, ir ierobežota. Plānojot ķirurģisku manipulāciju, jāņem vērā ilgais infliksimaba eliminācijas pusperiods. Pacients, kuram Remsima lietošanas laikā nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās, rūpīgi jānovēro, vai nerodas infekcijas, un atbilstoši jāārīkojas.

Neveiksmīga Krona slimības ārstēšana var norādīt uz fiksētu fibrozu striktūru klātbūtni, kam būtu nepieciešama ķirurģiska ārstēšana. Nav pierādījumu, kas liecinātu, ka infliksimabs pasliktina vai rada fibrozus sašaurinājumus.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥65 gadi)

Nopietnu infekciju biežums ar infliksimabu ārstētiem 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem bija lielāks nekā par 65 gadiem jaunākiem pacientiem. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Ārstējot gados vecākus pacientus, īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas riskam (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Infekcijas

Klīniskos pētījumos pediātriskiem pacientiem ziņots par proporcionāli biežāku infekcijas rašanos nekā pieaugušajiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vakcinēšana

Visiem pediātriskiem pacientiem pirms Remsima lietošanas uzsākšanas, ja iespējams, ieteicams veikt visas vakcinācijas atbilstoši pašlaik spēkā esošajam vakcinācijas kalendāram.

Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvas slimības

Bērniem, pusaudžiem un jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam), kuriem ievadīts TNF-blokators (terapija sāka ≤18 gadu vecumā), tajā skaitā infliksimabs, pēcreģistrācijas periodā ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, kas dažos gadījumos bijuši letāli. Aptuveni puse gadījumu bija

limfomas. Pārējos gadījumos tika novēroti dažādi ļaundabīgi audzēji, tajā skaitā retos gadījumos ļaundabīgi audzēji, kas parasti ir saistīti ar imūnās sistēmas nomākumu. Bērniem un pusaudžiem, kuri saņēmuši terapiju ar TNF-blokatoriem, nevar izslēgt ļaundabīga audzēja attīstības risku.

Pēcregistrācijas periodā pacientiem, kuriem ievadīti TNF-blokatori, tajā skaitā infliksimabs, ziņots par hepatosplēnisku T šūnu limfomu. Šīs retā veida T šūnu limfomas norise ir ļoti agresīva, un parasti tā beidzas letāli. Gandrīz visi šie pacienti vienlaikus ar TNF blokatoriem (vai tieši pirms to lietošanas) bija saņēmuši terapiju ar azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu. Lielākā daļa gadījumu pēc infliksimaba lietošanas radušies pacientiem ar Krona slimību vai čūlaino kolītu, un vairumā ziņoto gadījumu blakusparādība radās pusaugu zēniem vai jauniem pieaugušiem vīriešiem. Rūpīgi jāapsver iespējamais risks, ko rada AZA vai 6-MP un infliksimaba kombinācijas lietošana. Pacientiem, kuriem ievadīts Remsima, nevar izslēgt hepatosplēniskas T šūnu limfomas attīstības risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti pētījumi par mijiedarbību ar citām zālēm.

Reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta un Krona slimības pacientiem novērots, ka vienlaicīga metotreksāta un citu imūnmodulatoru lietošana samazina antivielu veidošanos pret infliksimabu un palielina infliksimaba koncentrāciju plazmā. Tomēr šie rezultāti ir apšaubāmi nepilnīgo infliksimaba un infliksimaba antivielu serumā noteikšanas metožu dēļ.

Kortikosteroīdiem nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz infliksimaba farmakokinētiku.

Nav ieteicama Remsima lietošana kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu, kā Remsima gadījumā, ārstēšanā, ieskaitot anakinru un abataceptu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neiesaka vakcinācija ar Remsima nozīmēt dzīvās vakcīnas. Ieteicams arī vismaz 6 mēnešus pēc dzimšanas dzīvās vakcīnas neievadīt zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti infliksimaba ietekmei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Terapeitiskos infekcijas ierosinātājus neiesaka lietot vienlaikus ar Remsima (skatīt 4.4 apakšpunktā).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver efektīvas kontracepcijas metode s lietošana, lai novērstu grūtniecību, un jāturpina tās lietošana vēl vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās Remsima lietošanas.

Grūtniecība

Dati par vidēji lielu skaitu prospektīvi novērotu grūtniecību, kuru laikā lietots infliksimabs un kuru rezultāts bija dzīvu bērnu dzimšana ar zināmu iznākumu, tai skaitā apmēram 1100 grūtniecību, kur infliksimabs lietots pirmā trimestra laikā, neuzrāda anomāliju rādītāja palielināšanos jaundzimušajiem.

Ziemeļeiropā veiktā novērojuma pētījumā sievietēm, kuras grūtniecības laikā lietoja infliksimabu (ar imūnmodulatoriem/kortikosteroīdiem vai bez tiem, 270 grūtniecības), novēroja paaugstinātu (OR, 95% TI; p vērtība) ķeizargrieziena (1,50; 1,14-1,96; p = 0,0032), priekšlaicīgu dzemdību (1,48; 1,05-2,09; p = 0,024), grūtniecības laikam neatbilstoši maza augļa (2,79; 1,54-5,04; p = 0,0007) un maza dzimšanas svara (2,03; 1,41-2,94; p = 0,0002) risku, salīdzinot ar sievietēm, kuras lietoja tikai imūnmodulatorus un/vai kortikosteroīdus (6460 grūtniecības). Iespējamā infliksimaba iedarbības un/vai pamatslimības smaguma loma šādu iznākumu gadījumā vēl nav noskaidrota.

Tā kā infliksimabs inhibē TNF α , tā lietošana grūtniecības laikā varētu ietekmēt jaundzimušā normālo imūnās sistēmas atbildes reakciju. Augļa attīstības toksicitātes pētījumā, kas veikts ar pelēm,

izmantojot analogas antivielas, kas selektīvi inhibē peles TNF α funkcionālo aktivitāti, netika iegūti pierādījumi par toksicitāti māīteī, embriotoksicitāti vai teratogenitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pieejamā klīniskā pieredze ir ierobežota. Infliksimabu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir noteikti nepieciešams.

Infliksimabs šķērso placentu un tas atklāts zīdaiņu serumā līdz 6 mēnešiem pēc dzimšanas. Pēc pakļaušanas infliksimaba ietekmei *in utero* zīdaiņiem var būt paaugstināts infekcijas risks, tajā skaitā nopietnas diseminētas infekcijas, kas var izraisīt letālu iznākumu. Dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG) lietošana zīdaiņiem, kas prenatāli pakļauti infliksimaba ietekmei, nav ieteicama vismaz 6 mēnešus pēc dzimšanas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Ziņots arī par agranulocitozes gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai infliksimabs izdalās cilvēka pienā vai pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas sistēmiski. Tā kā cilvēka imūnglobulīni izdalās mātes pienā, sieviete vismaz 6 mēnešus pēc Remsima terapijas nedrīkst barot bērnu ar krūti bērnu.

Fertilitāte

Preklīniskie dati ir nepietiekami, lai izdarītu secinājumus par infliksimaba ietekmi uz auglību un vispārējo reproduktīvo funkciju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Remsima var būt maza ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc Remsima lietošanas iespējams reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos biežāk ziņotā nevēlamā zāļu blakusparādība (ZBP) bija augšējo elpceļu infekcija, kas radās 25,3% pacientu infliksimaba grupā un 16,5% pacientu kontroles grupā. Nopietnākās ar TNF-blokatoru lietošanu saistītās ZBP, par kādām ziņots infliksimaba lietotājiem, ir HBV reaktivizācija, sastrēguma sirds mazspēja, nopietna infekcija (tajā skaitā sepse, oportūniska infekcija un tuberkuloze), seruma slimība (vēlīnas paaugstinātas jutības reakcijas), hematoloģiskas reakcijas, sistēmiska sarkanā vilkēde/vilkēdei līdzīgs sindroms, demielinizējošas slimības, hepatobiliāras komplikācijas, limfoma, HSTŠL, leikēmija, Merkela šūnu karcinoma, melanoma, ļaundabīgi audzēji bērniem, sarkoidoze/sarkoidozei līdzīga reakcija, zarnu vai perianāls abscess (Krona slimības gadījumā) un nopietnas infūzijas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā norādītas ZBP atbilstoši klīniskos pētījumos iegūtai pieredzei, kā arī blakusparādības, dažas ar letālu iznākumu, kas novērotas pēcreģistrācijas periodā. Katrā orgānu sistēmu klasē blakusparādības ir norādītas atbilstoši sastopamības biežumam, izmantojot šādas kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula
Nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā

<i>Infekcijas un infestācijas</i>	
Ļoti bieži:	vīrusu infekcija (piemēram, gripa, herpes vīrusa infekcija).
Bieži:	bakteriālas infekcijas (piemēram, sepse, celulīts, abscess).
Retāk:	tuberkuloze, sēnīšu infekcijas (piemēram, kandidoze).
Reti:	meningīts, oportūnistiskas infekcijas (piemēram, invazīva sēnīšu infekcija [pneimocistoze, histoplazmoze, aspergiloze, kokcidioidomikoze, kriptokokoze, blastomikoze], bakteriālas infekcijas [atipiska mikobaktēriju infekcija, listerioze, salmoneloze] un vīrusa infekcijas [citomegalovīrusa]), parazītu infekcijas, B hepatīta reaktivācija.
Nav zināmi:	Vakcinēšanas izraisīta infekcija (pēc infliksimaba ietekmes <i>in utero</i>)*
<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>	
Reti:	limfoma, neHodžkina limfoma, Hodžkina slimība, leikoze, melanoma, dzemdes kakla vēzis.
Nav zināmi:	hepatosplēniska T šūnu limfoma (galvenokārt pusaudžiem un jauniem pieaugušiem ar Krona slimību un čūlaino kolītu), Merkela šūnu karcinoma.
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	neitropēnija, leukopēnija, anēmija, limfadenopātija.
Retāk:	trombocitopēnija, limfopēnija, limfocitoze.
Reti:	Agranulocitoze (arī zīdaiņiem, kas <i>in utero</i> bijuši pakļauti infliksimaba ietekmei), trombotiska trombocitopēniskā purpura, pancitopēnija, hemolītiskā anēmija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura.
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	alerģisks elpošanas sistēmas simptoms.
Retāk:	anafilaktiska reakcija, vilkēdei līdzīgs sindroms, seruma slimība vai seruma slimībai līdzīga reakcija.
Reti:	anafilaktiskais šoks, vaskulīts, sarkoidozei līdzīga reakcija.
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
Bieži:	depresija, bezmiegs.
Retāk:	amnēzija, uzbudinājums, apjukums, miegainība, nervozitāte.
Reti:	apātija.
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	galvassāpes.
Bieži:	vertigo, reibonis, hipoestēzija, parestēzija.
Retāk:	krampji, neiropātija.
Reti:	transversāls mielīts, centrālās nervu sistēmas demielinizējošas slimības (multiplajai sklerozei līdzīga saslimšana un redzes nerva iekaisums), perifēras demielinizējošas slimības (piemēram, Gijēna-Barē sindroms, hroniska iekaisīga demielinizējoša polineuropātija un multifokāla motorā neiropātija).
<i>Acu bojājumi</i>	
Bieži:	konjunktivīts.
Retāk:	keratīts, periorbitāla tūska, miežgrauds.
Reti:	endoftalmīts.
Nav zināmi:	pārejošs aklums infūzijas laikā vai 2 stundu laikā pēc tās.
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	
Bieži:	tahikardija, sirdsklauves.
Retāk:	sirds mazspēja (pirmreizēja vai esošās pastiprināšanās), aritmija, sinkope, bradikardija.
Reti:	cianoze, izsvīdums perikardā.
Nav zināmi:	miokarda išēmija/miokarda infarkts
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	hipotensija, hipertensija, ekhimoze, karstuma viļņi, pietvīkums.
Retāk:	perifēra išēmija, tromboflebīts, hematoma.
Reti:	asinsrites mazspēja, petēhijas, asinsvadu spazmas.

<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	
Ļoti bieži:	augšējo elpceļu infekcija, sinusīts.
Bieži:	dziļo elpceļu infekcija (piemēram, bronhīts, pneimonija), dispnoja, epistakse.
Retāk:	plaušu tūska, bronhu spazmas, pleirīts, izsvīdums pleirā.
Reti:	intersticiāla plaušu slimība (tajā skaitā strauji progresējoša slimība, plaušu fibroze un pneimonīts).
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	sāpes vēderā, slikta dūša.
Bieži:	asiņošana kuņģa un zarnu traktā, caureja, dispepsija, gastroezofageāls atvilkis, aizcietējums.
Retāk:	zarnas perforācija, zarnas stenoze, divertikulīts, pankreatīts, heilīts.
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	aknu darbības traucējumi, paaugstināts transamināžu līmenis.
Retāk:	hepatīts, hepatocelulārs bojājums, holecistīts.
Reti:	autoimūns hepatīts, dzelte.
Nav zināmi:	aknu mazspēja.
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži:	psoriāzes rašanās vai paasinājums, tajā skaitā pustulāra psoriāze (galvenokārt uz plaukstām un pēdām), nātrene, izsitumi, nieze, hiperhidroze, sausa āda, sēnīšu izraisīts dermatīts, ekzēma, alopecija.
Retāk:	bulozi izsitumi, onihomikoze, seboreja, rozācija, ādas papiloma, hiperkeratoze, patoloģiska ādas pigmentācija.
Reti:	toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, daudzformu eritēma, furunkuloze.
Nav zināmi:	dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās.
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Bieži:	artralģija, mialģija, muguras sāpes.
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	urīnceļu infekcija.
Retāk:	pielonefrīts.
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	
Retāk:	vaginīts.
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Ļoti bieži:	ar infūziju saistīta reakcija, sāpes.
Bieži:	sāpes krūtīs, nespēks, drudzis, reakcija injekcijas vietā, drebuļi, tūska.
Retāk:	brūču dzīšanas traucējumi.
Reti:	granulomatozi bojājumi.
<i>Izmeklējumi</i>	
Retāk:	pozitīvs rezultāts autoantivielu testā.
Reti:	patoloģisks komplementa faktors.

* ietverot govju tuberkulozi (diseminēta BCG infekcija), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Klīniskajos pētījumos ar infūziju saistītu reakciju definēja kā jebkādu nevēlamu notikumu infūzijas laikā vai 1 stundas laikā pēc infūzijas. III fāzes klīniskajos pētījumos ar infūziju saistīta reakcija radās 18% ar infliksimabu ārstēto pacientu un — salīdzinājumam — 5% ar placebo ārstēto pacientu. Kopumā ar infūziju saistīta reakcija radās proporcionāli lielākam skaitam ar infliksimaba monoterapiju ārstēto pacientu nekā pacientiem, kuri infliksimabu saņēma kopā ar imūnmodulatoriem. Aptuveni 3% pacientu tika pārtraukta ārstēšana ar infūziju saistītu reakciju dēļ, un visi pacienti atlaba, lietojot medikamentozu terapiju vai bez tās. No pacientiem, kuri tika ārstēti ar infliksimabu un kuriem radās ar infūziju saistīta reakcija indukcijas fāzē līdz 6. nedēļai, 27% radās ar infūziju saistīta reakcija uzturošās terapijas periodā — laikā no 7. līdz 54. nedēļai. No pacientiem, kuriem indukcijas fāzē ar infūziju saistītas reakcijas netika novērotas, 9% radās ar infūziju saistīta reakcija uzturošās terapijas laikā.

Klīniskajā pētījumā pacientiem, kuriem bija reimatoīdais artrīts (ASPIRE), pirmās 3 infūzijas bija jāievada 2 stundu laikā. Turpmāko infūziju laiku pacientiem, kuriem nebija radušās smagas ar infūziju saistītas reakcijas, varēja saīsināt, bet ne īsāku par 40 minūtēm. Šajā pētījumā sešdesmit seši procenti pacientu (686 no 1 040) saņēma vismaz vienu saīsinātu infūziju, kuras ilgums bija 90 minūtes vai mazāk, un 44% pacientu (454 no 1 040) saņēma vismaz vienu saīsinātu infūziju, kuras ilgums bija 60 minūtes vai mazāk. Ar infliksimabu ārstētajiem pacientiem, kuri saņēma vismaz vienu saīsinātu infūziju, 15% pacientu novēroja ar infūziju saistītas reakcijas, bet 0,4% pacientu šīs reakcijas bija smagas.

Klīniskā pētījumā pacientiem ar Krona slimību (SONIC), ar infūziju saistītas reakcijas radās 16,6% (27/163) pacientu, kuri saņēma infliksimaba monoterapiju, 5% (9/179) pacientu, kuri saņēma infliksimabu kombinācijā ar AZA un 5,6% (9/161) pacientu, kuri saņēma AZA monoterapiju. Novērota viena nopietna ar infūziju saistīta reakcija (<1%) pacientam, kurš saņēma infliksimaba monoterapiju.

Pēcregistrācijas periodā anafilaksei līdzīgas reakcijas, ieskaitot balsenes/rīkles tūsku un smagas bronhu spazmas, un krampju gadījumi tiek saistīti ar infliksimaba lietošanu (skatīt 4.4 apakšpunktā). Infliksimaba infūzijas laikā vai 2 stundas pēc tās beigām aprakstīti pārejoša redzes zuduma gadījumi. Ziņots arī par miokarda išēmijas/infarkta un aritmijas gadījumiem (daži letāli), daži cieši saistīti ar infliksimaba infūziju.

Infūzijas reakcijas pēc atkārtotas infliksimaba ievadīšanas

Klīniskais pētījums pacientiem ar vidēji smagu vai smagu psoriāzi tika plānots, lai novērtētu ilgstošas uzturošās terapijas efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar atkārtotu terapiju ar infliksimaba indukcijas shēmu (ne vairāk par četrām infūzijām 0., 2., 6. un 14. nedēļā) pēc slimības uzliesmojuma. Pacienti nesaņēma nekādu vienlaicīgu imūnsupresīvu terapiju. Atkārtotās terapijas grupā 4% (8/219) pacientu bija smagas infūzijas reakcijas salīdzinājumā ar <1% (1/222) uzturošās terapijas grupā. Vairums smago infūzijas reakciju radās pēc otrās infūzijas 2. nedēļā. Starplaiks starp pēdējo balstdevu un pirmo atkārtotās indukcijas devu variēja no 35 līdz 231 dienai. Simptomi bija, bet ne tikai, aizdusa, nātrene, sejas tūska un hipotensija. Visos gadījumos ārstēšana ar infliksimabu tika pārtraukta un/vai tika sākta cita terapija, un pazīmes un simptomi pilnībā izzuda.

Vēlīna paaugstināta jutība

Klīniskajos pētījumos vēlīnas paaugstinātas jutības reakcijas bija retāk sastopamas un tika novērotas pēc mazāk nekā 1 gada ilgām infliksimaba lietošanas pārtraukumiem. Psoriāzes pētījumos vēlīnas paaugstinātas jutības reakcijas radās terapijas sākumā. Pazīmes un simptomi ietvēra mialģiju un/vai artralģiju ar drudzi un/vai izsitumiem, dažiem pacientiem bija arī nieze, sejas, roku vai lūpu tūska, apgrūtināta rīšana, nātrene, rīkles iekaisums un galvassāpes.

Dati par vēlīnas paaugstinātas jutības reakciju sastopamību pēc infliksimaba lietošanas pārtraukšanas ilgāk par 1 gadu nav pietiekami, bet klīniskajos pētījumos iegūtie ierobežotie dati liecina par vēlīnas paaugstinātas jutības reakciju riska paaugstināšanos līdz ar infliksimaba lietošanas pārtraukuma ilguma palielināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienu gadu ilgā klīniskā pētījumā ar atkārtotām infūzijām pacientiem ar Krona slimību (ACCENT I pētījums) seruma slimībai līdzīgu reakciju sastopamība bija 2,4%.

Imunogenitāte

Pacientiem, kuriem radās antivielas pret infliksimabu, daudz biežāk (apmēram 2-3 reizes) radās ar infūziju saistītas reakcijas. Papildus imūnsupresantu lietošana samazināja ar infūziju saistīto reakciju biežumu.

Klīniskos pētījumos, kur tika lietotas 1 un vairākas infliksimaba devas no 1 līdz 20 mg/kg robežās, antivielas pret infliksimabu tika konstatētas 14% no pacientiem, kas saņēma kādu imūnsupresantu terapiju, un 24% no pacientiem, kas nesaņēma imūnsupresantu terapiju. Reimatoīdā artrīta pacientiem,

kas saņēma terapiju pēc ieteiktās atkārtotu devu shēmas kopā ar metotreksātu, 8% no pacientiem radās anti vielas pret infliksimabu. Pacientiem ar psoriātisku artrītu, kas saņēma 5 mg/kg kopā ar metotreksātu vai bez tā, anti vielas radās vidēji 15% pacientu (anti vielas radās 4% pacientu, kas sākumā saņēma metotreksātu un 26% pacientu, kas sākumā nesaņēma metotreksātu). Krona slimības pacientiem, kuri saņēma uzturošo terapiju, anti vielas pret infliksimabu radās vidēji 3,3% pacientu, kuri saņēma imūnsupresantus, un 13,3% pacientu, kuri nesaņēma imūnsupresantus. Anti vielu sastopamība bija 2-3 reizes augstāka tiem pacientiem, kas tika ārstēti epizodiski. Metodoloģisko nepilnību dēļ negatīvie rezultāti neizslēdza anti vielu esamību pret infliksimabu. Dažiem pacientiem, kuriem radās augsti anti vielu titri pret infliksimabu, tika novērota samazināta efektivitāte. Psoriāzes pacientiem, kas ārstēti ar infliksimabu uzturošas shēmas ietvaros, vienlaikus nelietojot imūnmodulatorus, aptuveni 28% gadījumu veidojās anti vielas pret infliksimabu (skatīt 4.4. apakšpunktu „Infūzijas reakcijas un paaugstināta jutība”).

Infekcijas

Pacientiem, kas saņēma infliksimabu, tika novērota tuberkuloze, bakteriālas infekcijas, tajā skaitā sepse un pneimonija, invazīvas sēnīšu, vīrusu un citas oportūnistiskas infekcijas. Dažas no šīm infekcijām bija letālas. Visbiežāk aprakstītās oportūnistiskās infekcijas, kuru gadījumos mirstības rādītājs bija augstāks par 5%, ir pneimocistoze, kandidoze, listerioze un aspergiloze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos 36% ar infliksimabu ārstētu pacientu radās infekcijas, salīdzinot ar 25% ar placebo ārstētu pacientu.

Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos nopietnu infekciju rašanās, tai skaitā pneimonijas, bija salīdzinoši biežāk, ārstējot pacientus vienlaicīgi ar infliksimabu + metotreksātu, nekā lietojot metotreksāta monoterapiju, it sevišķi, lietojot 6 mg/kg vai lielākas devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atsevišķos ziņojumos, kas saņemti pēcreģistrācijas periodā, infekcijas bija visbiežāk novērotā nopietna nevēlamā blakusparādība. Daži gadījumi beigušies letāli. Gandrīz 50% ziņoto nāves gadījumu cēlonis bija infekcija. Ziņots par tuberkulozes, reizēm letālas, gadījumiem, to vidū par miliāru tuberkulozi un tuberkulozi ar ekstrapulmonāru lokalizāciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

Klīniskos pētījumos ar infliksimabu, kur tika ārstēti 5 780 pacienti, kas atbilda 5 494 pacientgadiem, novēroti 5 limfomas gadījumi un 26 ne-limfomas ļaundabīgie audzēji, bet ar placebo ārstēto pacientu grupā limfomas gadījumi netika novēroti un novēroja 1 ne-limfomas ļaundabīgā audzēja gadījumu no 1 600 placebo pacientiem, kas atbilda 941 pacientgadam.

Ilgstošā infliksimaba klīnisko pētījumu drošuma novērošanā līdz 5 gadiem, kas atbilda 6 234 pacientgadiem (3 210 pacientiem), ziņots par 5 limfomas un 38 cita ļaundabīga audzēja (ne-limfomas) gadījumiem.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par ļaundabīgu audzēju, tajā skaitā limfomas, gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētnieciskā klīniskā pētījumā pacientiem ar vidēji smagu vai smagu HOPS, kas bija smēķētāji pašlaik vai agrāk, 157 pieaugušos pacientus ārstēja ar infliksimabu līdzīgās devās kā reimatoīdā artrīta un Krona slimības gadījumā. Deviņiem no šiem pacientiem radās ļaundabīgi audzēji, tajā skaitā 1 limfoma. Vidējais novērošanas ilgums bija 0,8 gadi (sastopamība 5,7% [95% TI 2,65%-10,6%]). Ziņots par vienu ļaundabīga audzēja gadījumu 77 kontroles pacientu grupā (vidējais novērošanas ilgums 0,8 gadi; sastopamība 1,3% [95% TI 0,03%-7,0%]). Lielākā daļa ļaundabīgo audzēju attīstījās plaušās vai galvā un kaklā.

Populācijas retrospektīvā kohortas pētījumā atklāta palielināta dzemdes kakla vēža sastopamība sievietēm ar reimatoīdo artrītu, kas ārstētas ar infliksimabu, salīdzinot ar pacientēm, kas nav ārstētas ar

bioloģiskām zālēm, vai vispārējo populāciju, ietverot par 60 gadiem vecākus cilvēkus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bez tam, pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par hepatosplēnisku T šūnu limfomu pacientiem, vairumā gadījumu ar Krona slimību un čūlaino kolītu, kas saņēmuši terapiju ar infliksimabu, un vairums šo gadījumu radušies pusaudžiem un jauniem pieaugušiem vīriešiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sirds mazspēja

II fāzes pētījumā, kurā vērtēja infliksimaba lietošanu sastrēguma sirds mazspējas (SSM) gadījumā, lielāku mirstību sirds mazspējas pastiprināšanās dēļ novēroja ar infliksimabu ārstētiem pacientiem, īpaši tiem, kas saņēma vislielāko devu – 10 mg/kg (t.i., divreiz lielāku nekā maksimālā apstiprinātā deva). Šajā pētījumā 150 pacientiem ar 3./4. klases (pēc NYHA) SSM (kreisā kambara izsviedes frakcija $\leq 35\%$) ievadīja trīs infliksimaba infūzijas 5 mg/kg, 10 mg/kg vai placebo 6 nedēļas. Pēc 38 nedēļām 9 no 101 ar infliksimabu ārstētā pacienta (2 saņēma 5 mg/kg un 7 – 10 mg/kg) nomira salīdzinājumā ar vienu nāves gadījumu 49 ar placebo ārstēto pacientu grupā.

Pēcreģistrācijas periodā ir bijuši ziņojumi par sirds mazspējas pastiprināšanos ar vai bez identificētiem veicinošiem faktoriem pacientiem, kuri lietoja infliksimabu. Pēcreģistrācijas periodā ir arī bijuši ziņojumi par jauniem, iepriekš nenovērotiem sirds mazspējas gadījumiem, tai skaitā arī tādiem pacientiem, kuriem iepriekš nav bijusi sirds-asinsvadu slimība. Daži no šiem pacientiem bija jaunāki par 50 gadiem.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kas saņēma infliksimabu, tika novērota viegla vai vidēja ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās bez progresēšanas līdz nopietnam aknu bojājumam. Tika novērota ALAT paaugstināšanās ≥ 5 reizes virs par normas augšējās robežas (NAR) (skatīt 2. tabulu). Tika novērota aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās (ALAT daudz biežāk nekā ASAT) lielākajai daļai infliksimaba grupas pacientu, salīdzinot ar kontroli, gan, lietojot infliksimabu monoterapijas veidā, gan, lietojot to kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Liela daļa aminotransferāžu noviržu bija pārejošas, tomēr nelielai pacientu daļai novēroja ilgstošāku to paaugstināšanos. Kopumā pacientiem, kuriem paaugstinājās ASAT un ALAT līmenis, simptomu nebija, un novirzes samazinājās vai izzuda, kā turpinot, tā arī pārtraucot infliksimaba lietošanu, vai arī nomainot citu vienlaicīgi lietoto terapiju. Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kas lietoja infliksimabu, tika novērota dzelte un hepatīts, dažiem ar autoimūna hepatīta pazīmēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

2. tabula
Pacientu sadalījums pēc ALAT līmeņa pieauguma klīniskajos pētījumos

Indikācija	Pacientu skaits ³		Novērošanas laika mediāna(nedēļās) ⁴		≥ 3 x NAR		≥ 5 x NAR	
	placebo	Infliksimabs	placebo	Infliksimabs	placebo	Infliksimabs	placebo	Infliksimabs
Reimatoīdais artrīts ¹	375	1 087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Krona slimība ²	324	1 034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Krona slimība bērniem	N/P	139	N/P	53,0	N/P	4,4%	N/P	1,5%
Čūlainais kolīts	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Čūlainais kolīts bērniem	N/P	60	N/P	49,4	N/P	6,7%	N/P	1,7%

Ankilozēj o-šais spondilīts	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Psoriātiskais artrīts	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
<i>Psoriasis vulgaris</i>	281	1 175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

1. Placebo pacienti saņēma metotreksātu, bet infliksimaba pacienti saņēma gan infliksimabu, gan metotreksātu
2. Placebo pacienti divos Krona slimības III fāzes pētījumos, ACCENT I un ACCENT II, saņēma sākuma devu 5 mg/kg infliksimaba pētījuma sākumā un placebo uzturošās terapijas fāzē. Pacienti, kuri tika randomizēti placebo uzturošās terapijas grupā un tad vēlāk pārcelti uz infliksimaba grupu, ALAT analīzē ir iekļauti infliksimaba grupā. IIIb fāzes Krona slimības pētījumā – SONIC, placebo pacienti saņēma AZA 2,5 mg/kg/dienā kā aktīvo kontroli papildus placebo infliksimaba infūzijām.
3. Pacientu skaits, kuriem tika izvērtēts ALAT līmenis.
4. Novērošanas laika mediāna pamatojas uz ārstēto pacientu datiem.

Antinukleārās antivielas (ANA)/antidubultspirāles DNS (dsDNS) antivielas

Aptuveni puse ar infliksimabu ārstētu pacientu klīniskajos pētījumos, kas bija ANA negatīvi sākumstāvoklī, pētījuma laikā kļuva par ANA pozitīviem, salīdzinot ar aptuveni vienu piekto daļu no placebo ārstētiem pacientiem. Anti-dsDNS antivielas radās aptuveni 17% ar infliksimabu ārstētu pacientu, salīdzinot ar 0% ar placebo ārstētiem pacientiem. Pēdējā novērtējumā anti-dsDNS pozitīvi bija 57% ar infliksimabu ārstētu pacientu. Tomēr ziņojumi par vilkēdi vai vilkēdei līdzīgu sindromu joprojām bija reti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Juvenīla reimatoīdā artrīta pacienti

Infliksimabs pētīts klīniskajā pētījumā ar 120 pacientiem (vecuma diapazons 4-17 gadi) ar aktīvu juvenīlo reimatoīdo artrītu, neraugoties uz metotreksāta lietošanu. Pacienti saņēma 3 vai 6 mg/kg infliksimaba 3 devu indukcijas shēmas veidā (attiecīgi 0., 2. un 6. nedēļā vai 14., 16. un 20. nedēļā), kam katras 8 nedēļas sekoja uzturošā terapija kombinācijā ar metotreksātu.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Juvenīlā reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri saņēma 3 mg/kg, infūzijas izraisītas reakcijas novēroja 35% pacientu, kamēr grupā, kas saņēma 6 mg/kg, reakcijas novēroja 17,5% pacientu. Infliksimaba 3 mg/kg grupā 4 pacientiem (no 60) novēroja smagas, infūzijas izraisītas reakcijas un 3 pacientiem ir aprakstītas reakcijas, kuras, iespējams, bija anafilaktiskas (2 no šiem pacientiem novērotās infūzijas reakcijas bija smagas). 6 mg/kg grupā 2 pacientiem (no 57) novēroja smagas, infūzijas izraisītas reakcijas un, iespējams, ka vienam no šiem pacientiem novērota anafilaktiska reakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imunogenitāte

Antivielas pret infliksimabu radās 38% pacientu, kuri saņēma 3 mg/kg, kamēr pacientiem, kuri saņēma 6 mg/kg, tās radās 12% gadījumu. Salīdzinot ar 6 mg/kg grupu, 3 mg/kg grupā antivielu titrs bija ievērojami lielāks.

Infekcijas

Infekcijas novēroja 68% (41/60) bērnu, kuri 52 nedēļas saņēma 3 mg/kg, 65% (37/57) bērnu, kuri 38 nedēļas saņēma 6 mg/kg infliksimaba un 47% (28/60) bērnu, kuri 14 nedēļas saņēma placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bērni ar Krona slimību

REACH pētījumā tika ziņots par šādām blakusparādībām, kas biežāk tika novērotas bērniem ar Krona slimību (skatīt 5.1. apakšpunktu), nekā pieaugušajiem ar Krona slimību: anēmija (10,7%), asinis izkārnījumos (9,7%), leikopēnija (8,7%), pietvīkums (8,7%), vīrusa infekcija (7,8%), neitropēnija

(6,8%), kaulu lūzums (6,8%), bakteriāla infekcija (5,8%) un elpceļu alerģiska reakcija (5,8%). Citi īpaši apsvērumi aplūkoti turpmāk.

Ar infūziju saistītas reakcijas

REACH pētījumā 17,5% randomizētu pacientu bija 1 vai vairākas infūzijas izraisītas reakcijas. Nebija nopietnu infūzijas izraisītu reakciju, un 2 pacientiem REACH pētījumā bija nebūtiska anafilaktiska reakcija.

Imunogenitāte

Antivielas pret infliksimabu tika atklātas 3 (2,9%) bērniem.

Infekcijas

REACH pētījumā par infekciju tika ziņots 56,3% randomizētu pacientu, kas tika ārstēti ar infliksimabu. Par infekciju tika ziņots biežāk pacientiem, kas saņēma infūziju reizi 8 nedēļās, salīdzinot ar tiem, kas saņēma infūziju reizi 12 nedēļās (attiecīgi 73,6% un 38,0%), bet nopietnas infekcijas bija 3 pacientiem, kas saņēma infūziju reizi 8 nedēļās, un 4 pacientiem, kas saņēma infūziju reizi 12 nedēļās uzturošās terapijas grupā. Visbiežāk tika ziņots par augšējo elpceļu infekciju un faringītu, un visbiežākā nopietnā infekcija, par kuru tika ziņots, bija abscess. Tika ziņots par trīs pneimonijas gadījumiem (1 nopietns) un diviem jostas rozēs gadījumiem (abi viegli).

Čūlainais kolīts bērniem

Blakusparādības, par kurām tika ziņots čūlainā kolīta pētījumā bērniem (C0168T72) un čūlainā kolīta pētījumos pieaugušajiem (ACT 1 un ACT 2), kopumā bija līdzīgas. C0168T72 pētījumā visbiežākās blakusparādības bija augšējo elpceļu infekcijas, faringīts, sāpes vēderā, drudzis un galvassāpes. Visbiežākā blakusparādība bija čūlainā kolīta paasinājums, kuru biežāk novēroja pacientiem, kuriem devu ievadīja reizi 12 nedēļās, salīdzinot ar terapijas shēmu vienu reizi 8 nedēļās.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Kopumā 8 (13,3%) no 60 ārstēto pacientu bija viena vai vairākas infūzijas izraisītas reakcijas, 4 no 22 (18,2%) pacientiem, kuri saņēma infūziju reizi 8 nedēļās un 3 no 23 (13,0%) pacientiem, kuri saņēma infūziju reizi 12 nedēļās uzturošās terapijas grupā. Ziņojumu par nopietnām infūzijas izraisītām reakcijām nebija. Visas infūzijas izraisītas reakcijas bija vieglas vai vidēji smagas.

Imunogenitāte

Līdz 54. nedēļai antivielas pret infliksimabu tika atklātas 4 (7,7%) pacientiem.

Infekcijas

C0168T72 pētījumā tika ziņots par infekcijām 31 (51,7%) no 60 ārstētiem pacientiem, un 22 (36,7%) pacientiem bija nepieciešama iekšķīgi lietojama vai parenterāla antibakteriālā terapija. C0168T72 pētījumā pacientu ar infekciju īpatsvars bija līdzīgs kā Krona slimības pētījumā bērniem (REACH), taču lielāks nekā čūlainā kolīta pētījumos pieaugušajiem (ACT 1 un ACT 2). Kopējā saslimstība ar infekcijām C0168T72 pētījumā bija 13/22 (59%) pacientiem, kuri saņēma infūziju reizi 8 nedēļās uzturošās terapijas grupā, un 14/23 (60,9%) pacientiem, kuri saņēma infūziju reizi 12 nedēļās uzturošās terapijas grupā. Augšējo elpceļu infekcija (7/60 [12%]) un faringīts (5/60 [8%]) bija visbiežāk ziņotās elpošanas sistēmas infekcijas. Par nopietnām infekcijām ziņoja 12% (7/60) no visiem ārstētajiem pacientiem.

Šajā pētījumā bija vairāk pacientu 12-17 gadu vecuma grupā nekā 6-11 gadu vecuma grupā (45/60 [75,0%] salīdzinājumā 15/60 [25,0%]). Lai gan pacientu skaits katrā apakšgrupā ir pārāk mazs, lai izdarītu jebkādas galīgos secinājumus par vecuma ietekmi uz zāļu lietošanas drošumu, jaunāko pacientu grupā bija lielāks pacientu īpatsvars ar nopietnām nevēlamām blakusparādībām un ar zāļu lietošanas pārtraukšanu nevēlamo blakusparādību dēļ nekā vecāko pacientu grupā. Kaut arī pacientu ar infekcijām īpatsvars bija lielāks jaunāko pacientu grupā, nopietnu infekciju proporcija bija līdzīga abās vecuma grupās. Kopumā nevēlamo blakusparādību un infūzijas izraisītu reakciju īpatsvars bija līdzīgs 6-11 un 12-17 gadu vecuma grupās.

Pēcreģistrācijas pieredze

Pēcreģistrācijas periodā spontānas nopietnas blakusparādības, lietojot infliksimabu bērniem, bija ļaundabīgi audzēji, ieskaitot hepatosplēnisku T šūnu limfomu, pārejošas aknu enzīmu līmeņa novirzes, sistēmiskai sarkanai vilkēdei līdzīgi sindromi un pozitīvas autoantiviēlas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Gados vecāki cilvēki (vecumā ≥ 65 gadiem)

Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos pacientiem, kas ārstēti ar infliksimaba un metotreksāta kombināciju, nopietnu infekciju sastopamība bija lielāka vecuma grupā pēc 65 gadiem (11,3%) nekā pacientiem līdz 65 gadu vecumam (4,6%). Pacientiem, kas lietoja tikai metotreksātu, nopietnu infekciju sastopamība pacientiem pēc 65 gadu vecuma bija 5,2%, salīdzinot ar 2,7% pacientiem līdz 65 gadu vecumam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem. Līdz 20 mg/kg reizes devas ievadītas bez toksiskas ietekmes.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēja nekrozes faktora alfa (TNF_{α}) inhibitori, ATĶ kods: L04AB02

Remsima ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

Darbības mehānisms

Infliksimabs ir himēriska cilvēka un peles monoklonāla antiēviēla, kas ar lielu afinitāti saistās gan pie šķīstošām, gan transmembrānu TNF_{α} formām, bet ne pie limfotoksīna α (TNF_{β}).

Farmakodinamiskā iedarēība

Infliksimabs inhibē TNF_{α} funkcionālo aktivitāti dažādās *in vitro* bioloģiskās testu sistēmās. Infliksimabs pasargāja no slimības transēnās peles, kurām attīstās poliartēris kā konstitucionālas cilvēka TNF_{α} ekspresijas sekas, un, ievadot to pēc slimības sākuma, tas nodrošināja bojāto locītavu sadzīšanu. *In vivo* infliksimabs strauji veido stabilus kompleksus ar cilvēka TNF_{α} – process, kas notiek vienlaikus ar TNF_{α} bioloģiskās aktivitātes samazināšanos.

Reimatoīdā artrīta pacientu locītavās konstatēts paaugstināts TNF_{α} daudzums, un tas korelē ar paaugstinātu slimības aktivitāti. Reimatoīdā artrīta gadījumā terapija ar infliksimabu mazināja iekaisuma šūnu infiltrāciju locītavas iekaisušās vietās, kā arī to molekulu ekspresiju, kuras nosaka celulāro adhēziju, hemotaksi un audu sabrukšanu. Pēc terapijas ar infliksimabu pacientu asins serumā samazinājās interleikēns-6 (IL-6) un C-reaktīvais proteīns (CRP), un reimatoīdā artrīta pacientiem ar samazinātu hemoglobīna lēmeni attiecīgi paaugstinājās hemoglobīna lēmenis salīdzinājumā ar

sākotnējo līmeni. Vēlāk nenovēroja būtisku limfocītu skaita samazināšanos perifērajās asinīs vai proliferatīvās atbildes reakcijas samazināšanos uz *in vitro* mitogēno stimulāciju salīdzinājumā ar neārstēto pacientu šūnām. Psoriāzes pacientiem ārstēšana ar infliksimabu izraisīja epidermas iekaisuma samazināšanos un keratocītu diferenciācijas normalizēšanos psoriātiskajos perēkļos. Psoriātiska artrīta gadījumā īslaicīga ārstēšana ar infliksimabu samazināja T šūnu un asinsvadu skaitu sinovijā un psoriātiski pārmainītā ādā.

Resnās zarnas biopsijas, kas ņemtas pirms un 4 nedēļas pēc infliksimaba lietošanas, histoloģiskā analizē konstatēja izteiktu nosakāmā TNF_{α} samazināšanos. Infliksimaba terapija Krona slimības pacientiem bija saistīta arī ar ievērojamu parasti paaugstinātā iekaisuma marķiera – C reaktīvā proteīna (CRP) – līmeņa pazemināšanos. Ar infliksimabu ārstētiem pacientiem minimāli tika ietekmēts kopējais leikocītu skaits perifēriskās asinīs, lai gan limfocītu, monocītu un neitrofilo leikocītu pārmaiņas atspoguļoja nobīdi normas robežu virzienā. Mononukleārās šūnas perifēriskās asinīs (PBMK – *peripheral blood mononuclear cells*) ar infliksimabu ārstētiem pacientiem uzrādīja nepavājinātu proliferatīvu atbildes reakciju uz kairinātāju, salīdzinot ar neārstētiem pacientiem. Pēc infliksimaba terapijas nenovēroja nozīmīgas citokīnu veidošanās pārmaiņas, ko radītu stimulētas PBMK. Biopsijā iegūtas zarnu gļotādas *lamina propria* mononukleāro šūnu analīze liecināja, ka infliksimaba terapijas rezultātā samazinājās TNF_{α} un interferonu γ ekspresēt spējīgo šūnu skaits. Papildu histoloģiskie pētījumi sniedza pierādījumus, ka ārstēšana ar infliksimabu samazina iekaisuma šūnu infiltrāciju bojātā zarnu apvidū un iekaisuma marķieru klātbūtni šais apvidos. Ar infliksimabu ārstēto pacientu zarnu gļotādas endoskopisko pētījumu rezultāti uzrādīja gļotādas dzīšanas pazīmes.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Reimatoīdais artrīts pieaugušajiem

Infliksimaba efektivitāte tika izvērtēta divos daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, pivotālos klīniskajos pētījumos: ATTRACT un ASPIRE. Abos pētījumos atļāva vienlaicīgi lietot stabilas folskābes, perorālo kortikosteroīdu (≤ 10 mg/dienā) un/vai nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NPL) devas.

Primārie mērķa kritēriji bija pazīmju un simptomu samazināšanās, vērtējot pēc Amerikas Reimatoloģijas koledžas kritērijiem (ACR20 pētījumā ATTRACT, laika perioda ACR-N pētījumā ASPIRE), strukturālo locītavu bojājumu novēršana, kā arī fizisko funkciju uzlabošanās. Pazīmju un simptomu samazināšanās tika noteikta kā uzlabošanās vismaz par 20% (ACR20) gan jutīgās, gan pietūkušās locītavās un 3 no 5 tālāk minētajiem kritērijiem: eksperta kopējais novērtējums (1), pacienta kopējais novērtējums (2), funkciju/darbnespējas apmērs (3), sāpju vizuāli analogā skala (4) un eritrocītu grimšanas ātrums vai C-reaktīvais proteīns (5). ACR-N izmanto tādas pašas kritērijus kā ACR20, ko aprēķina, izmantojot mazāko procentuālo uzlabošanos, vērtējot pietūkušo locītavu skaitu, jutīgo locītavu skaitu un vidējo no piecām atlikušām ACR atbildes reakcijas sastāvdaļām. Strukturālos locītavu bojājumus (erozijas un locītavas spraugas sašaurināšanās) gan rokās, gan pēdās noteica, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli kopējā *van der Heijde* modificētā Šarpa skalā (0-440). Pacienta fizisko funkciju vidējās pārmaiņas laika gaitā, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, noteica, izmantojot veselības stāvokļa novērtējuma aptauju (HAQ – *Health Assessment Questionnaire*; skala 0-3).

ATTRACT pētījumā vērtēja atbildes reakcijas pēc 30, 54 un 102 nedēļām placebo kontrolētā pētījumā 428 pacientiem ar reimatoīdo artrītu, neskatoties uz ārstēšanu ar metotreksātu. Aptuveni 50% pacientu bija 3. funkcionālās klases slimība. Pacienti saņēma placebo, infliksimabu 3 mg/kg vai 10 mg/kg 0., 2. un 6. nedēļā un tad ik pēc 4 vai 8 nedēļām. Visi pacienti saņēma stabilas metotreksāta devas (vidēji 15 mg/nedēļā) 6 mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā un turpināja lietot stabilu devu visu pētījuma laiku.

54. nedēļas rezultāti (ACR20 kopējā *van der Heijde* modificētā Šarpa skala un HAQ) parādīti 3. tabulā. Augstākā klīniskās atbildes reakcijas pakāpe (ACR50 un ACR70) tika novērota visās infliksimaba grupās 30. un 54. nedēļā, salīdzinot ar tām, kas saņēma tikai metotreksātu.

54. nedēļā visās ar infliksimabu ārstēto pacientu grupās novēroja strukturālo locītavu bojājumu (erozijas un locītavas spraugas sašaurināšanās) progresēšanas palēnināšanos (3. tabula).

54. nedēļā novērotā ietekme saglabājās līdz 102. nedēļai. Tā kā vairāki pacienti pārtrauca dalību pētījumā, atšķirību apjomu infliksimaba un metotreksāta monoterapijas grupās nav iespējams noteikt.

3. tabula
Ietekme uz ACR20, strukturāliem locītavu bojājumiem un fiziskām funkcijām 54. nedēļā, ATTRACT

	Kontrol- grupa ^a	infliksimabs ^b				Visas infliksimaba grupas ^b
		3 mg/kg ik 8 ned.	3 mg/kg ik 4 ned.	10 mg/kg ik 8 ned.	10 mg/kg ik 4 ned.	
Pacienti ar ACR20 atbildes reakciju/pārbaudītie pacienti (%) ^c	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Kopējais punktu skaits ^d (<i>van der Heijde</i> modificēta Šarpa skala)						
Pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni (vidējais ± SN ^c)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Mediāna (starpkvartīļu intervāls)	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)
Pacienti bez pasliktināšanās/pārbaudīti e pacienti (%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
HAQ pārmaiņas laikā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli ^e (pārbaudītie pacienti)	87	86	85	87	81	339
Vidējais ± SN ^c	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

a kontrolgrupa = visiem pacientiem bija aktīvs RA, neraugoties uz ārstēšanu ar nemainīgām metotreksāta devām 6 mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā. Pētījuma laikā deva netika mainīta. Vienlaicīgi bija atļauta stabila perorālu kortikosteroīdu devu (≤ 10 mg dienā) un/vai NPL lietošana, papildus lietoja folātus.

b visas infliksimaba devas lietoja kombinācijā ar metotreksātu un folātu, daži pacienti lietoja arī kortikosteroīdus un/vai NPL.

c $p < 0,001$, katrai infliksimaba grupai, salīdzinot ar kontrolgrupu.

d lielāki rādītāji liecina par lielāku locītavu bojājumu.

e HAQ = *Health Assessment Questionnaire*; lielāki rādītāji liecina par mazāku darbnespēju.

ASPIRE pētījumā vērtēja atbildes reakcijas pēc 54 nedēļām 1 004 ar metotreksātu neārstētiem pacientiem ar agrīnu (slimības ilgums ≤ 3 gadi, vidēji 0,6 gadi) aktīvu reimatoīdo artrītu (vidējais pietūkušu un jutīgu locītavu skaits attiecīgi 19 un 31). Visi pacienti saņēma metotreksātu (deva optimizēta līdz 20 mg nedēļā līdz 8. nedēļai) un vai nu placebo, vai 3 mg/kg vai 6 mg/kg infliksimaba 0., 2. un 6. nedēļā un ik pēc 8 nedēļām pēc tam. 54. nedēļas rezultāti norādīti 4. tabulā.

Pēc 54 ārstēšanas nedēļām abas infliksimaba + metotreksāta devas sniedza statistiski nozīmīgi labāku pazīmju un simptomu uzlabošanu nekā metotreksāta monoterapija, ko vērtē pēc pacientu īpatsvara, kas sasniedz ACR20, 50 un 70 atbildes reakciju.

ASPIRE pētījumā vairāk nekā 90% pacientu bija vismaz divi novērtējami rentgenizmeklējumi. Strukturālo bojājumu progresēšanas ātruma mazināšanos novēroja 30. un 54. nedēļā infliksimaba un metotreksāta kombinētās terapijas grupā, salīdzinot ar metotreksāta monoterapiju.

4. tabula
Ietekme uz ACR_n, strukturāliem locītavu bojājumiem un fiziskām funkcijām 54. nedēļā, ASPIRE

	Placebo + MTX	Infliksimabs + MTX (metotreksāts)		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinācijā
Randomizētie subjekti	282	359	363	722
ACR uzlabošanās procentuāli				
Vidējais ± SN ^a	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli kopējā <i>van der Heijde</i> -modificētā Šarpa skalā ^b				
Vidējais ± SN ^a	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediāna	0,43	0,00	0,00	0,00
Pret laiku koriģētā HAQ uzlabošanās no sākotnējā stāvokļa salīdzinājumā ar laika periodu no 30. līdz 54. nedēļai ^c				
Vidējais ± SN ^d	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a p < 0,001, katrai infliksimaba grupai, salīdzinot ar kontrolgrupu.

b lielāki rādītāji liecina par lielāku locītavu bojājumu.

c HAQ = *Health Assessment Questionnaire*; lielāki rādītāji liecina par mazāku darbnespēju.

d p = 0,030 un < 0,001 attiecīgi 3 mg/kg un 6 mg/kg terapijas grupā salīdzinājumā ar placebo + MTX.

Dati, kas atbalsta devas titrēšanu reimatoīdā artrīta gadījumā, iegūti no ATTRACT, ASPIRE un START pētījuma. START bija randomizēts, daudzcentru, dubultmaskēts, 3 grupu, paralēlu grupu drošuma pētījums. Vienā no pētījuma grupām (2. grupā, n=329) pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju tika atļauta devas titrēšana, palielinot devu par 1,5 mg/kg no 3 līdz 9 mg/kg. Vairumam šo pacientu (67%) devas titrēšana nebija nepieciešama. Klīnisku atbildes reakciju sasniedza 80% pacientu, kuriem bija nepieciešama devas titrēšana, un lielākai daļai no viņiem (64%) bija nepieciešama tikai vienreizēja devas palielināšana par 1,5 mg/kg.

Krona slimība pieaugušajiem

Indukcijas terapija vidēji smagas līdz smagas aktīvas Krona slimības gadījumā

Infliksimaba vienas devas terapijas efektivitāti vērtēja 108 pacientiem ar aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indekss (CDAI – *Crohn's Disease Activity Index*) ≥ 220 ≤ 400) randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, devas – atbildes reakcijas vērtējošā pētījumā. No šiem 108 pacientiem 27 ārstēja ar ieteikto infliksimaba devu – 5 mg/kg. Visiem pacientiem iepriekšējā tradicionālā terapija nebija pietiekami efektīva. Bija atļauta vienlaicīga stabila tradicionālās terapijas devu lietošana, un 92% pacientu turpināja saņemt šo terapiju.

Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem bija klīniska atbildes reakcija, kas izteikta kā CDAI mazināšanās par ≥ 70 punktiem no sākotnējās vērtības pēc 4 nedēļām un bez Krona slimības zāļu devu palielināšanas vai ķirurģiskas iejaukšanās. Pacientus, kuriem 4. nedēļā novēroja iedarbību, novēroja līdz 12. nedēļai. Sekundārie mērķa kritēriji bija pacientu īpatsvars klīniskās remisijas fāzē 4. nedēļā (CDAI < 150) un klīniskā atbildes reakcija laika gaitā.

4. nedēļā pēc vienreizējas devas ievadīšanas 22/27 (81%) ar infliksimabu ārstētiem pacientiem, kas saņēma 5 mg/kg devu, novēroja klīnisku atbildes reakciju, salīdzinot ar 4/25 (16%) ar placebo ārstētu pacientu (p < 0,001). 4. nedēļā 13/27 (48%) ar infliksimabu ārstētu pacientu sasniedza arī klīnisku remisiju (CDAI < 150), salīdzinot ar 1/25 (4%) ar placebo ārstētu pacientu. Atbildes reakciju novēroja 2 nedēļu laikā, maksimumu – 4. nedēļā. Pēdējā pārbaudē 12. nedēļā 13/27 (48%) ar infliksimabu ārstētu pacientu vēl arvien varēja konstatēt iedarbību.

Uzturošā terapija vidēji smagas līdz smagas aktīvas Krona slimības gadījumā pieaugušajiem
Atkārtotas infliksimaba infūzijas lietošanas efektivitāte tika pētīta 1 gada klīniskajā pētījumā (ACCENT I).

Kopumā 573 pacienti ar aktīvu, vidēji smagu vai smagu Krona slimību (CDAI ≥ 220 ≤ 400) saņēma vienu 5 mg/kg infūziju 0. nedēļā. 178 no 580 iesaistītajiem pacientiem (30,7%) bija definēta smaga slimības pakāpe (CDAI >300 un vienlaicīgi lietoti kortikosteroīdi un/vai imūnsupresanti), kas atbilst attiecīgajā indikācijā definētajai populācijai (skatīt 4.1. apakšpunktu). 2. nedēļā visi pacienti tika izvērtēti attiecībā uz klīnisko atbildes reakciju un randomizēti vienā no trijām terapijas grupām: placebo uzturošās terapijas grupā, 5 mg/kg uzturošās terapijas grupā un 10 mg/kg uzturošās terapijas grupā. Visas 3 grupas saņēma atkārtotas infūzijas 2., 6. nedēļā un ik pēc 8 nedēļām turpmāk.

No 573 randomizētajiem pacientiem 335 pacientiem (58%) novēroja klīnisko atbildes reakciju līdz 2. nedēļai. Šie pacienti tika klasificēti kā pacienti ar atbildes reakciju 2. nedēļā un tika iekļauti primārajā analīzē (skatīt 5. tabulu). Starp pacientiem, kuri tika klasificēti kā pacienti bez atbildes reakcijas 2. nedēļā, 32% (26/81) placebo uzturošās terapijas grupā un 42% (68/163) infliksimaba grupā klīnisko atbildes reakciju novēroja līdz 6. nedēļai. Vēlāk nebija atšķirības starp grupām attiecībā uz pacientu skaitu ar vēlīnu atbildes reakciju.

Viens no primārajiem mērķa kritērijiem bija pacientu ar klīnisku remisiju (CDAI <150) proporcija 30. nedēļā un laiks, kurā pacienti zaudēja atbildes reakciju uz terapiju līdz 54. nedēļai. Kortikosteroīdu devas pakāpeniska samazināšana bija atļauta pēc 6. nedēļas.

5. tabula
Ietekme uz klīnisko atbildes reakciju un remisijas biežumu, dati no ACCENT I (pacienti, kuriem bija atbildes reakcija 2. nedēļā)

	ACCENT I (pacienti, kuriem bija atbildes reakcija 2. nedēļā)		
	Placebo Balstterapija (n=110)	Infliksimabs Balstterapija 5 mg/kg (n=113) (p vērtība)	Infliksimabs Balstterapija 10 mg/kg (n=112) (p vērtība)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijas zaudēšanai līdz 54. nedēļai	19 nedēļas	38 nedēļas (0,002)	>54 nedēļas ($<0,001$)
30. nedēļa			
Klīniskā atbildes reakcija ^a	27,3	51,3 ($<0,001$)	59,1 ($<0,001$)
Klīniskā remisija	20,9	38,9 (0,003)	45,5 ($<0,001$)
Remisija bez steroīdu lietošanas	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
54. nedēļa			
Klīniskā atbildes reakcija ^a	15,5	38,1 ($<0,001$)	47,7 ($<0,001$)
Klīniskā remisija	13,6	28,3 (0,007)	38,4 ($<0,001$)
Ilgstoša remisija bez steroīdu lietošanas ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a CDAI samazināšanās $\geq 25\%$ un ≥ 70 punktiem.

b CDAI <150 30. un 54. nedēļā un nav saņēmi kortikosteroīdi 3 mēnešus pirms 54. nedēļas pacientiem, kuri sākotnēji saņēma kortikosteroīdus.

Sākot ar 14. nedēļu, pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz ārstēšanu, bet kuriem vēlāk klīniskais ieguvums zuda, bija atļauts paaugstināt infliksimaba devu par 5 mg/kg no sākotnēji randomizētās devas. Astoņdesmit deviņi procenti (50/56) pacientu no tiem, kuri pēc 14. nedēļas zaudēja klīnisko atbildes reakciju, saņemot infliksimaba 5 mg/kg uzturošo terapiju, atguva atbildes reakciju, saņemot infliksimabu 10 mg/kg devā.

Infliksimaba uzturošās terapijas grupā, salīdzinot ar placebo uzturošās terapijas grupu, 30. un 54. nedēļā novēroja dzīves kvalitātes uzlabošanos, ar slimību saistītu hospitalizāciju biežuma un kortikosteroīdu lietošanas samazināšanos.

Infliksimabs ar vai bez AZA tika vērtēts randomizētā, dubultklā, aktīvā salīdzinājuma pētījumā (SONIC) 508 pieaugušiem pacientiem, kuriem bija vidēji smaga vai smaga Krona slimība (CDAI $\geq 220 \leq 450$), kuri nebija iepriekš ārstēti ar bioloģiskām zālēm un imūnsupresantiem un kuriem bija vidējais slimības ilgums 2,3 gadi. Sākmā 27,4% pacientu saņēma sistēmiskos kortikosteroīdus, 14,2% pacientu saņēma budezonīdu un 54,3% pacientu saņēma 5-ASA savienojumus. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu AZA monoterapiju, infliksimaba monoterapiju vai infliksimaba + AZA kombinēto terapiju. Infliksimabu ievadīja 5 mg/kg 0., 2. un 6. nedēļā un pēc tam ik pēc 8 nedēļām. AZA tika dots 2,5 mg/kg dienā.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija klīniska remisija 26. nedēļā bez kortikosteroīdu lietošanas, kas tika definēta kā pacienti ar klīnisku remisiju (CDAI < 150), kas vismaz 3 nedēļas nebija lietojuši iekšķīgi sistēmiskos kortikosteroīdus (prednizonu vai līdzīgus) vai budezonīdu devā > 6 mg/dienā. Rezultāti norādīti 6. tabulā. Pacientu īpatsvars ar gļotādas atveseļošanos 26. nedēļā bija ievērojami lielāks infliksimaba + AZA kombinācijas grupā (43,9%, $p < 0,001$) un infliksimaba monoterapijas grupās (30,1%, $p = 0,023$), salīdzinot ar AZA monoterapijas grupu (16,5%)

6. tabula
Pacientu īpatsvars, kuri sasniedza klīnisku remisiju 26. nedēļā bez kortikosteroīdu lietošanas, SONIC

	AZA monoterapija	Infliksimaba monoterapija	Infliksimabs + AZA kombinētā terapija
26. nedēļa			
Visi randomizētie pacienti	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) ($p=0,006$)*	56,8% (96/169) ($p<0,001$)*

* p vērtība katrai ar infliksimabu ārstētai grupai, salīdzinot ar AZA monoterapiju.

Līdzīgas tendences klīniskas remisijas sasniegšanā bez kortikosteroīdu lietošanas novēroja 50. nedēļā. Turklāt, lietojot infliksimabu, novēroja dzīves kvalitātes uzlabošanos, nosakot pēc IBDQ.

Indukcijas terapija fistulas veidojošas, aktīvas Krona slimības gadījumā

Lietošanas efektivitāti vērtēja randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 94 pacientiem ar fistulas veidojošu Krona slimību, kuriem fistulas bija vismaz 3 mēnešus. Trīsdesmit vienu no šiem pacientiem ārstēja ar 5 mg/kg infliksimaba. Aptuveni 93% pacientu iepriekš bija saņēmuši antibiotiku vai imūnsupresīvu terapiju.

Vienlaicīga stabila tradicionālās terapijas devu lietošana bija atļauta, un 83% pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šīm terapijām. Pacienti saņēma trīs devas vai nu placebo, vai infliksimaba 0., 2. un 6. nedēļā. Pacientus novēroja 26 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem bija klīniska atbildes reakcija, kas izteikta kā sākotnējo fistulu, kas drenējas, viegli uzspiežot, skaita samazināšanās $\geq 50\%$ vismaz divās vizītēs pēc kārtas (ar 4 nedēļu starplaiku), bez lietoto zāļu devu palielināšanas vai ķirurģiskas iejaukšanās sakarā ar Krona slimību.

Sešdesmit astoņi procenti (21/31) ar infliksimabu ārstētu pacientu, kas saņēma 5 mg/kg devu shēmu, bija klīniska atbildes reakcija, salīdzinot ar 26% (8/31) ar placebo ārstētu pacientu ($p = 0,002$). Laika mediāna līdz atbildes reakcijai ar infliksimabu ārstēto pacientu grupā bija 2 nedēļas. Atbildes reakcijas ilguma mediāna bija 12 nedēļas. Turklāt 55% ar infliksimabu ārstētu pacientu slēdzās visas fistulas, salīdzinot ar 13% ar placebo ārstētu pacientu ($p = 0,001$).

Uzturošā terapija fistulas veidojošas, aktīvas Krona slimības gadījumā

Pacientiem ar fistulu veidojošu Krona slimību atkārtotas infliksimaba infūzijas efektivitāti pētīja 1 gadu ilgā klīniskajā pētījumā (ACCENT II). Pavisam kopā 306 pacienti saņēma 3 devas 5 mg/kg infliksimaba 0., 2. un 6. nedēļā. Sākotnēji 87% pacientu bija starpenes fistula, 14% - vēdera sienas fistula un 9% - rektovagināla fistula. CDAI novērtējuma punktu mediāna bija 180. 14. nedēļā 282 pacientiem novērtēja klīnisko atbildes reakciju un viņus randomizēja placebo vai 5 mg/kg infliksimaba lietošanai ik pēc 8 nedēļām līdz 46. nedēļai.

Pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija 14. nedēļā (195/282), analizēja primāro mērķa kritēriju, kas bija laiks no randomizācijas līdz klīniskās atbildes reakcijas zaudēšanai (skatīt 7. tabulu). Kortikosteroīdu devas pakāpeniska samazināšana bija atļauta pēc 6. nedēļas.

7. tabula
Ietekme uz klīnisko atbildes reakciju, dati no ACCENT II (pacienti, kuriem bija atbildes reakcija 14. nedēļā)

	ACCENT II (pacienti, kuriem bija atbildes reakcija 14. nedēļā)		
	Placebo uzturošā terapija (n=99)	Infliksimabs uzturošā terapija (5 mg/kg) (n=96)	p-vērtība
Laika mediāna līdz atbildes reakcijas zaudēšanai līdz 54. nedēļai	14 nedēļas	>40 nedēļas	<0,001
54. nedēļa			
Klīniskā atbildes reakcija attiecībā uz fistulu (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Pilnīga klīniskā atbildes reakcija attiecībā uz fistulu (%) ^b	19,4	36,3	0,009

a Drenējošos fistulu skaita samazināšanās par $\geq 50\%$, salīdzinot ar sākotnējo skaitu ≥ 4 nedēļu laikā.

b Nav nevienas drenējošas fistulas.

Sākot ar 22. nedēļu, pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz ārstēšanu, bet kas vēlāk to zaudēja, atļāva pāriet uz atkārtotu aktīvu ārstēšanu ik pēc 8 nedēļām, lietojot par 5 mg/kg infliksimaba lielāku devu par sākotnēji randomizēto. No pacientiem infliksimaba 5 mg/kg grupā, kuriem terapiju nomainīja fistulas atbildes reakcijas zuduma dēļ pēc 22. nedēļas, 57% (12/21) reaģēja uz atkārtotu ārstēšanu ar infliksimabu 10 mg/kg ik pēc 8 nedēļām.

Līdz 54. nedēļai nebija nozīmīgas atšķirības placebo grupas un infliksimaba grupas pacientiem attiecībā uz visu fistulu ilgstošu noslēgšanos, tādiem simptomiem kā proktalģija, abscesi un urīnceļu infekcija, vai arī ārstēšanas laikā jaunatklātām fistulām.

Balstterapija ar infliksimabu ik pēc 8 nedēļām nozīmīgi samazināja ar slimību saistīto hospitalizāciju un operāciju skaitu, salīdzinot ar placebo. Turklāt tika novērota kortikosteroīdu lietošanas samazināšanās un dzīves kvalitātes uzlabošanās.

Čūlainais kolīts pieaugušajiem

Infliksimaba drošums un efektivitāte tika novērtēta divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo-kontrolētos klīniskajos pētījumos (ACT 1 un ACT 2), kuros piedalījās pieauguši pacienti ar vidēji smagu līdz smagu, aktīvu čūlaino kolītu (Meijo indekss 6 līdz 12; endoskopijas apakšrezultāts ≥ 2), kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo ārstēšanu [perorālu kortikosteroīdu lietošanu, aminosalicilātiem un/vai imūnmodulatoriem (6-MP, AZA)]. Vienlaikus bija atļauts lietot perorālos aminosalicilātus, kortikosteroīdus un/vai imūnmodulatorus stabilās devās. Abos pētījumos pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu placebo, infliksimabu 5 mg/kg, vai infliksimabu

10 mg/kg 0., 2., 6., 14. un 22. nedēļā, un – ACT 1 30., 38. un 46. nedēļā. Pēc 8. nedēļas bija atļauts samazināt kortikosteroīdu lietošanu.

8. tabula
Ietekme uz klīnisko atbildes reakciju, klīnisko remisiju un gļotādas atveseļošanos 8. un 30. nedēļā.

Kombinētās terapijas dati no ACT1 un ACT2.

	Infliksīmabs			
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Kombinētā terapija
Randomizētie indivīdi	244	242	242	484
Procentuālais indivīdu daudzums, kam novērojama klīniska atbildes reakcija un ilgstoša klīniska atbildes reakcija				
Klīniskā atbildes reakcija 8. nedēļā ^a	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Klīniskā atbildes reakcija 30. nedēļā ^a	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Ilgstoša atbildes reakcija (klīniskā atbildes reakcija gan 8. nedēļā, gan 30. nedēļā) ^a	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Procentuālais indivīdu daudzums, kam novērojama klīniska remisija un ilgstoša remisija				
Klīniskā remisija 8. nedēļā ^a	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Klīniskā remisija 30. nedēļā ^a	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Ilgstoša remisija (remisija gan 8. nedēļā, gan 30. nedēļā) ^a	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Procentuālais indivīdu daudzums ar gļotādas atveseļošanos				
Gļotādas atveseļošanās 8. nedēļā ^a	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Gļotādas atveseļošanās 30. nedēļā ^a	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

a p < 0,001, katrai infliksīmaba terapijas grupai pret placebo.

Infliksīmaba efektivitāte līdz 54. nedēļai tika novērtēta ACT 1 pētījumā.

Pēc 54 nedēļām klīniskā atbildes reakcija bija vērojama 44,9% pacientu kombinētajā infliksīmaba terapijas grupā, turpretī placebo grupā klīniskā atbildes reakcija bija vērojama tikai 19,8% pacientu (p < 0,001). Klīniskā remisija un gļotādas atveseļošanās 54 nedēļā bija vērojama lielākai daļai pacientu kombinētajā infliksīmaba terapijas grupā, salīdzinot ar placebo grupu (attiecīgi 34,6%, salīdzinot ar 16,5%, p < 0,001, un 46,1%, salīdzinot ar 18,2%, p < 0,001). Ilgstoša atbildes reakcija un ilgstoša remisija 54 nedēļā lielākai daļai pacientu bija kombinētajā infliksīmaba terapijas grupā, salīdzinot ar placebo grupu (attiecīgi 37,9%, salīdzinot ar 14,0%, p < 0,001; un 20,2%, salīdzinot ar 6,6%, p < 0,001).

Lielāka daļa pacientu kombinētajā infliksīmaba terapijas grupā varēja pārtraukt lietot kortikosteroīdus, saglabājot klīnisku remisiju, salīdzinot ar placebo grupu, gan 30. nedēļā (22,3%, salīdzinot ar 7,2%, p ≤ 0,001, apvienotie ACT 1 un ACT 2 dati), gan 54. nedēļā (21,0%, salīdzinot ar 8,9%, p = 0,022, ACT 1 dati).

ACT 1 un ACT 2 pētījumu un to pagarinājumu apvienoto datu analīze, kas veikta no sākotnējā stāvokļa līdz 54. nedēļai, uzrādīja ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizāciju un ķirurģisko procedūru samazināšanos, lietojot infliksīmabu. Ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizācijas gadījumu skaits bija būtiski mazāks ārstēšanas grupās, kurās lietoja 5 un 10 mg/kg infliksīmaba, nekā placebo grupā (vidējais hospitalizāciju skaits uz 100 pacientgadiem: 21 un 19, salīdzinot ar 40 placebo grupā; attiecīgi p = 0,019 un p = 0,007). Ar čūlaino kolītu saistīto ķirurģisko procedūru skaits arī bija mazāks ārstēšanās grupās, kurās lietoja 5 un 10 mg/kg infliksīmaba, nekā placebo grupā (vidējais ķirurģisku procedūru skaits uz 100 pacientgadiem: 22 un 19, salīdzinot ar 34; attiecīgi p = 0,145 un p = 0,022).

Ziņas pa pacientu īpatsvaru, kuriem tika veikta kolektomija jebkurā laikā 54 nedēļu periodā pēc pētāmo zāļu pirmās infūzijas, tika iegūtas un apkopotas no ACT 1 un ACT 2 pētījumiem un to pagarinājumiem. Grupā, kura lietoja 5 mg/kg infliksimaba (28/242 vai 11,6% [N.S.]), un grupā, kura lietoja 10 mg/kg infliksimaba (18/242 vai 7,4% [p=0,011]), kolektomija tika veikta mazākam skaitam pacientu nekā placebo grupā (36/244; 14,8%).

Kolektomijas sastopamības samazināšanos pārbaudīja arī citā randomizētā, dubultmaskētā pētījumā (C0168Y06) hospitalizētiem pacientiem (n=45) ar vidēji smagu vai smagu, aktīvu čūlaino kolītu, kad netika novērota atbildreakcija pēc i.v. kortikosteroīdu lietošanas, un kura gadījumā tādēļ bija lielāks kolektomijas risks. Būtiski mazāk kolektomijas gadījumu bija 3 infūzijas pētījuma mēnešos pacientiem, kuri saņēma vienu 5 mg/kg infliksimaba devu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (29,2%, salīdzinot ar 66,7% attiecīgi p=0,017).

ACT 1 un ACT 2 pētījumos infliksimabs uzlaboja dzīves kvalitāti, ko apstiprināja statistiski nozīmīga slimībai specifiska raksturlieluma – IBDQ, uzlabošanās un vērtējuma uzlabošanās vispārējā 36 punktu īsajā SF-36 anketā.

Ankilozējošais spondilīts pieaugušajiem

Infliksimaba efektivitāti un lietošanas drošumu vērtēja divos daudzcentru, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos, iesaistot pacientus ar aktīvu ankilozējošu spondilītu, kura smaguma pakāpe pēc *Bath* ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indeksa (BASDAI) ir ≥ 4 un muguras sāpēm, kuru smaguma pakāpe pēc 10 punktu skalas ir ≥ 4 .

Pirmajā pētījumā (P01522), kurā bija 3 mēnešus ilga dubultmaskētā fāze, 70 pacienti 0., 2. un 6. nedēļā saņēma vai nu infliksimabu (5 mg/kg), vai placebo (katrā grupā bija 35 pacienti). 12. nedēļā placebo grupas pacienti pārgāja uz infliksimaba lietošanu 5 mg/kg ik pēc 6 nedēļām līdz pētījuma 54. nedēļai. Pēc pētījuma pirmā gada beigām 53 pacienti līdz 102. nedēļai turpināja savu dalību pētījuma nemaskētajā pagarinājuma fāzē.

Otrajā klīniskajā pētījumā (ASSERT) 279 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu placebo (1. grupa, n = 78), vai 5 mg/kg infliksimaba (2. grupa, n = 201), ko ievadīja 0., 2., un 6. nedēļā, kā arī ik pēc 6 nedēļām līdz pētījuma 24. nedēļai. Pēc tam visi pētījuma dalībnieki ik pēc 6 nedēļām līdz pētījuma 96. nedēļai turpināja saņemt infliksimabu. 1. grupa saņēma 5 mg/kg infliksimaba. 2. grupā pacienti, kuru vērtējums pēc BASDAI bija vismaz ≥ 3 divos apmeklējumos pēc kārtas, sākot ar infūziju 36. nedēļā un pēc tam līdz pētījuma 96. nedēļai saņēma 7,5 mg/kg infliksimaba ik pēc 6 nedēļām.

ASSERT pētījumā simptomu un pazīmju uzlabošanos novēroja jau 2. nedēļā. 24. nedēļā placebo grupā pacientu skaits, kas sasniedza ASAS 20 atbildes reakciju, bija 15 no 78 (19%), bet grupā, kas saņēma 5 mg/kg infliksimaba, tas bija 123 no 201 (61%) (p <0,001). 2. grupā bija 95 pētījuma dalībnieki, kuri turpināja saņemt 5 mg/kg ik pēc 6 nedēļām. 102. nedēļā terapiju ar infliksimabu joprojām saņēma 80 pētījuma dalībnieki, no kuriem 71 (89%) sasniedza ASAS 20 atbildes reakciju.

Arī P01522 pētījumā simptomu un pazīmju uzlabošanos novēroja jau 2. nedēļā. 12. nedēļā placebo grupā pacientu skaits, kas sasniedza BASDAI 50 atbildes reakciju, bija 3 no 35 (9%), bet grupā, kas saņēma 5 mg/kg lielas devas, tas bija 20 no 35 (57%) (p <0,01). 53 pētījuma dalībnieki ik pēc 6 nedēļām turpināja saņemt 5 mg/kg lielas devas. 102. nedēļā terapiju ar infliksimabu joprojām saņēma 49 pētījuma dalībnieki, no kuriem 30 (61%) sasniedza BASDAI 50 atbildes reakciju.

Abos pētījumos ievērojami uzlabojās pacientu fiziskās funkcijas un dzīves kvalitāte, kas tika noteikta pēc BASFI, kā arī pēc SF-36 fizisko parametru vērtējuma.

Psoriātisks artrīts pieaugušajiem

Efektivitāti un drošumu novērtēja divos daudzcentru, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar aktīvu psoriātisku artrītu.

Pirmajā klīniskajā pētījumā (IMPACT) infliksimaba efektivitāti un drošību pētīja 104 pacientiem ar aktīvu poliartikulāru psoriātisku artrītu. 16 nedēļu laikā dubultmaskētā pētījuma fāzē pacienti saņēma

vai nu 5 mg/kg infliksimaba, vai placebo 0., 2., 6. un 14. nedēļā (katrā grupā bija 52 pacienti). Sākot ar 16. nedēļu, placebo pacientiem uzsāka infliksimaba terapiju un visi pacienti pēc tam saņēma 5 mg/kg infliksimaba katru 8. nedēļu līdz 46. nedēļai. Pēc pirmā pētījuma gada 78 pacienti turpināja dalību atklātā pagarinājumā līdz 98. nedēļai.

Otrajā klīniskajā pētījumā (IMPACT 2) infliksimaba efektivitāti un drošību pētīja 200 pacientiem ar aktīvu psoriātisku artrītu (≥ 5 pietūkušas locītavas un ≥ 5 jutīgas locītavas). 46% pacientu turpināja lietot stabilu metotreksāta devu (≤ 25 mg nedēļā). 24 nedēļas ilgajā dubultmaskētajā fāzē pacienti saņēma 5 mg/kg infliksimaba vai placebo 0., 2., 6., 14. un 22. nedēļā (100 pacienti katrā grupā). 16. nedēļā 47 ar placebo ārstētie pacienti ar uzlabošanos $< 10\%$, salīdzinot ar sākumstāvokli, gan pietūkušo, gan jutīgo locītavu ziņā pārgāja uz infliksimaba indukcijas terapiju (agrīna maiņa). 24. nedēļā visi ar placebo ārstētie pacienti pārgāja uz infliksimaba indukcijas terapiju. Zāles visi pacienti turpināja lietot līdz 46. nedēļai.

Galvenie IMPACT un IMPACT 2 efektivitātes rezultāti ir parādīti 9. tabulā.

9. tabula
Ietekme uz ACR un PASI IMPACT un IMPACT 2 pētījumā

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (16. nedēļa)	Infliksimab s (16. nedēļa)	Infliksimab s (98. nedēļa)	Placebo (24. nedēļa)	Infliksimab s (24. nedēļa)	Infliksimab s (54. nedēļa)
Randomizēto pacientu skaits	52	52	N/P ^a	100	100	100
ACR atbildes reakcija (% pacientu)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 atbildes reakcija*	5(10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR 50 atbildes reakcija*	0(0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
ACR 70 atbildes reakcija*	0(0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI atbildes reakcija (% pacientu) ^b						
N				87	83	82
PASI 75 atbildes reakcija**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

* ITT-analizē pacienti, par kuriem nebija datu, tika iekļauti kā pacienti bez atbildes reakcijas.

a 98. nedēļas IMPACT pētījuma dati ietver gan pacientus, kas pārgājuši no placebo lietošanas, gan infliksimaba lietotājus, kas iesaistījās atklātā pētījuma pagarinājumā.

b Ņemot vērā pacientus ar PASI $\geq 2,5$ sākotnējā stāvoklī IMPACT pētījumā un pacientus ar $\geq 3\%$ BSA psoriātisku ādas bojājumu sākotnējā stāvoklī IMPACT 2 pētījumā.

** PASI 75 atbildes reakcija IMPACT nav ietverta mazā N dēļ; $p < 0,001$ infliksimabam salīdzinājumā ar placebo 24. nedēļā IMPACT 2 pētījumā.

IMPACT un IMPACT 2 pētījumos klīnisko atbildes reakciju novēroja jau 2. nedēļā un tā saglabājās attiecīgi līdz 98. un 54. nedēļai. Efektivitāte pierādīta gan lietojot vienlaikus ar metotreksātu, gan atsevišķi. Novēroja, ka ar infliksimabu ārstētiem pacientiem samazinājās psoriātiskā artrīta raksturīgākie perifērās aktivitātes rādītāji (tādi kā pietūkušas locītavas, sāpīgo/jutīgo locītavu skaits, daktilīts un entezopātijas pazīmes).

Rentgenoloģiskās izmaiņas izvērtēja IMPACT 2. Tika veiktas plaukstu un pēdu rentgenogrammas, uzsākot dalību pētījumā, 24. un 54. nedēļā. Infliksimaba lietošana samazināja perifēro locītavu bojājumu progresēšanas rādītāju, salīdzinot ar placebo terapiju, nosakot mērķa kritēriju 24. nedēļā, kas tika noteikts kā kopējā modificētā vdH-S novērtējuma punktu skaita izmaiņas, salīdzinot ar tā sākotnējo vērtību (vidējais \pm SN novērtējuma punktu skaits bija $0,82 \pm 2,62$ placebo grupā, salīdzinot ar $-0,70 \pm 2,53$ infliksimaba grupā, $p < 0,001$). Infliksimaba grupā vidējā kopējā modificētā vdH-S novērtējuma punktu skaita izmaiņa saglabājās zem 0 54. nedēļā.

Ar infliksimabu ārstētiem pacientiem novēroja arī nozīmīgu fizisko funkciju uzlabošanos, vērtējot pēc HAQ. Nozīmīgu ar veselību saistītu dzīves kvalitātes uzlabošanos konstatēja arī, nosakot pēc SF-36 fiziskās un psihiskās komponentes kopējā novērtējuma punktu skaita IMPACT 2 pētījumā.

Psoriāze pieaugušajiem

Infliksimaba efektivitāti novērtēja divos daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos pētījumos: SPIRIT un EXPRESS. Pacientiem abos pētījumos bija *psoriasis vulgaris* (ķermeņa virsmas laukums [Body Surface Area, BSA] $\geq 10\%$ un psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indeksa [Psoriasis Area and Severity Index, PASI] vērtējums ≥ 12). Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija pacientu procentuālais daudzums, kuriem panāca PASI uzlabošanos par $\geq 75\%$ 10. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

SPIRIT pētījumā vērtēja infliksimaba indukcijas terapijas efektivitāti 249 pacientiem ar *psoriasis vulgaris*, kas iepriekš bija saņēmuši PUVA vai sistēmisku terapiju. Pacienti saņēma vai nu 3, vai 5 mg/kg infliksimaba, vai arī placebo infūzijas 0., 2. un 6. nedēļā. Pacienti ar PGA novērtējuma punktu skaitu ≥ 3 bija piemēroti tā paša ārstēšanas līdzekļa papildus infūzijai 26. nedēļā. SPIRIT pētījumā pacientu īpatsvars, kas sasniedza PASI 75 10. nedēļā, bija 71,7% 3 mg/kg infliksimaba grupā, 87,9% 5 mg/kg infliksimaba grupā un 5,9% placebo grupā ($p < 0,001$). 26. nedēļā (20 nedēļas pēc pēdējās indukcijas devas), 30% pacientu 5 mg/kg grupā un 13,8% pacientu 3 mg/kg grupā novēroja PASI 75 atbildes reakciju. Laikā no 6. līdz 26. nedēļai psoriāzes simptomi pakāpeniski atjaunojās ar laika mediānu līdz slimības recidīvam > 20 nedēļas. Rikošeta efektu nenovēroja. EXPRESS pētījumā vērtēja infliksimaba indukcijas terapijas un uzturošās terapijas efektivitāti 378 pacientiem ar *psoriasis vulgaris*. Pacienti saņēma 5 mg/kg infliksimaba vai placebo infūzijas 0., 2. un 6. nedēļā, pēc tam uzturošo terapiju ik pēc 8 nedēļām līdz 22. nedēļai placebo grupā un līdz 46. nedēļai infliksimaba grupā. 24. nedēļā placebo grupa pārgāja uz infliksimaba indukcijas terapiju (5 mg/kg), pēc tam uz infliksimaba uzturošo terapiju (5 mg/kg). Nagu psoriāzi novērtēja, izmantojot Nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)). Iepriekšēju terapiju ar PUVA, metotreksātu, ciklosporīnu vai acitretīnu bija saņēmuši 71,4% pacientu, kaut gan viņiem noteikti nebija jābūt rezistentiem pret terapiju. Galvenie rezultāti ir norādīti 10. tabulā. Ar infliksimabu ārstētiem pacientiem nozīmīgas PASI 50 atbildes reakcijas novēroja jau 1. vizītē (2. nedēļā) un PASI 75 atbildes reakciju – 2. vizītē (6. nedēļā). Pacientu apakšgrupai, kas iepriekš bija pakļauti sistēmiskai terapijai, iedarbība bija līdzīga kā vispārējā pētījuma populācijā.

10. tabula

PASI atbildes reakcijas, PGA atbildes reakcijas un pacientu skaits procentos, kuriem visi nagi tika izārstēti 10., 24. un 50. nedēļā. EXPRESS

	Placebo → infliksimabs	
	5 mg/kg (24. nedēļā)	Infliksimabs 5 mg/kg
10. nedēļa		
n	77	301
$\geq 90\%$ uzlabošanās	1 (1,3%)	172 (57,1%) ^a
$\geq 75\%$ uzlabošanās	2 (2,6%)	242 (80,4%) ^a
$\geq 50\%$ uzlabošanās	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA nav (0) vai minimāla (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) ^{ab}
PGA nav (0), minimāla (1) vai neliela (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) ^{ab}
24. nedēļa		

	Placebo → infliksimabs 5 mg/kg (24. nedēļā)	Infliksimabs 5 mg/kg
n	77	276
≥90% uzlabošanās	1 (1,3%)	161 (58,3%) ^a
≥75% uzlabošanās	3 (3,9%)	227 (82,2%) ^a
≥50% uzlabošanās	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA nav (0) vai minimāla (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) ^a
PGA nav (0), minimāla (1) vai neliela (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) ^a
50. nedēļa		
n	68	281
≥90% uzlabošanās	34 (50,0%)	127 (45,2%)
≥75% uzlabošanās	52 (76,5%)	170 (60,5%)
≥50% uzlabošanās	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA nav (0) vai minimāla (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA nav (0), minimāla (1) vai neliela (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Visi nagi pilnībā atjaunoti^c		
10. nedēļa	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
24. nedēļa	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) ^a
50. nedēļa	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

a p <0,001, katrai infliksimaba terapijas grupai, salīdzinot ar kontroles grupu.

b n = 292

c Analīzes tika veiktas subjektiem ar nagu psoriāzi sākotnējā stāvoklī (81,8% subjektu). Vidējais sākotnējā stāvokļa rādītāju NAPSI novērtējuma punktu skaits bija 4,6 infliksimaba un 4,3 placebo grupai.

Nozīmīgu uzlabojumu salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli novēroja DLQI (p <0,001), kā arī fiziskajos un psihiskajos rādītājos SF-36 (p <0,001 katra rādītāja salīdzinājumam).

Pediatriskā populācija

Krona slimība bērniem (vecumā no 6 līdz 17 gadiem)

REACH pētījumā 112 pacientiem (no 6 līdz 17 gadu vecumam, vidējais vecums 13,0 gadi) ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību (vidējais pediatriskais CDAI bija 40) un nepietiekamu atbildes reakciju uz tradicionālo terapiju 0., 2. un 6.nedēļā ievadīja infliksimabu 5 mg/kg. Visiem pacientiem bija jālieto stabila 6-MP, AZA vai MTX deva (35% pacientu sākotnējā stāvoklī lietoja arī kortikosteroīdus). Pacientus, kuriem 10. nedēļā pēc pētnieka vērtējuma bija klīniskā atbildes reakcija, randomizēja un saņēma kā uzturošo terapiju 5 mg/kg infliksimaba ik pēc 8 nedēļām vai ik pēc 12 nedēļām. Ja uzturošās terapijas laikā atbildes reakcijas uz terapiju vairs nebija, bija pieļaujama pāreja uz lielākas devas lietošanu (10 mg/kg) un/vai īsāku starplaiku starp devām (ik pēc 8 nedēļām). Trīsdesmit diviem (32) vērtējamiem pediatriskiem pacientiem terapija tika mainīta (9 dalībniekiem uzturošās terapijas grupā, kur zāles ievadīja ik pēc 8 nedēļām, un 23 dalībniekiem uzturošās terapijas grupā, kur zāles ievadīja ik pēc 12 nedēļām). Pēc terapijas maiņas divdesmit četriem pacientiem (75,0%) atjaunojās klīniskā atbildes reakcija uz terapiju.

Klīniskā atbildes reakcija 10. nedēļā bija 88,4% (99/112) pētījuma dalībnieku. To pētījuma dalībnieku procentuālais īpatsvars, kuriem 10. nedēļā bija panākta klīniska remisija, bija 58,9% (66/112).

Pētījuma 30. nedēļā to pētījuma dalībnieku procentuālais īpatsvars, kuriem bija klīniska remisija, bija lielāks ik pēc 8 nedēļām lietojamās uzturošās terapijas grupā (59,6%, 31/52) nekā ik pēc 12 nedēļām lietojamās uzturošās terapijas grupā (35,3%, 18/51; p=0,013). Pētījuma 54. nedēļā ik pēc 8 nedēļām un ik pēc 12 nedēļām lietojamās uzturošās terapijas grupās šis rādītājs bija attiecīgi 55,8% (29/52) un 23,5% (12/51) (p<0,001).

Datus par fistulām ieguva no PCDAI novērtējuma skalas. No 22 pētījuma dalībniekiem, kuriem sākotnējā stāvoklī bija fistulas, apvienotajā ik pēc 8 nedēļām un ik pēc 12 nedēļām lietojamās uzturošās terapijas grupā pētījuma 10., 30 un 54. nedēļā pilnīga fistulu atbildes reakcija bija panākta attiecīgi 63,6% (14/22), 59,1% (13/22) un 68,2% (15/22) pacientu.

Bez tam, salīdzinot ar pētījuma sākumu, tika novērota statistiski un klīniski nozīmīga dzīves kvalitātes uzlabošanās, auguma palielināšanās, kā arī nozīmīga kortikosteroīdu lietošanas samazināšanās.

Čūlainais kolīts bērniem (6 līdz 17 gadu vecumā)

Infliksīmaba drošums un efektivitāti novērtēja daudzcentru, randomizētā, atklātā, paralēlu grupu klīniskajā pētījumā (C0168T72) 60 bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem (vidējais vecums 14,5 gadi) ar vidēji smagu un smagu aktīvu čūlaino kolītu (Meijo novērtējuma punktu skaits 6 -12; endoskopijas apakšgrupas novērtējuma punktu skaits ≥ 2), kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo ārstēšanu. Sākotnējā stāvoklī 53% pacientu terapijā saņēma imūnmodulatorus (6-MP, AZA un/vai MTX) un 62% pacientu saņēma kortikosteroīdus. Pēc 0. nedēļas bija atļauts pārtraukt imūnmodulatoru lietošanu un samazināt kortikosteroīdu devu.

Visi pacienti saņēma indukcijas terapiju ar infliksīmu 5 mg/kg 0., 2., un 6. nedēļā. Pacienti, kuriem nebija atbildes reakcijas uz infliksīma lietošanu 8. nedēļā (n=15), turpmāk nesaņēma zāles un tika iekļauti drošums novērošanā. 8. nedēļā 45 pacienti tika randomizēti un kā uzturošās terapijas shēmu saņēma infliksīmu 5 mg/kg vai nu reizi 8 nedēļās, vai reizi 12 nedēļās.

Pacientu ar klīnisku atbildes reakciju 8. nedēļā īpatsvars bija 73,3% (44/60). Klīniskā atbildes reakcija 8. nedēļā bija līdzīga pacientiem ar vienlaicīgu imūnmodulatoru lietošanu sākotnējā stāvoklī vai bez tās. Klīniskā remisija 8. nedēļā bija 33,3% (17/51) pacientu, novērtējot pēc bērnu čūlainā kolīta aktivitātes indeksa (PUCAI – *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*).

54. nedēļā pacientu ar klīnisku remisiju īpatsvars, novērtējot pēc PUCAI novērtējuma punktu skaita, bija 38% (8/21) grupā, kas saņēma uzturošās terapijas infūziju reizi 8 nedēļās, un 18% (4/22) grupā, kas saņēma uzturošās terapijas infūziju reizi 12 nedēļās. Attiecībā uz pacientiem, kuri sākotnējā stāvoklī saņēma kortikosteroīdus, pacientu ar remisiju, kuri nesaņēma kortikosteroīdus 54. nedēļā un kuri saņēma infūziju reizi 8 nedēļās balstterapijas grupā, īpatsvars bija 38,5% (5/13) un 0% (0/13) grupā, kas saņēma uzturošās terapijas infūziju reizi 12 nedēļās.

Šajā pētījumā 12 -17 gadu vecuma grupā bija vairāk pacientu nekā 6 -11 gadu vecuma grupā (45/60, salīdzinot ar 15/60). Lai gan pacientu skaits katrā apakšgrupā ir pārāk mazs, lai izdarītu jebkādas galīgos secinājumus par vecuma ietekmi, jaunākajā pacientu grupā bija vairāk pacientu, kuriem tika palielināta deva vai pārtraukta terapija sakarā ar nepietiekošu efektivitāti.

Citas pediatrikās indikācijas

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur infliksīmu, visās pediatrikās populācijas apakšgrupās reimatoīdā artrīta, juvenīlā idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, psoriāzes un Krona slimības indikācijām (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Vienreizējas 1, 3, 5, 10 vai 20 mg/kg infliksīmaba intravenozas infūzijas izraisīja devai proporcionālu maksimālās koncentrācijas serumā (C_{max}) un laukuma zem koncentrācijas un laika līknes (AUC) palielināšanos. Izkļiedes tilpums līdzsvara koncentrācijā (vid. V_d 3,0 – 4,1 litri) nebija atkarīgs no ievadītās devas un norādīja, ka infliksīms galvenokārt izplatās vaskulārā daļā. Farmakokinētikas atkarību no laika nenovēroja. Infliksīmaba eliminācijas ceļi nav noskaidroti. Urīnā netika atrasts neizmainīts infliksīms. Reimatoīdā artrīta pacientiem nenovēroja būtisku vecuma vai svara ietekmi uz klīrensu vai izkļiedes tilpumu. Infliksīmaba farmakokinētika gados vecākiem pacientiem nav pētīta. Pētījumi pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem nav veikti.

Vidējais C_{max} , lietojot vienreizējas 3, 5 vai 10 mg/kg devas, bija attiecīgi 77, 118 un 227 mikrogrami/ml. Vidējais terminālais eliminācijas pusperiods, lietojot šādas devas, bija robežās no 8 līdz 9,5 dienām. Lielākai daļai pacientu infliksimabu varēja noteikt asins serumā vismaz 8 nedēļas pēc ieteiktās vienreizējās devas 5 mg/kg ievadīšanas Krona slimības gadījumā un uzturošās terapijas 3 mg/kg devas ievadīšanas reimatoīdā artrīta gadījumā, ievadot ik pēc 8 nedēļām.

Atkārtota infliksimaba ievadīšana (5 mg/kg fistulas veidojošas Krona slimības gadījumā 0., 2. un 6. nedēļā, 3 vai 10 mg/kg ik pēc 4 vai 8 nedēļām reimatoīdā artrīta gadījumā) pēc 2. devas izraisīja nelielu infliksimaba uzkrāšanos serumā. Pēc tam nenovēroja klīniski nozīmīgu infliksimaba uzkrāšanos. Lielākajai daļai pacientu ar fistulas veidojošu Krona slimību infliksimabu asins serumā konstatēja 12 nedēļas (vidēji 4-28 nedēļas) pēc terapijas kursa.

Pediātriskā populācija

Populācijas farmakokinētikas datu analīzē, pamatojoties uz datiem, kas iegūti no pacientiem ar čūlaino kolītu (N=60) un Krona slimību (N=112), juvenīlo reimatoīdo artrītu (N=117) un Kavasaki slimību (N=16), kopējā vecuma diapazonā no 2 mēnešiem līdz 17 gadiem, konstatēja, ka infliksimaba iedarbība bija nelineāri atkarīga no ķermeņa masas. Pēc 5 mg/kg infliksimaba ievadīšanas ik pēc 8 nedēļām prognozētā vidējā infliksimaba iedarbība līdzsvara koncentrācijā (laukums zem koncentrācijas-laika līknes līdzsvara koncentrācijā, AUC_{ss}) pediātriskiem pacientiem vecumā no 6 gadiem līdz 17 gadiem bija apmēram par 20% zemāka nekā prognozētā vidējā zāļu iedarbība līdzsvara koncentrācijā pieaugušajiem. Vidējais AUC_{ss} bērniem vecumā no 2 gadiem līdz mazāk nekā 6 gadiem tika prognozēts aptuveni par 40% mazāks nekā pieaugušajiem, kaut gan pacientu skaits, uz kura pamata veikts šis aprēķins, ir ierobežots.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Infliksimabs neveido krusteniskas reakcijas ar citu sugu, izņemot cilvēka un šimpanzes, TNF_{α} . Tādēļ standarta preklīnisko datu par infliksimaba lietošanas drošumu nav daudz. Pelēm veiktos attīstības toksicitātes pētījumos, izmantojot analogas anti- TNF_{α} vielas, kas selektīvi inhibē peles TNF_{α} funkcionālo aktivitāti, nenovēroja ne toksicitāti mātei, ne embriotoksicitāti, ne arī teratogenitāti. Fertilitātes un vispārējās reproduktīvās funkcijas pētījumos grūsnu peļu skaits samazinājās pēc šo pašu analogo anti- TNF_{α} vielu ievadīšanas. Nav zināms, vai to izraisīja ietekme uz tēviņiem un/vai mātītēm. 6 mēnešu atkārtotu devu toksicitātes pētījumā pelēm, lietojot tās pašas analogās peļu anti- TNF_{α} anti- TNF_{α} vielas, novēroja kristāliskus nosēdumus dažu peļu tēviņu acu lēcu kapsulās. Specifiski oftalmoloģiski izmeklējumi pacientiem, lai noskaidrotu šīs atradnes nozīmi cilvēkiem, nav veikti. Ilgstoši pētījumi, lai noskaidrotu infliksimaba kancerogēno ietekmi, nav veikti. Pētījumos ar pelēm ar TNF_{α} deficītu, tās pakļaujot iedarbībai ar zināmiem audzēju ierosinātājiem un/vai veicinātājiem, netika novērots audzēju skaita pieaugums.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Polisorbāts 80
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pirms sagatavošanas:

5 gadi pie 2°C–8°C.

Remsima var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C, uzglabājot ne ilgāk par vienreizēju 6 mēnešus ilgu laika periodu, bet tas nedrīkst pārsniegt uz kastītes sākotnēji norādīto derīguma termiņu. Jaunajam derīguma termiņam jābūt uzrakstītam uz kastītes. Pēc izņemšanas no ledusskapja, Remsima nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

Pēc sagatavošanas:

Pierādīts, ka sagatavotais šķīdums lietošanai sagatavots šķīdums ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas 25°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa šķīduma ievadīšanu ieteicams sākt pēc iespējas ātrāk un izlietot to 3 stundu laikā pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas. Ja to neizlieto nekavējoties, par tā uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs un tam nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām, ja to uzglabā temperatūrā 2°C-8°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

Uzglabāšanas nosacījumus temperatūrā līdz 25°C pirms zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases stikla flakons ar (butil)gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu ar noplēšamu virsmu.

Remsima iepakojumā ir 1, 2, 3, 4 vai 5 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

1. Jāaprēķina deva un nepieciešamais Remsima flakonu skaits. Katrā Remsima flakonā ir 100 mg infliksimaba. Jāaprēķina kopējais nepieciešamais sagatavotā Remsima šķīduma tilpums.
2. Katra Remsima flakona saturs jāizšķīdina 10 ml injekciju ūdens aseptiskos apstākļos, izmantojot šļirci ar 21. izmēra (0,8 mm) vai tievāku adatu. Jānoņem no flakona vāciņš un jānofūra virsma ar 70% spirta salveti. Caur gumijas aizbāzņa centru jāiedur šļirces adata flakonā un jāvirza injekciju ūdens strūkļa pret flakona stikla sienīti. Uzmanīgi jāpavirpina flakons, lai šķīdumā izšķīstu pulveris. Jāizvairās no ilgstošas vai enerģiskas kratīšanas. FLAKONU NEDRĪKST KRATĪT. Šķīdums sagatavošanas laikā var putoties. Sagatavotais šķīdums jāatstāj uz 5 minūtēm. Šķīdumam jābūt bezkrāsainam vai viegli iedzeltenam un opalescējošam. Šķīdumā var veidoties dažas smalkas caurspīdīgas daļiņas, jo infliksimabs ir proteīns. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja redzamas duļķainas daļiņas, mainījusies krāsa vai redzamas svešas daļiņas.
3. Nepieciešamo sagatavotā Remsima šķīduma tilpumu jāatšķaida līdz 250 ml ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. Neatšķaidiet sagatavoto Remsima šķīdumu ar citiem šķīdinātājiem. Atšķaidīt var, ievērojot sagatavotajam Remsima tilpumam atbilstošu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda infūziju šķīduma tilpumu no 250 ml stikla pudeles vai infūziju maisa. Lēnām jāpievieno nepieciešamais sagatavotā Remsima šķīduma tilpums 250 ml infūziju pudelei vai maisam un uzmanīgi jāsamaisa.
4. Infūziju šķīdumu jāievada laika periodā, kas nav īsāks par ieteikto infūzijas laiku (skatīt 4.2. apakšpunktu). Jālieto tikai infūzijas komplekts ar infūzijas sistēmā integrētu, sterilu, apirogēnu, proteīnus maz saistošu filtru (poru izmērs 1,2 mikrometri vai mazāks). Tā kā šķīdums nesatur konservantus, infūziju ieteicams sākt pēc iespējas ātrāk vai 3 stundu laikā pēc sagatavošanas un

atšķaidīšanas. Veicot sagatavošanu un atšķaidīšanu aseptiskos apstākļos, Remsima infūziju šķīdumu var izlietot 24 stundās, ja tas uzglabāts temperatūrā 2°C – 8°C. Neizlietotās infūziju šķīduma daļas nedrīkst uzglabāt atkārtotai lietošanai.

5. Pirms lietošanas Remsima ir vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas svešas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja redzamas duļķainas daļiņas, mainījusies krāsa vai redzamas svešas daļiņas.
6. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. 10. septembrī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

CELLTRION, Inc.
23, Academy-ro,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014,
Korejas Republika

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāīsteno izglītojošā programma lai nodrošinātu situāciju, ka visi ārsti, kas varētu izrakstīt Remsima, apzinās:

- Oportūnistisko infekciju un tuberkulozes risku, ārstējot pacientus ar Remsima.
- Nepieciešamību novērtēt tuberkulozes (TB) attīstības risku pacientiem, kas iepriekš ir ārstēti ar Remsima.
- Akūtās paaugstinātas jutības reakcijas (arī anafilaktiska šoka) un vēlīnas paaugstinātas jutības reakcijas risku.
- Limfomas, melanomas, Merkela šūnu karcinomas vai citu ļaundabīgu audzēju risku.
- Diseminētas BCG infekcijas risku pēc zīdaiņu vakcinēšanas ar BCG vakcīnu līdz 6 mēnešu vecumam, ja *in utero* viņi bijuši pakļauti infliksimaba ietekmei.
- Visi pacienti, kas lieto Remsima, ir jānodrošina ar pacienta brīdinājuma karti.

Remsima parakstītājiem bērniem Krona slimības gadījumā un bērniem čūlaina kolīta gadījumā turklāt jāapzinās, ka:

- Bērniem var būt paaugstināts infekciju rašanās risks, un tādēļ viņiem ir nepieciešama atkārtota imunizācija.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Remsima 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Infliximab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 100 mg infliksimaba.
Pēc sagatavošanas katrā ml ir 10 mg infliksimaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, polisorbāts 80, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

1 flakons 100 mg
2 flakoni 100 mg
3 flakoni 100 mg
4 flakoni 100 mg
5 flakoni 100 mg

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

Der. līdz, ja neatrodas ledusskapī _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) ne ilgāk par vienreizēju 6 mēnešu periodu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-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. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Remsima

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Remsima 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Infliximab

i.v.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg

6. CITA

Remsima

Infliximab

Pacienta brīdinājuma kartiņa

Parādiet šo kartiņu ikvienam ārstam, kurš ir iesaistīts Jūsu ārstēšanā.

Šī brīdinājuma kartiņa satur svarīgu informāciju saistībā ar drošību, kas Jums jāzina, pirms saņemat Remsima un jāatceras visā terapijas laikā.

Pacienta vārds:

Ārsta vārds:

Ārsta tālrunņa numurs:

Svarīgi, lai Jūs un Jūsu ārsts pierakstāt Jūsu zāļu oriģinālnosaukumu un sērijas numuru.

Pirms sākat lietot šīs zāles, lūdzu, rūpīgi izlasiet Remsima de lietošanas instrukciju.

Datums, kad sāka terapija ar Remsima:

Pašreizējā lietošana:

Lūdziet savam ārstam reģistrēt pēdējā(-o) tuberkulozes (TB) skrīninga(-u) veidu un datumu:

Pārbaude Pārbaude

Datums Datums

Rezultāts: Rezultāts:

Lūdzu, raugieties, lai katrā vizītē pie veselības aprūpes speciālista Jums būtu līdzīgu citu Jūsu lietoto zāļu saraksts.

Alerģiju saraksts

Citu zāļu saraksts

Infekcijas

Pirms ārstēšanas ar Remsima

- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir infekcija, pat tad, ja tā ir ļoti niecīga.
- Ir ļoti svarīgi, lai Jūs pastāstītu savam ārstam, ja Jums jebkad ir bijusi tuberkuloze (TB) vai ja esat bijis ciešā saskarē ar personu, kam ir bijusi TB. Jūsu ārsts Jūs pārbaudīs, lai noteiktu, vai Jums nav TB. Lūdziet savam ārstam reģistrēt kartiņā pēdējā(-o) TB skrīninga(-u) veidu un datumu.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir B hepatīts vai ja ir zināms vai ir aizdomas, ka esat B hepatīta vīrusa nēsātājs.

Ārstēšanas ar Remsima laikā

- Ja Jums ir infekcijas pazīmes, nekavējoties informējiet par to ārstu. Pie šīm pazīmēm pieder drudzis, noguruma sajūta, (pastāvīgs) klepus, elpas trūkums, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana nakts laikā, caureja, brūces, ar zobiem saistītas problēmas, dedzinoša sajūta urinējot vai gripai līdzīgas pazīmes.

Sirds mazspēja

Pirms ārstēšanas ar Remsima

- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir jebkādas ar sirdsdarbību saistītas problēmas, piemēram, viegli izteikta sirds mazspēja.

Ārstēšanas ar Remsima laikā

- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jūs pamanāt ar sirdi saistītas problēmas pazīmes. Pie pazīmēm pieder elpas trūkums, pēdu tūska vai sirdsdarbības izmaiņas.

Grūtniecība un vakcinēšana

- Ja saņemat Remsima, kad bijāt grūtniece, svarīgi par to informēt bērna ārstu pirms Jūsu bērns saņem jebkādu vakcīnu. Jūsu bērns nedrīkst saņemt 'dzīvu vakcīnu', piemēram, BCG (lieto tuberkulozes profilaksei) līdz 6 mēnešu vecumam.

Glabājiet šo kartiņu 4 mēnešus pēc Remsima lietošanas vai grūtniecības gadījumā vismaz līdz bērna 6 mēnešu vecumam. Blakusparādības var rasties vēl ilgi pēc pēdējās devas lietošanas.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Remsima 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai Infliximab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts izsniegs Jums arī pacienta brīdinājuma kartiņu, kurā ietverta svarīga informācija par drošību, kas Jums jāzina pirms ārstēšanas ar Remsima un tās laikā.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Remsima un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Remsima lietošanas
3. Kā ievadīs Remsima
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Remsima
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Remsima un kādam nolūkam to lieto

Remsima satur aktīvo vielu, ko sauc par infliksimabu. Infliksimabs ir cilvēka un peles cilmes olbaltumvielas veids.

Remsima pieder zāļu grupai, ko sauc par ‘TNF-blokatoriem’. To lieto pieaugušajiem šādu iekaisuma slimību gadījumā:

- reimatoīdais artrīts;
- psoriātisks artrīts;
- ankilozējošais spondilīts (Behtereva slimība);
- psoriāze.

Remsima lieto arī pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma, lai ārstētu:

- Krona slimību;
- čūlaino kolītu.

Remsima darbojas, bloķējot organismā esošās olbaltumvielas, ko dēvē par „audzēju nekrozes alfa faktoru” (TNF_α), darbību. Šī olbaltumviela organismā ir iesaistīta iekaisuma procesos, un, bloķējot to, var mazināties iekaisums organismā.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība. Ja Jums ir aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms tiks dotas citas zāles. Ja Jums nav pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums dos Remsima, ko Jūs lietosiet kombinācijā ar citām zālēm, ko dēvē par metotreksātu, lai:

- mazinātu Jūsu slimības pazīmes un simptomus;
- palēninātu Jūsu locītavu bojājumu;
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Psoriātisks artrīts

Psoriātisks artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, kas parasti sastopama vienlaicīgi ar psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātisks artrīts, Jums vispirms tiks dotas citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums nozīmēs Remsima, lai:

- mazinātu slimības pazīmes un simptomus;
- palēninātu Jūsu locītavu bojājumu;
- uzlabotu fiziskās funkcijas.

Ankilozējošais spondilīts (Behtereva slimība)

Ankilozējošais spondilīts ir mugurkaula iekaisuma slimība. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts, Jums vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami labas atbildes reakcijas uz šīm zālēm, Jums nozīmēs Remsima, lai:

- mazinātu slimības pazīmes un simptomus;
- uzlabotu fiziskās funkcijas.

Psoriāze

Psoriāze ir ādas iekaisuma slimība. Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga *psoriasis vulgaris*, Jums vispirms nozīmēs citas zāles vai ārstēšanu, piemēram, fototerapiju. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šiem ārstēšanas veidiem, Jums dos Remsima, lai samazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts

Čūlainais kolīts ir zarnu iekaisuma slimība. Ja Jums ir čūlainais kolīts, tad vispirms Jums nozīmēs citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz šīm zālēm, Jums dos Remsima, lai ārstētu Jūsu slimību.

Krona slimība

Krona slimība ir zarnu iekaisuma slimība. Ja Jums ir Krona slimība, Jums vispirms nozīmēs citas zāles. Ja Jums nebūs pietiekami laba atbildes reakcija uz tām, Jums nozīmēs Remsima, lai:

- ārstētu aktīvu Krona slimību;
- mazinātu patoloģisko atveru (fistulu) skaitu starp zarnām un ādu, ko nebija iespējams kontrolēt ar citu zāļu vai ķirurģisku procedūru palīdzību.

2. Kas Jums jāzina pirms Remsima lietošanas

Remsima nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret infliksimabu (Remsima aktīvā viela) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret proteīniem, kas iegūti no pelēm;
- ja Jums ir tuberkuloze (TB) vai cita smaga infekcija, piemēram, pneimonija vai sepse (nopietna bakteriāla asins infekcija);
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja.

Nelietojiet Remsima, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja šaubāties, pirms Remsima lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Remsima lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir:

iepriekš veikta ārstēšana ar jebkādam zālēm, kas satur infliksimabu

- Pastāstiet ārstam, ja esat agrāk ārstēts ar zālēm, kas satur infliksimabu, un ja tagad atkal atsākat ārstēties ar Remsima.
- Ja esat pārtraucis infliksimaba lietošanu ilgāk nekā 16 nedēļas, atsākot ārstēšanu, Jums ir lielāks alerģisku reakciju risks.

Infekcijas

- Pirms Jūs lietojat Remsima, pastāstiet ārstam, ja Jums ir infekcija, pat tad, ja tā ir ļoti neliela.
- Pirms Remsima lietošanas pastāstiet ārstam, ja esat dzīvojis vai apceļojis apvidus, kur bieži sastopamas šādas infekcijas slimības: histoplazmoze, kokcidiomikoze vai blastomikoze. Šīs infekcijas slimības izraisa īpaši sēnīšu paveidi, kas var skart plaušas vai citas Jūsu ķermeņa daļas.
- Kamēr Jūs tiek ārstēti ar Remsima, Jūs varat vieglāk inficēties. Ja Jūs esat 65 gadus vecs un vecāks, Jums ir lielāks risks.
- Šīs infekcijas slimības var būt smagas un ietvert tuberkulozi, vīrusu, sēnīšu vai baktēriju izraisītas infekcijas vai citas oportūnistiskas infekcijas un asins saindēšanos, kas var apdraudēt dzīvību.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ārstēšanas ar Remsima laikā rodas jebkādas infekcijas pazīmes. Pie šādām pazīmēm pieder drudzis, klepus, gripai līdzīgas pazīmes, slikta pašsajūta, apsārtusi vai sakarsusi āda, brūces vai stomatoloģiskas problēmas. Ārsts var Jums ieteikt uz laiku pārtraukt Remsima lietošanu.

Tuberkuloze (TB)

- Ir ļoti svarīgi, lai Jūs pastāstītu ārstam, ja Jums jebkad ir bijusi TB vai ja esat bijis ciešā saskarē ar personu, kurai ir bijusi vai ir TB.
- Ārsts Jūs pārbaudīs, lai noteiktu, vai Jums nav TB. Ir ziņots par TB gadījumiem ar Remsima ārstētiem pacientiem, pat pacientiem, kuri ārstēti ar prettuberkulozes zālēm. Jūsu ārsts reģistrēs šo pārbaūžu rezultātus Jūsu pacienta brīdinājuma kartiņā.
- Ja Jūsu ārsts uzskata, ka Jums ir TB risks, Jūs pirms Remsima lietošanas varētu saņemt zāles TB profilaksei.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ārstēšanas ar Remsima laikā rodas jebkādas TB pazīmes. Pie tām pieder pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, noguruma sajūta, drudzis un svīšana naktī.

B hepatīta vīruss (HBV)

- Pirms Remsima lietošanas pastāstiet ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa nēsātājs vai ja Jums ir bijis B hepatīts.
- Pastāstiet ārstam, ja domājat, ka Jums varētu būt risks saslimt ar HBV infekciju.
- Ārstam jāpārbauda Jūs attiecībā uz B hepatīta vīrusa infekciju.
- Ārstēšana ar TNF-blokatoriem, piemēram, Remsima, var būt par iemeslu B hepatīta vīrusa reaktivācijai tiem pacientiem, kas ir šī vīrusa nēsātāji, dažos gadījumos tas var būt bīstami dzīvībai.

Sirdsdarbības traucējumi

- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir jebkādi ar sirdsdarbību saistīti traucējumi, piemēram, viegli izteikta sirds mazspēja.
- Ārsts vēlēties rūpīgi kontrolēt Jūsu sirdsdarbību.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ārstēšanas ar Remsima laikā rodas jebkādas jaunas sirds mazspējas pazīmes vai esošas pazīmes pastiprinās. Pie šādām pazīmēm pieder elpas trūkums vai potīšu tūska.

Vēzis un limfoma

- Pirms Remsima lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai jebkad ir bijusi limfoma (asins vēža veids) vai jebkāds cits vēzis.
- Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu, kuriem šī slimība ir bijusi ilgu laiku, limfomas rašanās risks var būt augstāks nekā vidēji.
- Bērniem un pieaugušajiem, kuri lieto Remsima, iespējams paaugstināts limfomu vai citu vēža formu attīstības risks.
- Dažiem pacientiem, kuri saņēmuši TNF blokatorus, tajā skaitā Remsima, radies reti sastopams vēža veids, ko sauc par hepatosplēnisko T šūnu limfomu. Šie pacienti vairumā bija pusaudžu vecuma zēni vai jauni vīrieši un lielākai daļai bija Krona slimība vai čūlainais

kolīts. Šis vēža veids parasti izraisa nāvi. Gandrīz visi šie pacienti, papildus TNF blokatoriem, bija saņēmuši arī zāles, ko sauc par azatiopriņu vai 6-merkaptopurīnu.

- Dažiem pacientiem, kurus ārstēja ar infliksimabu, attīstījās noteikti ādas vēža veidi. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas jebkādas ādas izskata vai augšanas izmaiņas.
- Dažām sievietēm, kam reimatoīdais artrīts ārstēts ar Remsima, radās dzemdes kakla vēzis. Sievietēm, kas lieto Remsima, arī pēc 60 gadu vecuma, ārsts var ieteikt regulāri turpināt pārbaudes, lai atklātu iespējamu dzemdes kakla vēzi.

Plaušu slimība vai izteikta smēķēšana

- Pirms Remsima lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir plaušu slimība, kuras nosaukums ir hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS), vai ja esat aktīvs smēķētājs.
- Pacientiem, kuriem ir HOPS, un pacientiem, kas ir aktīvi smēķētāji, Remsima lietošanas laikā var būt augstāks vēža rašanās risks.

Nervu sistēmas slimība

- Pirms Remsima lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai jebkad ir bijuši traucējumi, kas ietekmē Jūsu nervu sistēmu. Pie šādiem traucējumiem pieder izkaisītā skleroze, Gijēna-Barē sindroms, kā arī krampji vai apstiprināta „redzes nerva neirīta” diagnoze.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ārstēšanas ar Remsima laikā rodas jebkādi nervu slimības simptomi. Pie tiem pieder redzes traucējumi, nespēks rokās vai kājās, jebkuras ķermeņa daļas nejutīgums vai notirpums.

Patoloģiskas ādas atveres

- Pirms Remsima lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir jebkādas patoloģiskas ādas atveres (fistulas).

Vakcinācija

- Konsultējieties ar ārstu, ja esat nesen vakcinēts vai Jums drīzumā jāvakcinējas.
- Remsima lietošanas laikā Jūs nedrīkstat saņemt noteiktas vakcīnas.
- Noteiktas vakcīnas var izraisīt infekcijas. Ja Jūs grūtniecības laikā saņēmat Remsima, Jūsu bērnam var būt palielināts šādas infekcijas risks līdz sešu mēnešu vecumam. Svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Remsima lietošanu, lai viņi varētu nolemt, kad Jūsu bērnam jāsaņem kāda no vakcīnām, arī dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG (lieto tuberkulozes profilaksei). Vairāk informācijas skatīt apakšpunktā “Grūtniecība un barošana ar krūti”.

Terapeitiskie infekcijas izraisītāji

- Pastāstiet ārstam, ja nesen esat saņēmis vai tiek plānota ārstēšana ar terapeitiskiem infekcijas izraisītājiem (piemēram, BCG instilācija urīnpūslī vēža terapijai).

Ķirurģiskas operācijas vai zobārstnieciskas procedūras

- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir plānota kāda ķirurģiska vai zobārstnieciska procedūra.
- Pastāstiet ķirurgam vai zobārstam, kas veic procedūru, ka Jūs saņēmt ārstēšanu ar Remsima, parādot viņiem savu pacienta brīdinājuma kartiņu.

Bērni un pusaudži

Iepriekš sniegtā informācija attiecas arī uz bērniem un pusaudžiem. Turklāt:

- dažiem bērnu un pusaudžu vecuma pacientiem, kuri saņēma TNF-blokatorus, piemēram, Remsima, radās vēzis, tajā skaitā arī neparastas vēža formas, kuru dēļ dažkārt iestājās nāve;
- bērni, kuri lietoja Remsima, saslima ar infekcijām biežāk nekā pieaugušie;
- pirms terapijas ar Remsima bērniem jāsaņem vakcinācijas shēmā ieteiktās vakcīnas.

Remsima bērniem drīkst lietot vienīgi tad, ja viņiem ārstē Krona slimību vai čūlaino kolītu. Šiem bērniem jābūt 6 gadus veciem vai vecākiem.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Remsima lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Citas zāles un Remsima

Pacienti, kas slimo ar iekaisuma slimībām, jau saņem zāles to ārstēšanai. Šīs zāles var izraisīt nevēlamas blakusparādības. Jūsu ārsts Jums ieteiks, kādas zāles Jums jāturpina lietot, kamēr saņemat ārstēšanu ar Remsima.

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot jebkādas citas zāles, kuras lieto Krona slimības, čūlainā kolīta, reimatoīdā artrīta, ankilozējošā spondilīta, psoriātiskā artrīta vai psoriāzes ārstēšanai, vai zāles, ko var iegādāties bez receptes, piemēram, vitamīnus un ārstniecisko augu preparātus.

Jo īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm.

- Zāles, kas ietekmē Jūsu imūno sistēmu.
- Kineret (kas satur anakinru). Remsima un Kineret nedrīkst lietot vienlaikus.
- Orencia (kas satur abataceptu). Remsima un Orencia nedrīkst lietot kopā.

Lietojot Remsima, Jūs nedrīkstat saņemt dzīvās vakcīnas. Ja esat lietojusi Remsima grūtniecības laikā, pastāstiet Jūsu bērna ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem, kas aprūpē Jūsu bērnu, par Remsima lietošanu, pirms bērns saņem jebkādas vakcīnas.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Remsima lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Remsima grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja Jūsu ārsts uzskata, ka tas ir Jums nepieciešams.
- Kamēr Jūs ārstē ar Remsima un 6 mēnešus pēc tam, Jums jāizvairās no grūtniecības. Konsultējieties ar savu ārstu par kontracepcijas lietošanu šajā laikā.
- Nebarojiet bērnu ar krūti laikā, kamēr saņemat ārstēšanu ar Remsima un 6 mēnešus pēc pēdējās Remsima lietošanas reizes.
- Ja Jūs grūtniecības laikā saņemat Remsima, Jūsu bērnam var būt paaugstināts infekcijas rašanās risks.
- Svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Remsima lietošanu pirms Jūsu bērns saņem kādu vakcīnu. Ja esat saņēmusi Remsima grūtniecības laikā, BCG vakcīnas (lieto tuberkulozes profilaksei) lietošana Jūsu bērnam līdz viņa 6 mēnešu vecumam var izraisīt infekciju ar smagām komplikācijām, arī nāvi. Dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG, nedrīkst ievadīt Jūsu bērnam līdz viņa 6 mēnešu vecumam. Sīkāku informāciju skatīt punktā par vakcināciju.
- Ziņots, ka zīdaiņiem, kuru mātes grūtniecības laikā tika ārstētas ar Remsima, stipri samazinājās leukocītu (balto asins šūnu) skaits. Ja Jūsu bērnam bieži ir drudzis vai infekcijas, nekavējoties sazinieties ar bērna ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Remsima ietekmēs transportlīdzekļu vadīšanas vai iekārtu apkalpošanas spējas. Ja Jums ir reibonis pēc Remsima lietošanas, nevadiet transportlīdzekli vai nelietojiet ierīces un mehānismus.

Remsima satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Remsima

Kā lietot Remsima

- Remsima Jums ievadīs ārsts vai medicīnas māsa.
- Jūsu ārsts vai medicīnas māsa sagatavos Remsima šķīdumu injekcijām.
- Remsima šķīdumu lēni injicēs (2 stundu laikā) vienā no Jūsu vēnām. Parasti to ievadīs rokā. To dēvē par intravenozu infūziju jeb pilināšanu. Pēc trešās ārstēšanas reizes Jūsu ārsts var izlemt ievadīt Jums Remsima 1 stundas laikā.
- Remsima ievadīšanas laikā un vēl 1-2 stundas pēc tās Jūs novēros.

Cik daudz Remsima lieto

- Ārsts izlems, kādu zāļu devu (mg) lietot un cik bieži Jūs saņemsit Remsima. Tas būs atkarīgs no Jūsu slimības, ķermeņa masas un Jūsu atbildes reakcijas uz Remsima.
- Zemāk tabulā ir redzams, cik bieži Jūs parasti saņemsiet šīs zāles.

1. ārstēšanas reize	0 nedēļas
2. ārstēšanas reize	2 nedēļas pēc 1. ārstēšanas reizes
3. ārstēšanas reize	6 nedēļas pēc 1. ārstēšanas reizes
Turpmākās ārstēšanas reizes	Ik pēc 6–8 nedēļām atkarībā no Jūsu slimības

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā deva ir 3 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas.

Psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts (Behtereva slimība), psoriāze, čūlainais kolīts un Krona slimība

Ieteicamā deva ir 5 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Ieteicamā deva Krona slimības un čūlainā kolīta ārstēšanai bērniem (6 gadus veciem vai vecākiem) ir tāda pati kā pieaugušajiem.

Ja esat saņēmis Remsima vairāk nekā noteikts

Tā kā šīs zāles Jums ievada ārsts vai medicīnas māsa, maz ticams, ka Jums ievadīs pārāk daudz zāļu. Nav zināmas nevēlamas blakusparādības, kādas rodas, ja lieto pārāk daudz Remsima.

Ja esat aizmirsis vai izlaidis savu Remsima infūziju

Ja esat aizmirsis vai izlaidis apmeklējumu, lai saņemtu Remsima, pēc iespējas ātrāk pierakstieties uz nākamo vizīti.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Vairums blakusparādību ir viegli vai mēreni izteiktas. Taču dažas var būt nopietnas, un tām var būt nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var rasties arī pēc tam, kad ārstēšana ar Remsima pārtraukta.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no tālāk minētajām blakusparādībām:

- **alerģiskas reakcijas pazīmes**, piemēram, sejas, lūpu, mēles, mutes dobuma vai rīkles tūska, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu, izsitumi, nātrene, plaukstu, pēdu vai potīšu pietūkums. Alerģiska reakcija var rasties 2 stundu laikā pēc injekcijas vai vēlāk. Papildu pazīmes alerģiskai reakcijai, kas var rasties līdz 12 dienas pēc injekcijas, ir sāpes muskuļos, drudzis, sāpes locītavās vai žoklī, rīkles iekaisums vai galvassāpes
- **sirdsdarbības traucējumu pazīmes**, piemēram, nepatīkama sajūta krūtīs vai sāpes, sāpes rokās, sāpes vēderā, elpas trūkums, nemiers, apreibums, reibonis, ģībonis, svīšana, slikta dūša,

vemšana, vibrējoši vai dobji sirdspuksti, paātrināta vai palēnināta sirds darbība, un/vai potīšu tūska

- **infekcijas (tajā skaitā TB) pazīmes**, piemēram, drudzis, nogurums, (pastāvīgs) klepus, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana naktī, caureja, brūces, stomatoloģiskas problēmas vai dedzinoša sajūta urinējot
- **ar plaušām saistītu traucējumu pazīmes**, piemēram, klepus, apgrūtināta elpošana vai spiedoša sajūta krūškurvī
- **ar nervu sistēmu saistītu traucējumu pazīmes (tajā skaitā redzes traucējumi)**, piemēram, krampji, tirpšana vai nejutīgums jebkurā Jūsu ķermeņa daļā, nespēks rokās vai kājās, redzes pārmaiņas, piemēram, dubultošanās vai citi traucējumi
- **aknu darbības traucējumu pazīmes**, piemēram, ādas vai acu dzelte, tumši brūnas krāsas urīns vai sāpes vēdera labajā augšdaļā, drudzis
- **imūnās sistēmas traucējuma, ko dēvē par vilkēdi, pazīmes**, piemēram, sāpes locītavās vai izsitumi uz vaigiem vai rokām, kas ir jutīgi pret sauli
- **samazināta asins šūnu skaita pazīmes**, piemēram, pastāvīgs drudzis, nosliece uz asiņošanu vai asins izplūdumiem vai bāla ādas krāsa.

Ja novērojat kādu no iepriekš minētajām blakusparādībām, nekavējoties pastāstiet to ārstam.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpes vēderā, slikta dūša
- vīrusu infekcijas, piemēram, herpes vīrusa infekcija vai gripa
- augšējo elpceļu infekcija, piemēram, sinusīts
- galvassāpes
- infūzijas izraisītas blakusparādības
- sāpes.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- aknu darbības pārmaiņas, paaugstināts aknu enzīmu līmenis (atklāj asins analīzēs)
- plaušu vai krūškurvja orgānu infekcija, piemēram, bronhīts vai pneimonija
- apgrūtināta vai sāpīga elpošana, sāpes krūškurvī
- kuņģa vai zarnu asiņošana, caureja, gremošanas traucējumi, dedzināšana aiz krūšu kaula, aizcietējums
- nātrene, niezoši izsitumi vai sausa āda
- līdzsvara traucējumi vai reibonis
- drudzis, pastiprināta svīšana
- asinsrites traucējumi, piemēram, pazemināts vai paaugstināts asinsspiediens
- zilumu rašanās, karstuma viļņi vai deguna asiņošana, silta, sāra āda (pietvīkums)
- noguruma vai vājuma sajūta
- bakteriālas infekcijas, piemēram, asins saindēšanās, abscess vai ādas infekcija (celulīts)
- asins problēmas, piemēram, anēmija vai samazināts leikocītu skaits
- palielināti limfmezgli
- depresija, miega traucējumi
- acu bojājumi, tajā skaitā sarkanās acis un acu infekcija
- paātrināta sirds darbība (tahikardija) vai sirdsklauves
- locītavu, muskuļu vai muguras sāpes
- urīnceļu infekcija
- psoriāze, ādas bojājumi, piemēram, ekzēma un matu izkrišana
- reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze
- drebuļi, šķidruma uzkrāšanās zem ādas, izraisot pietūkumu
- nejutīgums vai tirpšanas sajūta.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asinsrites mazspēja, vēnas pietūkšana

- ādas bojājumi, piemēram, pūšļu veidošanās, kārpas, patoloģiska ādas krāsa vai pigmentācija un lūpu pietūkšana
- smagas alerģiskas reakcijas (piemēram, anafilakse), imūnās sistēmas slimība, kuru sauc par vilkēdi, alerģiskas reakcijas pret svešas cilmes olbaltumvielām
- brūču dzīšanai nepieciešams lielāks laiks
- aknu (hepatīts) vai žultspūšļa tūska, aknu bojājums
- atmiņas traucējumi, uzbudināmība, apjukums, nervozitāte
- acu bojājumi, tajā skaitā redzes miglošanās, sliktāka redze, pietūkušas acis vai miežgrauds
- sirds mazspējas rašanās vai pastiprināšanās, palēnināta sirdsdarbība
- ģībonis
- krampji, nervu saslimšanas
- caurums zarnā vai nosprostojums zarnā, sāpes vēderā vai vēdergrauzes
- aizkuņģa dziedzera tūska (pankreatīts)
- sēnīšu infekcijas, piemēram, rauga sēnīšu infekcija
- plaušu darbības traucējumi (piemēram, tūska)
- šķidrums telpā ap plaušām (izsvīdums pleirā)
- nieru infekcijas
- samazināts trombocītu skaits, pārāk daudz leukocītu
- maksts infekcija.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- noteikta veida asins vēzis (limfoma)
- asinis nepiegādā pietiekami daudz skābekļa organisma audiem, asinsrites traucējumi, piemēram, asinsvadu sašaurināšanās
- galvas smadzeņu apvalku iekaisums (meningīts)
- novājinātas imūnās sistēmas izraisītas infekcijas
- B hepatīta infekcija, ja Jums iepriekš ir bijis B hepatīts
- patoloģiska audu tūska vai augšana
- sīko asinsvadu tūska (vaskulīts)
- imūnās sistēmas traucējumi, kas var ietekmēt plaušas, ādu un limfmezglus (piemēram, sarkoidoze)
- intereses vai emociju zudums
- nopietnas ādas saslimšanas, piemēram, toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms un erythema multiforme, ādas slimības, piemēram, augoņi
- nopietni nervu sistēmas traucējumi, piemēram, transversāls mielīts, multiplai sklerozei līdzīga saslimšana, redzes nerva iekaisums un Gijēna-Barē sindroms
- šķidruma uzkrāšanās ap sirdi (izsvīdums perikardā)
- nopietni plaušu darbības traucējumi (piemēram, intersticiāla plaušu slimība)
- melanoma (ādas vēža veids)
- dzemdes kakla vēzis
- samazināts asins šūnu skaits, arī stipri samazināts balto asins šūnu skaits.

Citas blakusparādības (biežums nav zināms):

- vēzis bērniem un pieaugušajiem
- reti sastopams asins vēzis, kas rodas galvenokārt jauniem cilvēkiem (hepatosplēniska T šūnu limfoma)
- aknu mazspēja
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids)
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums)
- īslaicīgs redzes zudums infūzijas laikā vai 2 stundu laikā pēc tās
- dzīvas vakcīnas lietošana var izraisīt infekciju, ko rada vakcīnā esoši ‘dzīvi’ vīrusi vai baktērijas (ja Jums ir novājināta imūnsistēma).

Papildus blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem, kuri lietoja infliksimabu Krona slimības ārstēšanai, novēroja dažas atšķirības blakusparādībās, salīdzinot ar pieaugušajiem, kuri lietoja infliksimabu Krona slimības ārstēšanai. Blakusparādības, kuras bērniem novēroja biežāk bija mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija), asinis izkārnījumos, samazināts balto asins šūnu skaits (leikopēnija), apsārtums vai piesarkums (pietvīkums), vīrusu infekcijas, zems neitrofilo leikocītu, kas ir baltās asins šūnas, kuras cīnās ar infekciju, skaits (neitropēnija), kaulu lūzumi, elpošanas ceļu bakteriāla infekcija un alerģiskas reakcijas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Remsima

Parasti Remsima uzglabās veselības aprūpes speciālisti. Ja Jums nepieciešama informācija par uzglabāšanu, tā ir šāda:

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc „Der.līdz”/EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).
- Šīs zāles var uzglabāt oriģinālā iepakojumā ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C, uzglabājot ne ilgāk par vienreizēju 6 mēnešus ilgu laika periodu. Šajā gadījumā nedrīkst ievietot zāles atpakaļ ledusskapī. Uz kastītes uzrakstiet jauno derīguma termiņu, norādot dienu/mēnesi/gadu. Ja šīs zāles netika izlietotas līdz jaunā derīguma termiņa vai derīguma termiņa, kas norādīts uz kastītes - beigām, atkarībā no tā, kurš iestājas pirmais, tās jāiznīcina.
- Pēc Remsima sagatavošanas infūzijai ieteicams to izlietot, cik drīz iespējams (3 stundu laikā). Tomēr, ja šķīdums ir pagatavots aseptiskos apstākļos, to var uzglabāt ledusskapī 2°C -8°C temperatūrā 24 stundas.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās ir mainījušas krāsu vai ir redzamas daļiņas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Remsima satur

- Aktīvā viela ir infliksimabs. Katrs flakons satur 100 mg infliksimaba. Pēc sagatavošanas katrs ml satur 10 mg infliksimaba.
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, polisorbāts 80, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts un nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts.

Remsima ārējais izskats un iepakojums

Remsima ir pieejams stikla flakonā pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai veidā. Balts pulveris.

Remsima tiek ražots pa 1, 2, 3, 4 vai 5 flakoniem iepakojumā. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungārija

Ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: + 49 6431 7010

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

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

España

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

France

Biogaran
Tél: + 33 (0) 800 970 109

Hrvatska**Lietuva**

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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.mattyus@kinstellar.com

Latvija

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem Norādījumi par lietošanu un rikošanos – uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt pie 2°C–8°C.

Remsima var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C, uzglabājot ne ilgāk par vienreizēju 6 mēnešus ilgu laika periodu, bet tas nedrīkst pārsniegt uz kastītes norādīto derīguma termiņu. Jaunajam derīguma termiņam jābūt uzrakstītam uz kastītes. Pēc izņemšanas no ledusskapja, Remsima nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

Norādījumi par lietošanu un rikošanos – sagatavošana, atšķaidīšana un ievadīšana

1. Jāaprēķina deva un nepieciešamais Remsima flakonu skaits. Katrā Remsima flakonā ir 100 mg infliksimaba. Jāaprēķina kopējais nepieciešamais sagatavotā Remsima šķīduma tilpums.
2. Katra Remsima flakona saturs jāizšķīdina 10 ml injekciju ūdens aseptiskos apstākļos, izmantojot šļirci ar 21. izmēra (0,8 mm) vai tievāku adatu. Jānoņem no flakona vāciņš un jānofīra virsma ar 70% spirta salveti. Caur gumijas aizbāžņa centru jāiedur šļirces adata flakonā un jāvirza injekciju ūdens strūkļa pret flakona stikla sienīti. Uzmanīgi jāpavirpina flakons, lai šķīdumā izšķīstu pulveris. Jāizvairās no ilgstošas vai enerģiskas kratīšanas. FLAKONU NEDRĪKST KRATĪT. Šķīdums sagatavošanas laikā var putoties. Sagatavotais šķīdums jāatstāj uz 5 minūtēm. Šķīdumam jābūt bezkrāsainam vai viegli iedzeltenam un opalescējošam. Šķīdumā var veidoties dažas smalkas caurspīdīgas daļiņas, jo infliksimabs ir proteīns. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja redzamas duļķainas daļiņas, mainījusies krāsa vai redzamas svešas daļiņas.
3. Nepieciešamo sagatavotā Remsima šķīduma tilpumu jāatšķaida līdz 250 ml ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. Neatšķaidiet sagatavoto Remsima šķīdumu ar citiem šķīdinātājiem. Atšķaidīt var, ievērojot sagatavotajam Remsima tilpumam atbilstošu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda infūziju šķīduma tilpumu no 250 ml stikla pudeles vai infūziju maisa. Lēnām jāpievieno nepieciešamais sagatavotā Remsima šķīduma tilpums 250 ml infūziju pudelei vai maisam un uzmanīgi jāsamaisa.
4. Infūziju šķīdumu jāievada laika periodā, kas nav īsāks par ieteikto infūzijas laiku (skatīt 3. punktā). Jālieto tikai infūzijas komplekts ar infūzijas sistēmā integrētu, sterilu, apirogēnu, proteīnus maz saistošu filtru (poru izmērs 1,2 mikrometri vai mazāks). Tā kā šķīdums nesatur konservantus, infūziju ieteicams sākt pēc iespējas ātrāk vai 3 stundu laikā pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas. Veicot sagatavošanu un atšķaidīšanu aseptiskos apstākļos, Remsima infūziju šķīdumu var izlietot 24 stundās, ja tas uzglabāts temperatūrā 2°C – 8°C. Neizlietotās infūziju šķīduma daļas nedrīkst uzglabāt atkārtotai lietošanai.
5. Pirms lietošanas Remsima ir vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas svešas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja redzamas duļķainas daļiņas, mainījusies krāsa vai redzamas svešas daļiņas.
6. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.