

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Remsuma 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 100 mg инфликсимаб (infliximab)*. След разтваряне всеки милилитър съдържа 10 mg инфликсимаб.

* Инфликсимаб е химерно човешко-мише моноклонално антитяло от клас IgG1, получено в миши хибридомни клетки чрез рекомбинантна ДНК-технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат).

Прахът е с бял цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Remsuma, в комбинация с метотрексат, е показан за намаляване на признаците и симптомите, както и постигане на подобрене във физическата функция, при:

- възрастни пациенти с активна болест с недостатъчен отговор на лечението с модифициращи болестта антиревматоидни средства (DMARD), включително и метотрексат.
- възрастни пациенти с тежка, активна и прогресираща болест, които не са лекувани с метотрексат или други DMARD.

При тези пациенти се наблюдава забавяне на прогресията на ставното увреждане, което се доказва рентгенографски (вж. точка 5.1).

Болест на Crohn при възрастни

Remsuma е показан за:

- Лечение на средно тежка до тежка болест на Crohn в активен стадий, при възрастни пациенти с недостатъчен отговор на проведен цялостен курс на терапия с кортикостероиди и/или имunosупресори в максимална доза; или такива, които не понасят или при които има медицински противопоказания за такава терапия.
- Лечение на фистулизираща болест на Crohn в активен стадий при възрастни пациенти с недостатъчен отговор на цялостен курс на стандартна терапия (включително с приложение на антибиотици, дрениране и имunosупресираща терапия).

Болест на Crohn при деца

Remsuma е показан за лечение на тежка болест на Crohn в активен стадий при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години, които не са отговорили на стандартна терапия, включваща кортикостероид, имуномодулатор и първична хранителна терапия или които проявяват непоносимост, или при които има противопоказания за такава терапия. Проучванията с

използването на инфликсимаб са правени само при съвместното му приложение със стандартна имуносупресираща терапия.

Улцерозен колит

Remσίma е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен улцерозен колит при възрастни пациенти с недостатъчен отговор на стандартна терапия, включително и с кортикостероиди, 6-меркаптопурин (6-MP) или азатиоприн (AZA), или такива, които не понасят, или при които има противопоказания за такава терапия.

Улцерозен колит при деца

Remσίma е показан за лечение на тежък активен улцерозен колит при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години, с недостатъчен отговор на стандартна терапия, включително с кортикостероиди и 6-MP или AZA, или такива при които има непоносимост към или медицински противопоказания за такава терапия.

Анкилозиращ спондилит

Remσίma е показан за лечение на тежък, активен анкилозиращ спондилит при възрастни пациенти, които са с недостатъчен отговор на стандартна терапия.

Псориатичен артрит

Remσίma е показан за лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни пациенти с недостатъчен отговор на предшестваща терапия с DMARD.

Remσίma трябва да се прилага:

- или в комбинация с метотрексат
- или самостоятелно при пациенти с непоносимост към метотрексат, или при които лечението с метотрексат е противопоказано

Доказано е, че инфликсимаб подобрява физическата функция на пациенти с псориатичен артрит и забавя скоростта на прогресия на периферното ставно увреждане, измерено рентгенографски, при пациенти с полиартритни симетрични форми на болестта (вж. точка 5.1).

Псориазис

Remσίma е показан за лечение на умерено тежък до тежък псориазис с плаки при възрастни пациенти, които не отговарят, имат противопоказания или непоносимост към лечение с други системни препарати, включително циклоспорин, метотрексат или псорален ултравиолет-А (*psoralen ultra-violet A* – PUVA) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Remσίma трябва да се започва и провежда под контрола на квалифициран специалист в съответната област, с опит в диагнозата и лечението на ревматоиден артрит, възпалителни заболявания на червата, анкилозиращ спондилит, псориатичен артрит или псориазис. Remσίma трябва да се прилага интравенозно. Инфузията на Remσίma трябва да се прави от квалифициран специалист, обучен да разпознава свързани с инфузията реакции. На пациентите, които са на лечение с Remσίma, трябва да се предостави листовка за пациента и сигнална карта на пациента.

По време на лечението с Remσίma трябва да се оптимизира дозата на други продукти, които се прилагат съвместно с него – напр. кортикостероиди и имуносупресори.

Дозировка

Възрастни (≥ 18 години)

Ревматоиден артрит

3 mg/kg като интравенозна инфузия, последвана от допълнителни инфузии в доза 3 mg/kg на 2-та и 6-та седмица след първата инфузия, след което – на всеки 8 седмици.

Remsuma трябва да се прилага едновременно с метотрексат.

Наличните данни показват, че клиничен отговор обикновено се постига до 12 седмици от началото на лечението. При пациенти с недостатъчен отговор или загуба на отговор след края на този период, може да се обсъди постепенно повишаване на дозата с приблизително по 1,5 mg/kg до максимална доза 7,5 mg/kg веднъж на всеки 8 седмици. Като алтернатива може да се обсъди и приложение в доза 3 mg/kg на всеки 4 седмици. Ако се постигне добър отговор, лечението на пациента трябва да продължи с избраната доза или при избраните интервали. Продължаването на лечението трябва да се обмисли внимателно при пациенти, при които няма данни за терапевтично повлияване през първите 12 седмици от лечението или след корекция на дозата.

Средно тежка до тежка болест на Crohn в активен стадий

5 mg/kg като интравенозна инфузия, последвана от допълнителна инфузия в доза 5 mg/kg 2 седмици след първата инфузия. При липса на повлияване след вливане на 2 дози, лечението с инфликсимаб не трябва да се продължава. Наличните данни не подкрепят продължаването на лечението с инфликсимаб при пациенти, които не се повлияват в рамките на 6 седмици от първата инфузия.

При пациентите, които отговарят на лечението, алтернативните стратегии за продължаване на лечението са:

- Поддържащо лечение: допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на 6-та седмица след първата инфузия, след което – на всеки 8 седмици или
- Повторен курс: Инфузия на 5 mg/kg, ако признаците и симптомите на болестта рецидивират (вж. „Повторен курс” по-долу, както и точка 4.4).

Макар да липсват сравнителни данни, ограничените данни при пациенти, първоначално повлияни се от лечение в доза 5 mg/kg, но при които впоследствие клиничният отговор се е загубил, показват, че при някои пациенти отговорът може да се възстанови с повишаване на дозата (вж. точка 5.1). Продължаването на терапията трябва да се обмисли много внимателно при пациенти, при които не се наблюдава терапевтичен ефект след коригиране на дозата.

Фистулизираща активна болест на Crohn

Доза от 5 mg/kg като интравенозна инфузия, последвана от допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на 2-та и 6-та седмица след първата инфузия. Ако пациентът не отговори след тези 3 дози, лечението с инфликсимаб не трябва да се продължава.

При пациенти, които отговарят на лечението, алтернативните стратегии за продължаване на лечението са:

- Поддържащо лечение: Допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на всеки 8 седмици или
- Повторен курс: Инфузия в доза 5 mg/kg, ако признаците и симптомите на болестта рецидивират, последвани от инфузии в доза 5 mg/kg на всеки 8 седмици (вж. „Повторен курс” по-долу, както и точка 4.4).

Макар да липсват сравнителни данни, ограничените данни при пациенти, първоначално повлияни се от лечение в доза 5 mg/kg, но при които впоследствие клиничният отговор се е загубил, показват, че при някои пациенти повлияването може да се възстанови с повишаване на дозата (вж. точка 5.1). Продължаването на терапията трябва да се обмисли много внимателно при пациенти, при които не се наблюдава терапевтичен ефект след коригиране на дозата.

Опитът с повторни курсове при рецидив на признаците и симптомите на болест на Crohn е ограничен и няма сравнителни данни за съотношението полза/риск при алтернативните стратегии за продължаване на лечението.

Улцерозен колит

5 mg/kg като интравенозна инфузия, след което – допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на 2-та и 6-та седмица след първата инфузия, последвани от инфузии на всеки 8 седмици.

Наличните данни говорят, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 14 седмици от началото на лечението, т.е. след третата доза. При пациенти, при които през този период няма данни за терапевтичен ефект, продължаването на лечението трябва да се обмисли внимателно.

Анкилозирац спондилит

5 mg/kg като интравенозна инфузия, след което – допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на 2-та и 6-та седмица след първата инфузия, последвани от инфузии на всеки 6 до 8 седмици. Ако пациентът не отговори в рамките на 6 седмици (т.е. след втората доза), лечението с инфликсимаб не трябва да продължава.

Псориатичен артрит

5 mg/kg като интравенозна инфузия, след което – допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на 2-та и 6-та седмица след първата инфузия, последвани от инфузии на всеки 8 седмици.

Псориазис

5 mg/kg като интравенозна инфузия, след което – допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на 2-та и 6-та седмица след първата инфузия, последвани от инфузии на всеки 8 седмици. Ако пациентът не отговори в рамките на 14 седмици (т.е. след четвъртата доза), лечението с инфликсимаб не трябва да продължава.

Повторен курс при болест на Crohn и ревматоиден артрит

Ако признаците и симптомите на болестта рецидивират, може да се започне нов курс с инфликсимаб в рамките на 16 седмици след последната инфузия. В клиничните проучвания са наблюдавани реакции на забавена свръхчувствителност, които са били нечести и са се проявявали след периоди без прием на инфликсимаб, по-малки от 1 година (вж. точки 4.4 и 4.8). Безопасността и ефикасността при повторен курс след период без прием на инфликсимаб, продълг от 16 седмици, не са установени. Това важи както за пациенти с болест на Crohn, така и за пациенти с ревматоиден артрит.

Повторен курс при улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на повторен курс, извън схемата на прилагане на инфузия на всеки 8 седмици, не са установени (вж. точки 4.4 и 4.8).

Повторен курс при анкилозирац спондилит

Безопасността и ефикасността на повторен курс, извън схемата на прилагане на инфузия на всеки 6 до 8 седмици, не са установени (вж. точки 4.4 и 4.8).

Повторен курс при псориатичен артрит

Безопасността и ефикасността на повторен курс, извън схемата на прилагане на инфузия на всеки 8 седмици, не са установени (вж. точки 4.4 и 4.8).

Повторен курс при псориазис

Ограниченият опит от повторен курс на лечение при псориазис с единична доза инфликсимаб след интервал от 20 седмици показва, че ефикасността намалява, а честотата на развитие на леки до умерени инфузионни реакции нараства в сравнение с началната индукционна терапия (вж. точка 5.1).

Ограниченият опит от повторен курс на лечение след обостряне на заболяването, чрез реиндукционен режим, предполага повишена честота на инфузионни реакции, включително и сериозни, в сравнение с 8-седмично поддържащо лечение (вж. точка 4.8).

Повторен курс за всички показания

Не се препоръчва реиндукционен режим, в случай че поддържащото лечение е прекъснато и се налага то да бъде започнато отново (вж. точка 4.8). При това положение лечението трябва да започне отново с единична доза инфликсимаб, последвана от описаните по-горе препоръки за поддържащи дози.

Специални популации

Старческа възраст

Не са провеждани специфични проучвания за инфликсимаб при пациенти в старческа възраст. В клинични проучвания не са наблюдавани големи свързани с възрастта разлики в клирънса и обема на разпределение. Не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2). За повече информация относно безопасността на инфликсимаб при пациенти в старческа възраст вижте точки 4.4 и 4.8.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

Инфликсимаб не е проучван при тези пациентски популации. Препоръки за дозировката не могат да бъдат направени (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Болест на Crohn (6 до 17 години)

5 mg/kg като интравенозна инфузия, след което – допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на 2-та и 6-та седмица след първата инфузия, последвани от инфузии на всеки 8 седмици. Наличните данни не подкрепят продължаването на лечението с инфликсимаб при деца и юноши, неотговорили в рамките на 10 седмици от започване на лечението (вж. точка 5.1).

При някои пациенти за поддържане на клиничния ефект може да са необходими по-къси интервали между инфузиите, докато при други може да са достатъчни и по-дълги интервали. Пациенти, при които са били скъсени дозовите интервали до по-малко от 8 седмици, може да са с повишен риск от нежелани реакции. При тези пациенти, при които не се отчита допълнителна терапевтична полза след смяната на дозовите интервали, такава продължителна терапия с по-къси дозови интервали трябва внимателно да се обмисли.

Безопасността и ефикасността на инфликсимаб не са проучени при деца под 6-годишна възраст с болест на Crohn. Наличните към момента фармакокинетични данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировката при деца на възраст под 6 години не могат да бъдат направени.

Улцерозен колит (от 6 до 17 години)

5 mg/kg като интравенозна инфузия, последвана от допълнителни инфузии от 5 mg/kg, на 2-та и 6-та седмица след първата инфузия, последвани от инфузии на всеки 8 седмици. Наличните данни не подкрепят продължаване на лечението с инфликсимаб при педиатрични пациенти, неотговорили в рамките на първите 8 седмици от започване на лечението (вж. точка 5.1).

Безопасността и ефикасността на инфликсимаб не са проучени при деца под 6-годишна възраст с улцерозен колит. Наличните към момента фармакокинетични данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировката при деца на възраст под 6 години не могат да бъдат направени.

Псориазис

Безопасността и ефикасността на инфликсимаб при деца и юноши под 18-годишна възраст за показанието псориазис все още не са установени. Наличните към момента данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Ювенилен идиопатичен артрит, псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит

Безопасността и ефикасността на инфликсимаб при деца и юноши под 18-годишна възраст за показанията ювенилен идиопатичен артрит, псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит все още не са установени. Наличните към момента данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Ювенилен ревматоиден артрит

Безопасността и ефикасността на инфликсимаб при деца и юноши под 18-годишна възраст за показанието ювенилен ревматоиден артрит все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Инфликсимаб трябва да се прилага интравенозно за период от 2 часа. Всички пациенти, на които е приложен инфликсимаб, трябва да останат под наблюдение поне 1-2 часа след инфузията с оглед развитие на остри инфузионни реакции. Трябва да има условия за оказване на спешна помощ (адреналин, антихистамини, кортикостероиди и възможност за интубация). Може да се направи премедикация, например с антихистамин, хидрокортизон и/или парацетамол, а скоростта на инфузията може да се намали, за да се ограничи рискът от инфузионни реакции, особено ако пациентът има анамнеза за такива (вж. точка 4.4).

Съкратена продължителност на инфузиите в рамките на показанията за възрастни

При внимателно подбрани възрастни пациенти, които са толерирали най-малко 3 начални 2-часови инфузии на инфликсимаб (индукционна фаза) и получават поддържаща терапия, може да се обмисли прилагането на последващи инфузии за период не по-малък от 1 час. Ако се развие инфузионна реакция, свързана със съкратена продължителност на инфузията, трябва да се обмисли по-бавна скорост при бъдещи инфузии, ако се налага продължаване на лечението. Не са проучвани инфузии със съкратена продължителност при дози > 6 mg/kg (вж. точка 4.8).

За указания относно приготвянето и прилагането на разтвора вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към други миши протеини или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с туберкулоза или други тежки инфекции като сепсис, абсцеси и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Пациенти с умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност (III/IV ФК по NYHA) (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

С цел подобряване на проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да записват.

Инфузионни реакции и свръхчувствителност

При приложение на инфликсимаб са наблюдавани остри инфузионни реакции, включително анафилактичен шок, както и реакции на забавена свръхчувствителност (вж. точка 4.8).

Острите инфузионни реакции, включително и анафилактични реакции, могат да се развият по време на (за секунди) или до няколко часа след инфузията. Ако се развият остри инфузионни реакции, инфузията трябва да се спре веднага. Трябва да има условия за оказване на спешна помощ (адреналин, антихистамини, кортикостероиди и набор за интубация). Може да се прави премедикация, напр. с антихистамини, хидрокортизон и/или парацетамол, за профилактика на леки и преходни реакции.

Възможно е да се развият антитела срещу инфликсимаб, като появата им е свързана с повишена честота на инфузионните реакции. Малка част от инфузионните реакции са сериозни алергични реакции. Освен това е наблюдавана и връзка между развитието на антитела срещу инфликсимаб и намалена продължителност на ремисията. Съвместното приложение на инфликсимаб с имуномодулатори е свързано с по-ниска честота на развитие на антитела срещу инфликсимаб и по-ниска честота на инфузионните реакции. Ефектът от съвместното приложение на имуномодулатори е по-изразен при пациенти, лекувани епизодично с Remsima, отколкото при пациенти на поддържащо лечение. Пациентите, при които приложението на имуносупресори е спряно преди започване на лечението или по време на лечението с инфликсимаб, са с повишен риск от развитие на антитела. Антителата срещу инфликсимаб не винаги могат да бъдат открити в серум. При развитие на сериозни реакции, трябва да се започне симптоматично лечение и да не се правят нови инфузии инфликсимаб (вж. точка 4.8).

В клиничните проучвания има съобщения за реакции на забавена свръхчувствителност. Наличните данни говорят за повишен риск от реакции на забавена свръхчувствителност при удължаване на периода без прием на инфликсимаб. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да търсят медицинска помощ при развитие на прояви на забавена нежелана реакция (вж. точка 4.8). Пациенти, при които се провежда повторно лечение след продължителен интервал, трябва да са под строго наблюдение за признаци и симптоми на забавена свръхчувствителност.

Инфекции

Преди, по време на и след лечението с инфликсимаб пациентите трябва да са под строго наблюдение за развитие на инфекции, включително и на туберкулоза. Понеже елиминирането на инфликсимаб може да продължи до 6 месеца, наблюдението трябва да продължи през целия период. Ако при даден пациент се развие сериозна инфекция или сепсис, лечението с инфликсимаб не трябва да продължава.

С повишено внимание трябва да се подхожда при обсъждане на лечение с инфликсимаб при пациенти с хронични инфекции или анамнеза за рекурентни инфекции, включително при пациенти на съпътстващо лечение с имуносупресори. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да избягват излагане на възможни рискови фактори за инфектиране.

Тумор-некротизиращият фактор алфа (TNF_{α}) е медиатор на възпалението и модулатор на клетъчния имунен отговор. Експерименталните данни показват, че TNF_{α} е от основно значение в борбата срещу причинителите на вътреклетъчни инфекции. Клиничният опит показва, че при някои пациенти, които са на лечение с инфликсимаб, антиинфекциозният имунитет е отслабен.

Трябва да се отбележи, че потискането на TNF_{α} може да маскира някои симптоми на инфекции, като например повишената температура. Ранното разпознаване на атипични клинични белези на сериозни инфекции и на типични клинични белези на редки и необичайни инфекции е изключително важно с оглед навременното поставяне на диагноза и започване на лечение.

Пациентите, приемащи TNF-блокери, са по-податливи към развитие на сериозни инфекции.

При пациенти, лекувани с инфликсимаб, е наблюдавано развитие на туберкулоза, бактериални инфекции, включително сепсис и пневмония, инвазивни гъбични, вирусни и други опортюнистични инфекции. Някои от тези инфекции са били с летален изход; най-често съобщаваните опортюнистични инфекции с честота на смъртни случаи > 5% включват пневмоцистна пневмония, кандидоза, листериоза и аспергилоза.

Пациенти, които развият нова инфекция по време на лечението с инфликсимаб, трябва да останат под лекарско наблюдение и да им бъде направен обстоен диагностичен преглед. Приемът на инфликсимаб трябва да бъде преустановен, ако при пациента се развие нова сериозна инфекция или сепсис, като се назначи подходящо антимикробно или противогъбично лечение, докато инфекцията не бъде овладяна.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с инфликсимаб, има съобщения за развитие на активна туберкулоза. Трябва да се отбележи, че повечето от тези съобщения са за екстрапулмонална туберкулоза, която се проявява или като локално, или като дисеминирано заболяване.

Преди започване на лечение с инфликсимаб, при всички пациенти трябва да бъде изключена както активна, така и латентна туберкулоза. Това включва подробна анамнеза с насочени въпроси за прекарана туберкулоза или възможен контакт с болни от туберкулоза, както и предлагаща и/или настояща имunosупресивна терапия. При всички пациенти трябва да се правят съответните скринингови изследвания според местните препоръки (напр. туберкулинов тест, рентгенография на гръден кош и/или интерферон – гама тест). Препоръчва се резултатите от тези изследвания да се впишат в сигналната карта на пациента. Лекуващият лекар трябва да има предвид съществуващия риск от фалшиво-отрицателен туберкулинов кожен тест при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се диагностицира активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с инфликсимаб (вж. точка 4.3).

При съмнение за латентна туберкулоза, пациентът трябва да се консултира с лекар с опит в лечението на туберкулоза. При всички описани по-долу случаи трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечението с инфликсимаб.

Ако се диагностицира латентна туберкулоза, преди започване на лечението с инфликсимаб трябва да се започне туберкулостатична терапия в съответствие с местните препоръки.

Преди започване на лечението с инфликсимаб, при пациенти с няколко или значими рискови фактори за туберкулоза и отрицателен резултат от изследванията за латентна туберкулоза, трябва да се обсъди започване на туберкулостатично лечение.

При пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не е сигурно, че е проведен пълен курс на лечение, също трябва да се обсъди провеждането на туберкулостатично лечение преди започване на терапията с инфликсимаб.

Съобщени са някои случаи на активна туберкулоза при пациенти, лекувани с инфликсимаб по време на и след лечение на латентна туберкулоза.

Всички пациенти трябва да бъдат информирани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако по време на или след края на лечението с инфликсимаб развият признаци/симптоми, подсказващи наличие на туберкулоза (напр. упорита кашлица, загуба на тегло, субфебрилна температура).

Инвазивни гъбични инфекции

Ако при пациенти, лекувани с инфликсимаб, се развие сериозно системно заболяване, трябва да се подозира инвазивна гъбична инфекция като аспергилоза, кандидоза, пневмоцистна пневмония, хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза и още на ранен етап от изследванията на тези пациенти трябва да се направи консултация с лекар, който е специалист в диагностиката и лечението на инвазивни гъбични инфекции.

Инвазивните гъбични инфекции могат да протекат по-скоро като дисеминирано, отколкото локализирано заболяване и при някои пациенти с активна инфекция тестовете за антигени и антитела могат да са отрицателни. Трябва да се обмисли подходяща емпирична противогъбична терапия, като се вземе под внимание както риска от тежка гъбична инфекция, така и рисковете от противогъбичната терапия.

При пациенти, които са живели или пътували по места, където инвазивните гъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза са ендемични, ползите и рисковете от лечението с инфликсимаб трябва внимателно да се обсъдят, преди да се назначи лечение с инфликсимаб.

Фистулизираща болест на Crohn

При пациентите с фистулизираща болест на Crohn с остри гнойни фистули не трябва да се започва лечение с инфликсимаб, докато не се изключи евентуален фокус на инфекция, най-вече абсцес (вж. точка 4.3).

Реактивация на хепатит В (HBV)

При пациенти, хронични носители на вируса на хепатит В, лекувани с антагонисти на TNF, включително инфликсимаб, е наблюдавана реактивация на вируса. Някои от случаите са били с летален изход.

Пациентите трябва да бъдат изследвани за HBV инфекция преди започване на лечение с инфликсимаб. При пациенти, които са позитивни за HBV инфекция, се препоръчва консултация с лекар, който има опит в лечението на хепатит В. Носителите на HBV, при които се налага провеждане на лечение с инфликсимаб, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и в продължение на няколко месеца след края на лечението. Няма достатъчно данни за едновременно лечение на носители на HBV с противовирусни лекарствени продукти и TNF-антагонисти с цел профилактика на HBV реактивация. При пациентите, при които се развие реактивация на HBV, лечението с инфликсимаб трябва да се спре и да се започне ефективно противовирусно лечение и подходяща поддържаща терапия.

Хепатобилиарни нарушения

По време на постмаркетинговия период на инфликсимаб са наблюдавани случаи на иктер и неинфекциозен хепатит, понякога с характеристика на автоимунен хепатит. Има отделни случаи на чернодробна недостатъчност, водеща до необходимост от чернодробна трансплантация, или до смърт. Пациентите със симптоми или признаци за нарушена чернодробна функция трябва да бъдат оценени за данни за чернодробно увреждане. Ако се развие иктер и/или АЛАТ се повиши ≥ 5 пъти над горната граница на нормата, лечението с Remsima трябва да се спре и да се назначат подробни изследвания за уточняване на чернодробната функция.

Едновременно приложение на инхибитори на TNF-алфа и анакинра

При клинични проучвания на едновременно приложение на анакинра и етанерцепт, друг TNF α -блокатор, са наблюдавани сериозни инфекции и неутропения, като клиничният ефект не превъзхожда този от самостоятелното приложение на етанерцепт. Естеството на нежеланите

реакции, наблюдавани при приложение на комбинацията от етанерцепт и анакинра е такава, че сходни прояви на токсичност могат да се наблюдават и при едновременно приложение на анакинра и други TNF α -блокери. Поради това не се препоръчва едновременното приложение на инфликсимаб и анакинра.

Едновременно приложение на TNF-алфа инхибитори и абатацепт

При клинични проучвания едновременното приложение на TNF-антагонисти и абатацепт се свързва с повишен риск от развитие на инфекции, включително тежки инфекции, в сравнение със самостоятелно лечение с TNF-антагонисти, без клинично значими ползи. Не се препоръчва едновременното приложение на инфликсимаб и абатацепт.

Едновременно приложение с други биологични лекарствени продукти

Няма достатъчно информация по отношение на едновременната употреба на инфликсимаб с други биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на същите заболявания, за които се използва инфликсимаб. Едновременната употреба на инфликсимаб с тези биологични продукти не се препоръчва поради възможността за повишаване на риска от инфекция и други потенциални фармакологични взаимодействия.

Преминаване от един вид биологичен DMARD към друг

Необходимо е повишено внимание и пациентите трябва да продължат да бъдат проследявани при преминаване от един биологичен лекарствен продукт към друг, тъй като припокриването на биологична активност може допълнително да повиши риска от нежелани реакции, включително инфекция.

Ваксинации

Препоръчва се, ако е възможно, преди започване на лечението с Remsima да се направят всички ваксинации на пациентите, в съответствие с имунизационния календар. На пациентите, лекувани с инфликсимаб, могат да се правят едновременно ваксини, с изключение на живи ваксини (вж. точки 4.5 и 4.6).

В подгрупа от 90 възрастни пациенти с ревматоиден артрит в ASPIRE проучването, при сходен процент пациенти във всяка група на лечение (метотрексат плюс: плацебо [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] или 6 mg/kg инфликсимаб [n = 46]) се появява ефективно двукратно увеличение на титъра на поливалентна пневмококова ваксина, показващо, че инфликсимаб не повлиява T-клетъчно независимия хуморален имунен отговор. Обаче проучвания от публикуваната литература при различни индикации (напр. ревматоиден артрит, псориазис, болест на Crohn) предполагат, че неживите ваксини, приложени по време на лечение с анти-TNF продукти, включително инфликсимаб, може да предизвикат по-слаб имунен отговор, отколкото при пациенти, които не получават лечение с анти-TNF продукти.

Живи ваксини/терапевтични инфекциозни агенти

Данните за отговора при ваксиниране с живи ваксини или за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, които са на лечение с анти-TNF продукти, са ограничени. Употребата на живи ваксини може да доведе до клинични инфекции, включително дисеминирани инфекции. Не се препоръчва едновременно прилагане на живи ваксини с инфликсимаб.

При кърмачета, изложени *in utero* на инфликсимаб, е съобщен фатален случай поради дисеминирана инфекция с бацил на Калмет и Герен (*Bacillus Calmette-Guérin*, BCG) след прилагане на BCG ваксина след раждането. Препоръчва се да се изчака поне шест месеца след

раждане преди прилагане на живи ваксини на кърмачета, изложени *in utero* на инфликсимаб (вж. точка 4.6).

Друга употреба на терапевтични инфекциозни агенти като живи атенюирани бактерии (напр. вливане на VCG в пикочния мехур при лечение на рак) може да доведе до клинични инфекции, включително дисеминирани инфекции. Препоръчва се да не се прилагат терапевтични инфекциозни агенти едновременно с инфликсимаб.

Автоимунни процеси

Относителният дефицит на TNF α , предизвикан от лечение с анти-TNF продукти, може да предизвика отключване на автоимунен процес. Ако при даден пациент след лечение с инфликсимаб се проявят симптоми, насочващи към лупус-подобен синдром, съпроводени от позитивиране на антитела срещу двойноверижна ДНК, не трябва да се провеждат нови курсове с инфликсимаб (вж. точка 4.8).

Неврологични събития

Употребата на TNF-блокиращи средства, включително инфликсимаб, се свързва със случаи на отключване или обостряне на клинично и/или рентгенологично изяви демиелинизиращи нарушения, засягащи централната нервна система, включително множествена склероза, както и демиелинизиращи нарушения, засягащи периферната нервна система, включително синдром на Guillain-Barré. При пациенти с анамнеза за съществуващи или за наскоро появили се демиелинизиращи нарушения, преди започване на лечение с инфликсимаб внимателно трябва да се преценят ползите и рисковете от лечението с анти-TNF продукти. Ако тези нарушения се развият, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с инфликсимаб.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

В контролираните клинични проучвания на TNF-блокери сред пациентите, лекувани с TNF-блокери, са наблюдавани повече случаи на злокачествени новообразувания, включително и лимфоми, в сравнение с контролните групи. В клиничните проучвания на инфликсимаб за всички одобрени показания, честотата на развитие на лимфом при лекуваните с инфликсимаб пациенти е по-висока, отколкото очакваната в общата популация, но като цяло развитието на лимфом остава рядко. В постмаркетингови условия има съобщения за случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. При пациенти с ревматоиден артрит с голяма давност и висока активност на възпалителното заболяване съществува повишен риск от поява на лимфом и левкемия, което усложнява оценката на риска.

В клинично проучване на приложение на инфликсимаб при пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) в групата на лекуваните с инфликсимаб пациенти има повече съобщения за развитие на злокачествени заболявания, отколкото в контролната група. Всички пациенти са с анамнеза за тютюнопушене. При обсъждане на лечение трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване във връзка с тютюнопушене.

Въз основа на известното до момента не може да се изключи съществуването на повишен риск за развитие на лимфом или друго злокачествено заболяване при пациенти, лекувани с TNF-блокери (вж. точка 4.8). При обсъждане на лечение с TNF-блокери при пациенти с анамнеза за злокачествено заболяване, или при обсъждане на продължаване на лечението при пациенти, при които се е развило злокачествено заболяване, трябва да се подхожда с повишено внимание.

С повишено внимание трябва да се подхожда и при пациенти с псориазис и анамнеза за сериозна имunosупресивна терапия или продължителна PUVA-терапия.

В постмаркетингови условия има съобщения за злокачествени заболявания, някои с фатален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-блокери,

включително инфликсимаб (начало на лечението \leq 18-годишна възраст). Приблизително половината от тези случаи са лимфоми. Другите случаи обхващат най-различни злокачествени заболявания, в т.ч. редки заболявания, обикновено свързвани с имunosупресия. При пациенти, лекувани с TNF-блокери не може да се изключи риск от поява на злокачествени заболявания.

В постмаркетинговия период има съобщения за случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (HSTCL) при пациенти, лекувани с TNF-блокери, включително инфликсимаб. Този рядък Т-клетъчен лимфом е с агресивен ход и обикновено е с летален изход. Почти всички пациенти са получили лечение с AZA или 6-MP едновременно или непосредствено преди TNF-блокери. По-голямата част от случаите на развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом, при лечение с инфликсимаб, са при пациенти с болест на Crohn или улцерозен колит, като повечето от тях са съобщавани при юноши или младежи от мъжки пол. Потенциалният риск от комбиниране на AZA или 6-MP с инфликсимаб трябва внимателно да бъде обмислен. При пациенти, лекувани с инфликсимаб, не може да се изключи съществуването на риск за развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с TNF-блокери, включително инфликсимаб (вж. точка 4.8) се съобщава за меланом и Меркел-клетъчен карцином. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи, особено при пациенти с рискови фактори за рак на кожата.

В популационно ретроспективно кохортно проучване, използващо данни от националните шведски здравни регистри, е открита повишена честота на цервикален карцином при жени с ревматоиден артрит, лекувани с инфликсимаб в сравнение с пациенти, които не са лекувани с биологични продукти или общата популация, включително и тези на възраст над 60 години. Периодичното скринингово изследване трябва да продължи при жени, лекувани с инфликсимаб, включително при тези на възраст над 60 години.

Всички пациенти с улцерозен колит, които са с повишен риск от развитие на дисплазия или колоректален карцином (например пациентите с дългогодишен улцерозен колит или първичен склерозиращ холангит), както и такива с анамнеза за дисплазия или колоректален карцином, преди започване на терапията и на редовни интервали след започването ѝ трябва да се изследват за наличие на дисплазия. Изследването трябва да включва колоноскопия с биопсии според местните препоръки. Наличните до момента данни не показват лечението с инфликсимаб да повлиява риска от развитие на дисплазия или колоректален карцином.

Понеже рискът от развитие на карцином при лекувани с инфликсимаб пациенти и с новооткрита дисплазия не е оценяван, съотношението между риска и ползата от продължителна терапия трябва внимателно да се оценява от клинициста при всеки отделен пациент.

Сърдечна недостатъчност

Инфликсимаб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (I/II ФК по NYHA). Пациентите трябва да са под строг контрол и лечението с инфликсимаб не трябва да се продължава при пациенти, при които се развие или се влоши съществуваща сърдечна недостатъчност (вж. точки 4.3 и 4.8).

Хематологични реакции

Съществуват съобщения за случаи на панцитопения, левкопения, неутропения и тромбоцитопения при пациенти, получаващи TNF-блокери, включително инфликсимаб. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми, които предполагат наличие на кръвна дискразия (напр. персистиращ фебрилитет, кръвонасядания, кръвене, бледност). При пациенти с установени значими хематологични аномалии трябва да се обсъди прекратяване на лечението с инфликсимаб.

Други

Опитът по отношение на безопасността при лечението с инфликсимаб на пациенти, подложени на хирургични операции, включително артропластика, е ограничен. Ако се планира операция, под внимание трябва да се вземе дългият полуживот на инфликсимаб. Пациентите, при които се налага операция по време на лечението с инфликсимаб, трябва да бъдат следени внимателно за развитие на инфекции и при нужда трябва да се взимат необходимите мерки.

Липсата на отговор при пациенти с болест на Crohn може да говори, че пациентът има фибротични стриктури, които може да изискват хирургично лечение. Липсват данни, които да предполагат, че инфликсимаб води до прогресия на стриктурите или причинява развитие на стриктури.

Специални популации

Старческа възраст

Честотата на сериозни инфекции при пациенти, на възраст 65 и повече години, лекувани с инфликсимаб, е била по-висока от тази при пациенти под 65-годишна възраст. Някои от тях са били с фатален изход. При лечението на пациенти в старческа възраст трябва да се обърне специално внимание по отношение на риска от инфекция (вж. точка 4.8).

Педиатрична популация

Инфекции

В клиничните проучвания инфекции са съобщавани при по-висок процент педиатрични пациенти, отколкото при възрастни пациенти (вж. точка 4.8).

Ваксинации

При педиатрични пациенти се препоръчва, ако е възможно, преди започване на лечението с инфликсимаб да се направят всички ваксинации в съответствие с имунизационния календар. При педиатрични пациенти, лекувани с инфликсимаб, могат да се правят едновременно ваксини, с изключение на живи ваксини (вж. точки 4.5 и 4.6).

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

В постмаркетингови условия има съобщения за злокачествени заболявания, някои с фатален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-блокери, включително инфликсимаб (начало на лечението \leq 18-годишна възраст). Приблизително половината от тези случаи са лимфоми. Другите случаи обхващат най-различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, свързани обикновено с имуносупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-блокери, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания

В постмаркетинговия период има съобщения за случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (HSTCL) при пациенти, лекувани с TNF-блокери, включително инфликсимаб. Този рядък тип Т-клетъчен лимфом е с много агресивен ход на протичане и обикновено е с летален изход. Почти всички пациенти са получили лечение с AZA или 6-MP едновременно или непосредствено преди TNF-блокери. По-голямата част от случаите на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при лечение с инфликсимаб са при пациенти с болест на Crohn или улцерозен колит, като повечето от тях са съобщавани при юноши или младежи от мъжки пол. Потенциалният риск от комбиниране на AZA или 6-MP с инфликсимаб трябва внимателно да бъде обмислен. При пациенти, лекувани с инфликсимаб, не може да се изключи риск за развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (вж. точка 4.8).

Съдържание на натрий

Remsima съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий. Обаче, Remsima се разрежда с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий (вж. точка 6.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Има данни, че при пациенти с ревматоиден артрит, псориазичен артрит и болест на Crohn, едновременното приложение на инфликсимаб с метотрексат и други имуномодулатори намалява образуването на антитела срещу инфликсимаб и води до повишаване на плазмените му концентрации. Все пак, тези данни не са напълно сигурни поради ограниченията на методите за изследване на концентрациите на инфликсимаб и антителата срещу инфликсимаб в серум.

Изглежда, че кортикостероидите не променят фармакокинетиката на инфликсимаб в клинично значима степен.

Едновременното прилагане на инфликсимаб с други биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на същите заболявания, за които се използва инфликсимаб, включително анакинра и абатацепт, не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Препоръчва се по време на лечението с инфликсимаб да не се правят ваксинации с живи ваксини. Също така се препоръчва да не се правят ваксинации с живи ваксини на кърмачета след *in utero* излагане на инфликсимаб поне 6 месеца след раждане (вж. точка 4.4).

Препоръчва се да не се прилагат терапевтични инфекциозни агенти едновременно с инфликсимаб (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да обмислят употребата на адекватна контрацепция за предпазване от бременност и да продължат да я използват поне 6 месеца след последното приложение на инфликсимаб.

Бременност

Според проспективно събирани данни, средният брой бременности с експозиция на инфликсимаб, водещи до раждане на живо дете с известен изход, включително приблизително 1 100 с експозиция по време на първия триместър, не показва повишение в честотата на малформации при новороденото.

Въз основа на обсервационно проучване от Северна Европа, при жени, изложени на инфликсимаб по време на бременност (със или без имуномодулатори/кортикостероиди, 270 бременности) се наблюдават повишен риск (OR, 95% CI; p-стойност) за цезарово сечение (1,50; 1,14-1,96; p = 0,0032), преждевременно раждане (1,48; 1,05-2,09; p = 0,024), по-нисък ръст за съответната гестационна седмица (2,79; 1,54-5,04; p = 0,0007) и ниско тегло на новороденото при раждане (2,03; 1,41-2,94; p = 0,0002), в сравнение с жени, изложени само на имуномодулатори и/или кортикостероиди (6 460 бременности). Потенциалният принос на експозицията на инфликсимаб и/или тежестта на подлежащото заболяване при тези изходи остава неясен.

Поради инхибирането на TNF α , приложеният по време на бременността инфликсимаб може да промени нормалния имунен отговор на новороденото. При проучване на токсичността за развитието при мишки с аналогично антитяло, което селективно инхибира функционалната активност на мишия TNF α , не са установени данни за токсични ефекти спрямо майката, ембриотоксичност или тератогенен ефект (вж. точка 5.3).

Наличният клиничен опит е ограничен. Инфликсимаб трябва да се използва по време на бременност, само ако е абсолютно необходимо.

Инфликсимаб преминава през плацентата и се установява до в серума на кърмачета до 6 месеца след раждане. След *in utero* експозиция на инфликсимаб, кърмачетата може да са с повишен риск от развитие на инфекция, включително тежка дисеминирана инфекция, която може да бъде фатална. Не се препоръчва приложение на живи ваксини (напр. VCG ваксина) поне 6 месеца след раждането при кърмачета, които са били изложени *in utero* на инфликсимаб (вж. точки 4.4 и 4.5). Съобщавани са също случаи на агранулоцитоза (вж. точка 4.8).

Кърмене

Не е известно дали инфликсимаб се екскретира в майчиното мляко, както и дали се резорбира след поглъщане. Понеже човешките имуноглобулини се екскретират в млякото, жените не трябва да кърмят поне 6 месеца след края на лечението с инфликсимаб.

Фертилитет

Предклиничните данни не са достатъчни, за да се направят заключения за влиянието на инфликсимаб върху фертилитета и общата репродуктивна функция (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Remσίma може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След приложение на инфликсимаб може да се появи замаяване (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най – честата нежелана лекарствена реакция (НЛР), за която се съобщава в клиничните изпитвания, е инфекция на горните дихателни пътища, появяваща се при 25,3% от пациентите, лекувани с инфликсимаб, в сравнение с 16,5% от контролните пациенти. Най – сериозните НЛР, свързани с употребата на TNF-блокери, за които има съобщения при лечение с инфликсимаб, включват реактивация на хепатит В (HBV), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), сериозни инфекции (включително сепсис, опортюнистични инфекции и туберкулоза), серумна болест (реакции на забавена свръхчувствителност), хематологични реакции, системен лупус еритематозус/лупус – подобен синдром, нарушения, свързани с демиелинизация, хепатобилиарни нарушения, лимфом, HSTCL, левкемия, Меркел-клетъчен карцином, меланом, злокачествени заболявания в педиатричната популация, саркоидоза/саркоид-подобна реакция, интестинален или перианален абсцес (при болест на Crohn) и сериозни реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 1 са изброени както НЛР, получени въз основа на опита от клинични проучвания, така и нежелани реакции, някои от които с летален изход, съобщени при постмаркетинговия опит. В рамките на системно-органичните класове, нежеланите реакции са групирани по честота както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не

може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции при клинични проучвания и от постмаркетингов опит

<i>Инфекции и инфестации</i>	
Много чести	Вирусна инфекция (напр. грип, херпес-вирусна инфекция).
Чести:	Бактериални инфекции (напр. сепсис, целулит, абсцес).
Нечести:	Туберкулоза, гъбични инфекции, (напр. кандидоза).
Редки:	Менингит, опортюнистични инфекции (като например инвазивни гъбични инфекции, [пневмоцистна пневмония, хистоплазмоза, аспергилоза, кокцидиоидомикоза, криптококоза, бластомикоза], бактериални инфекции [атипична микобактериална, листериоза, салмонелоза] и вирусни инфекции [цитомегаловирус]), паразитни инфекции, реактивация на хепатит В.
С неизвестна честота:	Инфекция, предизвикана от ваксина (след <i>in utero</i> експозиция на инфликсимаб)*.
<i>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</i>	
Редки:	Лимфом, неходжкинов лимфом, болест на Hodgkin, левкемия, меланом, цервикален карцином.
С неизвестна честота:	Хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (главно при юноши и млади мъже с болест на Crohn и улцерозен колит), Меркел-клетъчен карцином.
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
Чести:	Неутропения, левкопения, анемия, лимфаденопатия.
Нечести:	Тромбоцитопения, лимфопения, лимфоцитоза.
Редки:	Агранулоцитоза, (включително кърмачета изложени <i>in utero</i> на инфликсимаб) тромботична тромбоцитопенична пурпура, панцитопения, хемолитична анемия, идиопатична тромбоцитопенична пурпура.
<i>Нарушения на имунната система</i>	
Чести:	Симптоми на респираторна алергия.
Нечести:	Анафилактична реакция, лупус-подобен синдром, серумна болест или реакция, наподобяваща серумна болест.
Редки:	Анафилактичен шок, васкулит, саркоид-подобна реакция.
<i>Психични нарушения</i>	
Чести:	Депресия, безсъние.
Нечести:	Амнезия, тревожност, объркване, сънливост, нервност.
Редки:	Апатия.
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Много чести:	Главоболие.
Чести:	Световъртеж, замайване, хипестезия, парестезии.
Нечести:	Гърч, невропатия.
Редки:	Трансверзален миелит, демиелинизиращи процеси, засягащи централната нервна система (заболяване подобно на множествена склероза и неврит на зрителния нерв), демиелинизиращи процеси, засягащи периферната нервна система (синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия и мултифокална моторна невропатия).
<i>Нарушения на очите</i>	
Чести:	Конюнктивит.
Нечести:	Кератит, периорбитални отоци, хордеолум.
Редки:	Ендофталмит

С неизвестна честота:	Преходна загуба на зрението по време на или в рамките на 2 часа след инфузията
<i>Сърдечни нарушения</i>	
Чести:	Тахикардия, палпитации
Нечести:	Сърдечна недостатъчност (новооткрита или влошаваща се), аритмия, синкоп, брадикардия.
Редки:	Цианоза, перикарден излив.
С неизвестна честота:	Миокардна исхемия/инфаркт на миокарда
<i>Съдови нарушения</i>	
Чести:	Хипотония, хипертония, екхимоза, топли вълни, зачервяване.
Нечести:	Периферна исхемия, тромбофлебит, хематома.
Редки:	Циркулаторна недостатъчност, петехия, съдов спазъм.
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	
Много чести:	Инфекция на горните дихателни пътища, синусит.
Чести:	Инфекция на долните дихателни пътища (напр. бронхит, пневмония), диспнея, епистаксис.
Нечести:	Белодробен оток, бронхоспазъм, плеврит, плеврален излив.
Редки:	Интерстициална белодробна болест (включително бързо прогресиращо заболяване, белодробна фиброза и пневмонит).
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Много чести:	Болка в корема, гадене.
Чести:	Кръвоизлив от гастроинтестиналния тракт, диария, диспепсия, гастроэзофагеален рефлукс, запек.
Нечести:	Чревна перфорация, чревна стеноза, дивертикулит, панкреатит, хейлит.
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Чести:	Нарушена чернодробна функция, повишени трансаминази.
Нечести:	Хепатит, хепатоцелуларно увреждане, холецистит.
Редки:	Автоимунен хепатит, иктер.
С неизвестна честота:	Чернодробна недостатъчност.
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Чести:	Поява или влошаване на вече съществуващ псориазис, включително пустулозен псориазис (предимно по дланите и ходилата), уртикария, обрив, пруритус, хиперхидроза, суха кожа, дерматомикоза, екзема, алоpecia.
Нечести:	Булозна ерупция, онихомикоза, себорея, розацея, кожна папилома, хиперкератоза, промяна в кожната пигментация.
Редки:	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, фурункулоза, линейна IgA булозна дерматоза (LABD).
С неизвестна честота:	Влошаване на симптомите на дерматомиозит.
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
Чести:	Артралгия, миалгия, болка в гърба.
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
Чести:	Инфекция на пикочните пътища.
Нечести:	Пиелонефрит.
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
Нечести:	Вагинит.
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Много чести:	Реакция, свързана с инфузията, болка.
Чести:	Болка в гърдите, умора, фебрилитет, реакция на мястото на инжектиране, втрисане, оток.
Нечести:	Забавено зарастване на рани.
Редки:	Образуване на грануломи.

Изследвания

Нечести: Положителен тест за автоантитела.

Редки: Нарушения на факторите на комплемента.

* включително говежда туберкулоза (дисеминирана BCG инфекция), вж. точка 4.4

Реакции, свързани с инфузията

При клиничните проучвания реакция, свързана с инфузията, се дефинира като всяка нежелана реакция, възникнала по време на инфузията или в рамките на 1 час след края на инфузията. При 18% от лекуваните с инфликсимаб пациенти в клинични проучвания фаза III са се развили реакции, свързани с инфузията, докато при получените плацебо – при 5%. Като цяло, по-голям дял от пациентите, получаващи инфликсимаб като монотерапия развиват реакция свързана с инфузията, в сравнение с пациентите, получаващи едновременно инфликсимаб и имуномодулатори. При около 3% от пациентите лечението е прекратено поради реакция, свързана с инфузията, като всички пациенти – без значение дали се е налагало медикаментозно лечение или не, са се възстановили. От лекуваните с инфликсимаб пациенти, които са имали реакция, свързана с инфузията в периода на индукция през 6-а седмица, 27% са развили реакция, свързана с инфузията по време на поддържащия период от седмица 7 до седмица 54. От пациентите, които не са имали реакция, свързана с инфузията по време на индуциращия период, 9% са развили такава по време на поддържащия период.

В клинично проучване при пациенти с ревматоиден артрит (ASPIRE), продължителността на инфузиите е била около 2 часа за първите 3 инфузии. Продължителността на последващите инфузии би могла да се съкрати до не по-кратка от 40 минути при пациенти, които не са развили сериозна реакция, свързана с инфузията. В това изпитване, при 66% от пациентите (686 от 1 040) е осъществена поне една съкратена инфузия с продължителност 90 или по-малко минути, а при 44% от пациентите (454 от 1 040) е реализирана поне една съкратена инфузия с продължителност 60 или по-малко минути. От лекуваните с инфликсимаб пациенти, при които е реализирана поне една съкратена инфузия, реакции, свързани с инфузията са наблюдавани при 15% от пациентите, а сериозни реакции, свързани с инфузията са наблюдавани при 0,4% от пациентите.

В клинично проучване при пациенти с болест на Crohn (SONIC) свързани с инфузията реакции са настъпили при 16,6% (27/163) от пациентите, получавали инфликсимаб като монотерапия, 5% (9/179) от пациентите, получавали инфликсимаб в комбинация с AZA и 5,6% (9/161) от пациентите, получавали AZA като монотерапия. Една сериозна, свързана с инфузията реакция (< 1%) е възникнала при пациент, лекуван с инфликсимаб като монотерапия.

През постмаркетинговия период в резултат на приложението на инфликсимаб са наблюдавани случаи подобни на анафилактични реакции, включително с оток на ларинкса или фаринкса, тежък бронхоспазъм и гърчове (вж. точка 4.4). Съобщава се за случаи на преходна загуба на зрението по време на или в рамките на 2 часа след инфузията на инфликсимаб. Съобщава се също за случаи (някои с летален изход) на миокардна исхемия/инфаркт на миокарда и аритмия, някои в тясна времева връзка с инфузията на инфликсимаб.

Реакции, свързани с инфузията след повторен курс с инфликсимаб

Клинично проучване при пациенти с умерен до тежък псориазис е разработено да оцени ефикасността и безопасността на дългосрочното поддържащо лечение в сравнение с повторен курс с инфликсимаб с индукционен режим (максимум 4 инфузии на 0-ва, 2-ра, 6-та и 14-та седмица) след обостряне на заболяването. Пациентите не са получавали съпътстващо имunosупресивно лечение. При пациентите в рамото на повторно лечение, 4% (8/219) са получили сериозна реакция, свързана с инфузията, спрямо < 1% (1/222) от пациентите на поддържащо лечение. Повечето от сериозните инфузионни реакции са настъпили по време на втората инфузия на 2-ра седмица. Интервалът между последната поддържаща доза и първата реиндукционна доза варира от 35-231 дни. Симптомите включват, но не са ограничени до,

диспнея, уртикария, оток на лицето и хипотония. Във всички случаи лечението с инфликсимаб е прекратено и/или е назначено друго лечение с пълно отзвучаване на признаците и симптомите.

Забавена свръхчувствителност

В клиничните проучвания рядко са наблюдавани реакции на забавена свръхчувствителност, които са се проявили след периоди без прием на инфликсимаб по-малки от 1 година. В проучванията за лечение на псориазис, реакциите на забавена свръхчувствителност са възниквали по-рано в хода на лечението. Признаците и симптомите включват миалгии и/или артралгии с фебрилитет и/или обриви, при някои пациенти с пруритус, оток на лицето, дланите или устните, дисфагия, уртикария, болка в гърлото и главоболие.

Данните за честота на реакциите на забавена свръхчувствителност след периоди без прием на инфликсимаб, по-дълги от една година, са недостатъчни, но ограничените данни от клиничните проучвания сочат, че с удължаване на периода без прием на инфликсимаб, рискът от развитие на забавена свръхчувствителност нараства (вж. точка 4.4).

В едногодишно клинично проучване с многократни инфузии на пациенти с болест на Crohn (проучване ACCENT I), честотата на възникване на наподобяващи серумна болест реакции е била 2,4%.

Имуногенност

При пациентите, при които се развиват антитела срещу инфликсимаб, е по-голяма вероятността (приблизително 2-3 пъти) за възникване на инфузионни реакции. Изглежда, че съвместното приложение с имunosупресори намалява честотата на възникване на инфузионни реакции. В клинични проучвания на еднократно и многократно приложение на инфликсимаб в дози от 1 до 20 mg/kg, антитела срещу инфликсимаб са установени при 14% от пациентите, получаващи освен това и имunosупресори, и при 24% от пациентите, които не получават имunosупресори. При пациентите с ревматоиден артрит, лекувани по препоръчаната схема с метотрексат, антитела срещу инфликсимаб са установени при 8% от пациентите. При пациентите с псориазис, лекувани с инфликсимаб в доза 5 mg/kg със или без метотрексат, антитела срещу инфликсимаб са установени при 15% (при 4% от пациентите, получаващи метотрексат, и при 26% от пациентите, които не са били на лечение с метотрексат в началото на лечението с инфликсимаб). При пациентите с болест на Crohn, които са били на поддържащо лечение, антитела срещу инфликсимаб са установени общо при 3,3% от пациентите, получавали имunosупресори и при 13,3% от пациентите, които не са получавали имunosупресори. Честотата на развитие на антитела е 2 до 3 пъти по-висока при пациенти, лекувани епизодично. Поради методологичните ограничения, отрицателният резултат не изключва наличието на антитела срещу инфликсимаб. При някои пациенти с антитела срещу инфликсимаб във високи титри се установяват данни за намаляване на ефикасността на лечението. При приблизително 28% от пациентите с псориазис, получавали инфликсимаб като поддържащо лечение и без съпътстващо лечение с имуномодулатори, се установяват антитела срещу инфликсимаб (вж. точка 4.4: „Инфузионни реакции и свръхчувствителност“).

Инфекции

При пациенти, лекувани с инфликсимаб, са наблюдавани туберкулоза, бактериални инфекции, включително сепсис и пневмонии, инвазивни гъбични, вирусни и други опортюнистични инфекции. Някои от тези инфекции са били с летален изход; най-често съобщаваните опортюнистични инфекции с честота на смъртни случаи > 5% включват пневмоцистна пневмония, кандидоза, листериоза и аспергилоза (вж. точка 4.4).

В клиничните проучвания при 36% от получаващите инфликсимаб пациенти се е налагало лечение и на инфекции, докато при пациентите, получавали плацебо – при 25%.

Честотата на сериозните инфекции, включително и на пневмонии, в клиничните проучвания за лечение на ревматоиден артрит е по-висока при пациентите, лекувани с инфликсимаб и метотрексат, в сравнение с пациентите, лекувани само с метотрексат, особено при дози 6 mg/kg или по-високи (вж. точка 4.4).

Според спонтанните постмаркетингови съобщения най-честите сериозни нежелани реакции са инфекциите. Някои от тези случаи са били с летален изход. Приблизително 50% от смъртните случаи, за които има съобщения, са били във връзка с инфекция. Има съобщения за случаи на туберкулоза, някои от които с летален изход, включително и на милиарна и екстрапулмонална туберкулоза (вж. точка 4.4).

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

В клиничните проучвания с инфликсимаб, в които са лекувани 5 780 пациенти (5 494 пациентогодини), са установени 5 случая на лимфоми и 26 случая на различни от лимфоми злокачествени заболявания, докато при 1 600-те пациенти, получавали плацебо (941 пациентогодини) е открит 1 случай на различно от лимфом злокачествено заболяване и нито един лимфом.

В дългосрочно проследяване на безопасността при клиничните проучвания с инфликсимаб до 5 години (6 234 пациентогодини, 3 210 пациенти), има съобщения за 5 случая на развитие на лимфоми и 38 случая за развитие на различни от лимфом злокачествени заболявания.

В постмаркетинговия период се съобщава и за случаи на злокачествени заболявания, включително лимфом (вж. точка 4.4).

В клинично проучване при пациенти с умерено тежка до тежка ХОББ – бивши или настоящи пушачи, 157 възрастни пациенти са лекувани с инфликсимаб в дози, близки до прилаганите при ревматоиден артрит и болест на Crohn. При 9 от тези пациенти са открити злокачествени заболявания, включително и един лимфом. Медианата на продължителност та на проследяването е 0,8 години (заболеваемост 5,7% [95% доверителен интервал 2,65%-10,6%]). В контролната група от 77 пациенти има 1 съобщение за злокачествено заболяване [средна продължителност на проследяване 0,8 години; заболеваемост 1,3% [95% доверителен интервал 0,03%-7,0%]]. Основната част от злокачествените заболявания са били новообразувания на белите дробове, главата или шията.

В популационно ретроспективно кохортно проучване, е открита повишена честота на цервикален карцином при жени с ревматоиден артрит, лекувани с инфликсимаб в сравнение с пациенти, които не са лекувани с биологични продукти или общата популация, включително и тези на възраст над 60 години (вж. точка 4.4).

В допълнение, има постмаркетингови съобщения за развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с инфликсимаб, като по-голямата част от тези случаи възникват при пациенти с болест на Crohn или улцерозен колит, повечето от които са юноши или млади мъж (вж. точка 4.4).

Сърдечна недостатъчност

При Фаза II проучване, чиято цел е била оценка на лечението с инфликсимаб при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), при лекуваните с инфликсимаб пациенти е установена по-висока смъртност в резултат на влошаване на сърдечната недостатъчност, особено при пациентите, лекувани с висока доза – 10 mg/kg (т.е. двукратно по-висока от утвърдената доза). В това проучване 150 пациенти със ЗСН III-IV ФК по NYHA (левокамерна фракция на изтласкване $\leq 35\%$) са получавали по 3 инфузии на инфликсимаб в доза 5 mg/kg, 10 mg/kg или плацебо в продължение на 6 седмици. В рамките на 38 седмици са починали 9 от 101 пациенти, лекувани с инфликсимаб (2 лекувани в доза 5 mg/kg и 7 лекувани в доза 10 mg/kg), докато от 49 пациенти, получили плацебо, е починал само един.

През постмаркетинговия период има съобщения за влошаване на сърдечна недостатъчност при пациенти на лечение с инфликсимаб, като установяването на преципитиращи фактори в някои случаи е възможно, а в други – не. През постмаркетинговия период има и съобщения за новооткрита сърдечна недостатъчност, включително и при пациенти без данни за предшестващо сърдечно-съдово заболяване. Сред тези пациенти има и такива на възраст под 50 години.

Хепатобилиарни нарушения

В клинични проучвания за лечение с инфликсимаб са наблюдавани случаи на леко до умерено повишаване на АЛАТ и АСАТ без прогресия към тежко чернодробно увреждане. Наблюдавани са повишавания на АЛАТ ≥ 5 пъти горната граница на нормата (UNL) (вж. Таблица 2). Повишаване на трансаминазите (по-често на АЛАТ, отколкото на АСАТ) е наблюдавано по-често при пациентите на лечение с инфликсимаб, отколкото в контролните групи – както при монотерапия с инфликсимаб, така и при приложението му в комбинация с имunosупресор. В повечето случаи повишаването на трансаминазите е преходно; все пак, при малка част от пациентите, ензимите са останали повишени по-продължително време. Най-общо, пациентите, при които се повишават АЛАТ и АСАТ, остават асимптоматични и стойностите на ензимите се понижават или се нормализират и при продължаване, и при спиране на лечението с инфликсимаб, както и при корекция на съпътстващата терапия. През постмаркетинговия период има съобщения за иктер и хепатит, понякога с характеристика на автоимунен хепатит, при пациенти, лекувани с инфликсимаб (вж. точка 4.4).

Таблица 2
Процент на пациентите с повишение на АЛАТ при клинични проучвания

Показание	Брой пациенти ³		Медиана на периода на проследяване (седмици) ⁴		$\geq 3 \times \text{ULN}$		$\geq 5 \times \text{ULN}$	
	плацебо	инфликсимаб	плацебо	инфликсимаб	плацебо	инфликсимаб	плацебо	инфликсимаб
Ревматоиден артрит ¹	375	1 087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Болест на Crohn ²	324	1 034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Болест на Crohn при деца	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Улцерозен колит	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Улцерозен колит при деца	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Анкилозиращ спондилит	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Псориатичен артрит	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Псориазис с плаки	281	1 175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

1 Пациентите в плацебо групите получават метотрексат, докато тези в групите на лечение с инфликсимаб получават както инфликсимаб, така и метотрексат.

2 Пациентите в плацебо групите, при двете проучвания фаза III при болест на Crohn – ACCENT I и ACCENT II, получават начална доза от 5 mg/kg инфликсимаб в началото на проучването, като по време на поддържащата фаза получават плацебо. Пациентите, които са рандомизирани в групите на поддържащо лечение, получаващи плацебо, но впоследствие минават на лечение с инфликсимаб, при анализа на АЛАТ са включени в групата на лечение

с инфликсимаб. В изпитване фаза IIIb при болест на Crohn - SONIC, пациентите на плацебо са получавали AZA 2,5 mg/kg/дневно като активна контрола в допълнение към инфузиите на плацебо инфликсимаб.

3. Брой пациенти, при които са оценявани стойностите на АЛАТ.

4. Медианата на периода на проследяване е въз основа на броя на лекуваните пациенти.

Антинуклеарни антитела (ANA)/антитела срещу двойноверижна ДНК (anti-dsDNA)

При приблизително половината от лекуваните в клинични проучвания с инфликсимаб пациенти, които изходно са били негативни за ANA, в хода на проучването ANA са се позитивирали – за сравнение при получените плацебо пациенти ANA са се позитивирали при приблизително 1/5. Anti-dsDNA антитела се откриват за първи път при приблизително 17% от лекуваните с инфликсимаб пациенти, докато при получените плацебо – при 0%. По последни данни 57% от лекуваните с инфликсимаб пациенти остават anti-dsDNA положителни. Въпреки това, съобщенията за развитие на лупус-подобен синдром не са чести (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Пациенти с ювенилен ревматоиден артрит

Инфликсимаб е изследван в клинично проучване при 120 пациенти (на възраст 4-17 години) с активен ювенилен ревматоиден артрит въпреки лечението с метотрексат. При пациентите са прилагани 3 или 6 mg/kg инфликсимаб като 3-дозов индукционен режим (на 0, 2 и 6 седмица или съответно на 14, 16, 20 седмица), последван от поддържащо лечение веднъж на всеки 8 седмици, съвместно с лечение с метотрексат.

Инфузионни реакции

Инфузионни реакции са се развили при 35% от пациентите с ювенилен ревматоиден артрит, лекувани с доза 3 mg/kg, докато при пациентите, лекувани с доза 6 mg/kg, инфузионни реакции са се развили при 17,5%. В групата пациенти, лекувани с инфликсимаб с доза 3 mg/kg, при 4 от 60-те пациенти са наблюдавани сериозни инфузионни реакции, а при 3 от пациентите е имало съмнение за анафилактична реакция (като в 2 от случаите се е касаело за сериозна реакция, свързана с инфузията). В групата пациенти, лекувани с доза 6 mg/kg, при 2 от 57-те пациенти са наблюдавани сериозни инфузионни реакции, като в единия случай е имало съмнение за анафилактична реакция (вж. точка 4.4).

Имуногенност

Развитие на антитела срещу инфликсимаб е наблюдавано при 38% от пациентите, лекувани с доза 3 mg/kg, докато при пациентите, лекувани с доза 6 mg/kg – при 12%. Титрите на антителата са били значително по-високи в групата пациенти, лекувани с доза 3 mg/kg, отколкото в групата пациенти, лекувани с доза 6 mg/kg.

Инфекции

Инфекции са наблюдавани при 68% (41/60) от децата, лекувани с инфликсимаб с доза 3 mg/kg в продължение на 52 седмици, при 65% (37/57) от децата, лекувани с инфликсимаб с доза 6 mg/kg в продължение на 38 седмици и при 47% (28/60) от децата, получавали плацебо в продължение на 14 седмици (вж. точка 4.4).

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

В проучването REACH следните нежелани реакции са докладвани по-често при педиатрични пациенти с болест на Crohn (вж. точка 5.1), отколкото при възрастни пациенти с болест на Crohn: анемия (10,7%), кръв в изпражненията (9,7%), левкопения (8,7%), зачервяване (8,7%), вирусни инфекции (7,8%), неутропения (6,8%), костни счупвания (6,8%), бактериални инфекции (5,8%), алергични реакции с прояви от страна на дихателните пътища (5,8%). По-долу са изброени някои по-специални съобщения.

Реакции, свързани с инфузията

В проучването REACH 17,5% от рандомизираните пациенти са развили 1 или повече инфузионни реакции. Не е имало сериозни инфузионни реакции, а при двама от пациентите в REACH са се развили нетежки анафилактични реакции.

Имуногенност

Антитела срещу инфликсимаб са открити при 3-ма (2,9%) от педиатричните пациенти.

Инфекции

В проучването REACH съобщения за инфекции има при 56,3% от рандомизираните пациенти, лекувани с инфликсимаб. Съобщенията за инфекции са по-чести при пациенти, при които инфузии са правени през 8 седмици, отколкото при пациенти, при които са правени през 12 седмици (съответно 73,6% и 38,0%), докато съобщения за сериозни инфекции има при 3 пациенти в групата на инфузии през 8 седмици и при 4 пациенти в групата на инфузии през 12 седмици. Най-често съобщаваните инфекции са инфекциите на горните дихателни пътища и фарингити, а най-често докладваната сериозна инфекция е абсцес. Има съобщения за три случая на пневмония (една тежка) и два случая на херпес зостер (и двата нетежки).

Улцерозен колит при деца

Като цяло, нежеланите лекарствени реакции, съобщени в клиничното изпитване при улцерозен колит при деца (C0168T72) и проучванията при улцерозен колит при възрастни (ACT 1 и ACT 2), са сходни. В C0168T72, най-честите нежелани реакции са инфекции на горните дихателни пътища, фарингит, коремна болка, повишена температура и главоболие. Най-често срещаната нежелана лекарствена реакция е влошаване на улцерозния колит, чиято честота е била по-висока при пациентите на 12-седмичен, в сравнение с тази при пациентите на 8-седмичен дозов режим.

Реакции, свързани с инфузията

Като цяло, 8 (13,3%) от 60 лекувани пациенти са получили една или повече реакции, свързани с инфузията, като 4 от 22 (18,2%) са при 8-седмичния и 3 от 23 (13,0%) – при 12-седмичния режим на поддържаща терапия. Няма съобщени сериозни реакции, свързани с инфузията. Всички реакции, свързани с инфузията, са леки до умерени по интензивност.

Имуногенност

Антитела към infliximab са установени при 4 (7,7%) пациенти през седмица 54.

Инфекции

Инфекции са съобщени при 31 (51,7%) от 60 лекувани пациенти при C0168T72, а при 22 (36,7%) се е наложило перорално или парентерално антиминобно лечение. Процентът на пациентите с инфекции при C0168T72 е сходен с този при педиатричното проучване при болест на Crohn (REACH), но по-висок в сравнение с проучванията при възрастни с улцерозен колит (ACT 1 и ACT 2). Общата честота на инфекции при C0168T72 е 13/22 (59%) при групата на поддържащо лечение на всеки 8 седмици и 14/23 (60,9%) при групата на поддържащо лечение на всеки 12 седмици. Инфекции на горните дихателни пътища (7/60 [12%]) и фарингит (5/60 [8%]) са най-често съобщаваните инфекции на дихателната система. Сериозни инфекции са съобщени при 12% (7/60) от всички лекувани пациенти.

В това проучване е имало повече пациенти в групата на възраст от 12 до 17 години, отколкото в групата на възраст от 6 до 11 години (45/60 [75,0%]) спрямо 15/60 [25,0%]). Въпреки че броят на пациентите във всяка подгрупа е твърде малък, за да се направят някакви окончателни заключения относно влиянието на възрастта върху профила на безопасност, при по-висок процент пациенти в групата на малките деца има сериозни нежелани реакции и прекратяване поради нежелани лекарствени реакции, в сравнение с групата на юношите. Въпреки че процентът на пациентите с инфекции е бил също по-висок в групата на малките деца, процентът на сериозните инфекции е бил сходен и в двете възрастови групи. Като цяло,

процентите на нежеланите лекарствени реакции и реакциите, свързани с инфузиите, са били сходни между групите от 6 до 11 и от 12 до 17 години.

Постмаркетингов опит

Постмаркетинговите спонтанни, сериозни нежелани реакции при приложението на инфликсимаб при педиатрична популация включват развитието на злокачествени заболявания, включително и на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом, преходно отклонение на чернодробните ензими, лупус-подобен синдром и позитивиране за автоантитела (вж. точки 4.4 и 4.8).

Други специални популации

Старческа възраст

В клинични проучвания при ревматоиден артрит, честотата на сериозни инфекции при пациентите на и над 65 години (11,3%), лекувани с инфликсимаб плюс метотраксат, е била по-голяма от тази при пациентите под 65-годишна възраст (4,6%). При пациентите, лекувани само с метотраксат, честотата на сериозните инфекции е била 5,2% при пациентите на и над 65 години в сравнение с 2,7% при пациентите под 65 години (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Случаи на предозиране не са съобщавани. Прилагани са единични дози до 20 mg/kg без прояви на токсичност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имunosупресори, инхибитори на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF α), АТС код: L04AB02.

Remsima е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Механизъм на действие

Инфликсимаб е химерно човешко-мише моноклонално антитяло с висок афинитет както към разтворимия, така и към трансмембрания TNF α , но не и към лимфотоксин α (TNF β).

Фармакодинамични ефекти

Инфликсимаб инхибира функционалната активност на TNF α при изследване с голям брой *in vitro* методи за биологична активност. Инфликсимаб предотвратява развитието на болест при трансгенни мишки, които боледуват от полиартрит в резултат на конститутивна експресия на човешки TNF α , а когато се прилага след отключване на болестта, води до възстановяване на ставните ерозии. *In vivo* инфликсимаб бързо образува стабилни комплекси с човешкия TNF α , като този процес протича успоредно със загубата на биологична активност на TNF α .

В ставната течност на пациенти с ревматоиден артрит се установява повишена концентрация на TNF_{α} и тази концентрация корелира с активността на болестта. Приложението на инфликсимаб при болни с ревматоиден артрит води до намаляване на инфилтрацията на засегнатите стави от клетки на възпалението и ограничава експресията на медиатори на клетъчната адхезия, хемоатрактанти, както и разрушаването на ставния хрущял. След лечението с инфликсимаб при пациентите се установява понижаване на серумното ниво на интерлевкин 6 (IL-6) и C-реактивен протеин (CRP) и повишаване нивото на хемоглобина при пациенти с ревматоиден артрит, които са с понижено ниво на хемоглобин, в сравнение с изходните стойности. Не се установява значимо понижаване на броя на периферните лимфоцити, нито на пролиферативния им отговор при *in vitro* митогенна стимулация в сравнение с клетките от нелекувани пациенти. При пациенти с псориазис лечението с инфликсимаб води до ограничаване на епидермалното възпаление и нормализиране на диференциацията на кератоцитите в псориазичните плаки. Краткотрайното лечение с инфликсимаб на болни с псориазичен артрит води до намаляване на броя на T-клетките и на кръвоносните съдове в синовиата и псориазичните плаки.

Хистологичното изследване на биопсии от дебело черво, взети преди лечението с инфликсимаб и 4 седмици след приложението му, показва значително понижаване на TNF_{α} . Лечението на пациенти с болест на Crohn с инфликсимаб е свързано и със значително понижаване на стойностите на често повишения острофазов белтък CRP. При лекувани с инфликсимаб пациенти общият левкоцитен брой не се променя много, макар стойностите на лимфоцитите, моноцитите и неутрофилите да показват тенденция към нормализиране. При лекувани с инфликсимаб пациенти мононуклеарните клетки от периферна кръв са с непроменен пролиферативен отговор при стимулация в сравнение с нелекувани пациенти, след лечението с инфликсимаб не се наблюдава и значима промяна в продукцията на цитокини от стимулираните мононуклеарни клетки. Изследването на мононуклеарни клетки от ламина проприя от чревна лигавица, взета чрез биопсия, показва, че лечението с инфликсимаб води до намаляване на броя на клетките, експресиращи TNF_{α} и интерферон- γ . Допълнителни хистологични изследвания показват, че лечението с инфликсимаб води до намаляване на инфилтрацията на засегнатите от болестта участъци от червата с клетки на възпалението и намаляване на експресията на маркери на възпалението в същите участъци. Има данни за лигавично оздравяване, получени от ендоскопско изследване на чревна лигавица при пациенти, лекувани с инфликсимаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит при възрастни

Ефикасността на лечението с инфликсимаб е оценена в две многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, пилотни клинични проучвания: ATTRACT и ASPIRE. И в двете проучвания е била позволена едновременна употреба на фолиева киселина, перорални кортикостероиди (≤ 10 mg/дневно) и/или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) в постоянни дози.

Първичните крайни точки са били овладяване на признаците и симптомите, оценени според критериите на Американския Колеж по Ревматология (ACR 20 за ATTRACT, ACR-N за ASPIRE), профилактиране на структурно увреждане на ставата и функционално подобрение. Овладяването на признаците и симптомите е дефинирано като подобрение с поне 20% (ACR 20) както в броя на болезнените, така и на оточните стави, според поне 3 от следните 5 критерия: (1) обща оценка на лекаря, (2) обща оценка на пациента, (3) функционална оценка на ставата, (4) определяне на силата на болката по визуалната аналогова скала и (5) скорост на утаяване на еритроцитите или C-реактивен протеин. ACR-N използва същите критерии като ACR 20, изчислени за най-слабо изразеното подобрение в броя на оточните стави и броя на болезнените стави, и медианата на оставащите 5 показателя по критериите на ACR. Структурното увреждане на ставите (ерозии и стесняване на ставната цепка) както на ставите на ръцете, така и на ставите на краката, се оценяваше по промяната в сравнение с изходната стойност на модифицирания скор по van der Heijde-Sharp (0-440). За определяне на промяната

на физическото състояние в сравнение с изходното се използваше въпросникът за оценка на здравето (ВОЗ, 0-3 степен).

В плацебо-контролираното проучване ATTRACT е оценяван отговорът на 30, 54 и 102 седмици при 428 пациенти с активен ревматоиден артрит, въпреки лечението с метотрексат.

Приблизително 50% са били от III функционален клас. Пациентите са получавали или плацебо, или 3 mg/kg или 10 mg/kg инфликсимаб на 0, 2 и 6 седмици, след което – през 4 или 8 седмици. Всички пациенти са били на постоянна доза метотрексат (средно 15 mg/седмично) в продължение на 6 месеца преди включването в проучването и са оставали на същата постоянна доза по време на цялото проучване.

Резултатите на 54 седмици (въз основа на ACR 20, модифицирания скор по van der Heijde-Sharp и ВОЗ) са показани на Таблица 3. По-висока степен на клиничен отговор (ACR 50 и ACR 70) се установява на 30 и 54 седмици във всички групи, лекувани с инфликсимаб, в сравнение с групите на лечение само с метотрексат.

Забавяне на прогресията на структурното увреждане на ставите (ерозии и стесняване на ставната цепка) се установява на 54 седмици във всички групи, лекувани с инфликсимаб (Таблица 3).

Ефектите, установени на 54 седмици, се задържат до 102 седмици. Поради броя на случаите на спиране на лечението, значимостта на разликата между двете групи пациенти – лекуваните с инфликсимаб и лекуваните с метотрексат, не може да се определи.

Таблица 3
ACR 20, структурно увреждане на ставата и физическо състояние на 54 седмици, ATTRACT

	Контрол на група ^a	Инфликсимаб ^b				Всички пациенти на инфликсимаб ^b
		3 mg/kg през 8 седмици	3 mg/kg през 4 седмици	10 mg/kg през 8 седмици	10 mg/kg през 4 седмици	
Пациенти с отговор ACR 20/Оценявани пациенти(%) ^c	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Общ скор ^d (модифициран скор по van der Heijde-Sharp)						
Промяна в сравнение с изходната стойност (средна ± SD ^e)	7,0±10,3	1,3±6,0	1,6±8,5	0,2±3,6	-0,7±3,8	0,6±5,9
Медиана (интерквартилен размах)	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)
Пациенти без влошаване/оценявани пациенти (%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
Промяна във ВОЗ според изходната стойност ^e (оценявани пациенти)	87	86	85	87	81	339
Средно ± SD ^c	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

a контролна група = всички пациенти с активен РА, въпреки лечението с метотрексат в постоянна доза в продължение на 6 месеца преди включването, като са останали на

постоянна доза метотрексат по време на проучването. Допускало се е съвместното приложение в постоянни дози на перорални кортикостероиди (≤ 10 mg/дневно) и/или НСПВС, и са давани добавки с фолиева киселина.

- b всички пациенти на инфликсимаб са получавали и метотрексат с фолиева киселина, а някои – и кортикостероиди и/или НСПВС.
- c $p < 0,001$ за всяка група на лечение с инфликсимаб срещу контролната група.
- d по-високите стойности означават по-тежко ставно увреждане.
- e ВОЗ = Въпросник за оценка на здравето; по-високите стойности означават по-слабо изразено увреждане.

В проучването ASPIRE е оценяван отговорът на 54 седмица при 1 004 пациенти, нелекувани до момента с метотрексат, с активен ревматоиден артрит с малка давност (давност на болестта ≤ 3 години, медиана 0,6 години, медиана на броя оточни и болезнени стави съответно 19 и 31). Всички пациенти са били подложени на лечение с метотрексат (доза, оптимизирана на 20 mg/седмично на 8 седмица) в комбинация с плацебо или инфликсимаб в доза 3 mg/kg или 6 mg/kg на 0, 2, и 6 седмица, след което веднъж на 8 седмици. Резултатите на 54 седмица са представени в Таблица 4.

На 54 седмица от лечението с инфликсимаб + метотрексат е отчетено статистически значимо по-голямо подобрение на признаците и симптомите в сравнение с монотерапията с метотрексат, като оценката е направена въз основа на процента пациенти, при които е постигнат ACR 20, 50 и 70.

Над 90% от пациентите в ASPIRE са имали поне 2 подходящи за интерпретация рентгенографии. На 30 и 54 седмица в групата на лечение с инфликсимаб + метотрексат е установено по-изразено забавяне на скоростта на прогресия на структурното увреждане в сравнение с групата на монотерапия с метотрексат.

Таблица 4
ACR-N, структурно увреждане на ставата и физическо състояние на 54 седмица, ASPIRE

	Инфликсимаб + MTX			
	Плацебо + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Комбинирано
Брой рандомизирани пациенти	282	359	363	722
Процент на подобрение според ACR				
Средно \pm SD ^a	24,8 \pm 59,7	37,3 \pm 52,8	42,0 \pm 47,3	39,6 \pm 50,1
Промяна в сравнение с изходната стойност на модифициран скор по van der Heijde-Sharp ^b				
Средно \pm SD ^a	3,70 \pm 9,61	0,42 \pm 5,82	0,51 \pm 5,55	0,46 \pm 5,68
Медиана	0,43	0,00	0,00	0,00
Подобрение във ВОЗ в сравнение с изходната стойност – средно за периода от 30 до 54 седмица ^c				
Средно \pm SD ^d	0,68 \pm 0,63	0,80 \pm 0,65	0,88 \pm 0,65	0,84 \pm 0,65

a $p < 0,001$ всяка група на лечение с инфликсимаб срещу контролната група.

b по-високите стойности означават по-тежко ставно увреждане.

c ВОЗ = Въпросник за оценка на здравето; по-високите стойности означават по-слабо изразено увреждане.

d $p = 0,030$ и $< 0,001$ съответно за групите на лечение с инфликсимаб в доза 3 mg/kg и 6 mg/kg срещу плацебо + MTX.

Данните, които подкрепят титрирането на дозата при лечението на ревматоиден артрит, са от проучванията ATTRACT, ASPIRE и START. START е рандомизирано, многоцентрово, двойносляпо, 3-поточно паралелно проучване за безопасност. В единия от потоците (група 2, $n = 329$), при пациентите с недостатъчен отговор е допускано титриране на дозата с по

1,5 mg/kg – от 3 до 9 mg/kg. При по-голямата част (67%) от тези пациенти не се е налагало титриране на дозата. От пациентите, при които е било необходимо титриране на дозата, при 80% е постигнат клиничен отговор, а при по-голямата част (64%) от тях е била необходима само еднократна корекция на дозата с 1,5 mg/kg.

Болест на Crohn при възрастни

Индукция на ремисия при средно тежка до тежка болест на Crohn в активен стадий
Ефикасността на еднократно приложение на инфликсимаб е била оценена при 108 пациенти с активна болест на Crohn (индекс за активност на болестта на Crohn (CDAI) $\geq 220 \leq 400$) в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, доза-контролирано проучване. 27 от 108-те пациенти са били лекувани с инфликсимаб в препоръчаната доза от 5 mg/kg. Всички пациенти са били с недостатъчно повлияване от предшестваща стандартна терапия. Протоколът е позволявал едновременно прилагане на стандартни терапии в постоянни дози и 92% от пациентите са продължили да получават тези терапии.

Първичната крайна точка на проучването е била определянето на процента пациенти, при които е постигнат клиничен отговор, дефиниран като понижаване на CDAI с ≥ 70 точки на 4 седмици в сравнение с изходната стойност, без да се налага повишаване на дозата на прилаганите лекарствени продукти или операция за болестта на Crohn. Пациентите, отговорили на 4 седмици, са били проследявани до 12 седмици. Вторичните крайни точки на проучването включват определяне на процента пациенти, които са в клинична ремисия на 4 седмици (CDAI < 150) и определяне на клиничния отговор за по-дълъг период.

На 4 седмици, след еднократно приложение, при 22/27 (81%) от пациентите, лекувани с инфликсимаб в доза 5 mg/kg, е постигнат клиничен отговор срещу 4/25 (16%) от пациентите, получили плацебо ($p < 0,001$). Също на 4 седмици при 13/27 (48%) от лекуваните с инфликсимаб пациенти е постигната клинична ремисия (CDAI < 150) срещу 1/25 (4%) от плацебо-групата. Повлияването е започвало на 2 седмици след приложението, като е достигало максимум на 4 седмици. При последната визита на 12 седмици 13/27 (48%) от лекуваните с инфликсимаб пациенти все още са показвали признаци на повлияване.

Поддържащо лечение при средно тежка до тежка болест на Crohn при възрастни в активен стадий

Ефикасността на лечението с многократни инфузии инфликсимаб е била обект на 1-годишно клинично проучване (ACCENT I). Общо 573 пациенти с умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn (CDAI $\geq 220 \leq 400$) са били лекувани първоначално с еднократна инфузия в доза 5 mg/kg на седмица 0,178 от общо 580 включени в проучването пациенти (30,7%) са били с тежка форма на болестта (CDAI > 300 и съпътстващо лечение с кортикостероиди и/или имunosупресори), което съответства на популацията, дефинирана в показанията (вж. точка 4.1). На 2 седмици при всички пациенти е била направена оценка на клиничното повлияване и са били рандомизирани в една от 3-те групи на поддържащо лечение: с приложение на плацебо, с приложение на инфликсимаб 5 mg/kg и с приложение на инфликсимаб 10 mg/kg. И 3-те групи са получавали многократни инфузии на 2 и 6 седмици, след което – на всеки 8 седмици.

От рандомизираните 573 пациенти, при 335 (58%) клиничен отговор е бил постигнат на седмица 2. Тези пациенти са определени като отговорили на седмица 2 и са включени в първичния анализ (вж. Таблица 5). От пациентите, определени като неповлияли се на седмица 2, при 32% (26/81) от групата, получавала плацебо, и 42% (68/163) от групата на лечение с инфликсимаб, е постигнат клиничен отговор на седмица 6. След това в групите не е имало разлика по отношение на късния отговор.

Съвместните първични крайни точки са били определяне на процента пациенти, постигнали клинична ремисия (CDAI < 150) на седмица 30 и времето до загуба на отговор до седмица 54. Понижаване на дозата на кортикостероидите е било допускано след седмица 6.

Таблица 5
Ефект върху отговора и процента на постигане на ремисия, данни от ACCENT I
(отговорили на седмица 2)

	ACCENT I (отговорили на седмица 2) % пациенти		
	Поддържащо лечение Плацебо (n = 110)	Поддържащо лечение с инфликсимаб 5 mg/kg (n = 113) (p-стойност)	Поддържащо лечение с инфликсимаб 10 mg/kg (n = 112) (p стойност)
Медиана на периода до загуба на отговор до седмица 54	19 седмици	38 седмици (0,002)	> 54 седмици (< 0,001)
Седмица 30			
Клиничен отговор ^a	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Клинична ремисия	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Ремисия без прием на кортикостероиди	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
Седмица 54			
Клиничен отговор ^a	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Клинична ремисия	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Трайна ремисия без прием на кортикостероиди ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a Понижение на CDAI $\geq 25\%$ и ≥ 70 точки.

b CDAI < 150 на седмица 30 и 54, без пациентът да е получавал кортикостероиди през 3-те месеца преди седмица 54 (за пациенти, които изходно са получавали кортикостероиди).

Започвайки от седмица 14, при пациентите, отговорили на лечението, но при които впоследствие клиничният отговор се е загубил, е допуснато преминаване на доза инфликсимаб с 5 mg/kg по-висока от дозата, на която по начало са рандомизирани. Осемдесет и девет процента (50/56) от пациентите, при които клиничният отговор е бил загубен при поддържащо лечение с инфликсимаб в доза 5 mg/kg, след седмица 14 са отговорили на лечението с инфликсимаб в доза 10 mg/kg.

На седмици 30 и 54 в групата пациенти на поддържащо лечение с инфликсимаб е установено подобрене по отношение на показателите за качество на живот, на свързаните със заболяването хоспитализации и на прилагането на кортикостероиди в сравнение с групата пациенти, получавали плацебо.

Инфликсимаб със или без AZA е оценен в рандомизирано, двойносляпо проучване с референтен продукт (SONIC) при 508 възрастни пациенти със средно тежка до тежка болест на Crohn (CDAI $\geq 220 \leq 450$), които не са получавали преди това биологични продукти или имunosупресори и са имали медиана на продължителност на заболяването 2,3 години. На изходно ниво 27,4% от пациентите са получавали системни кортикостероиди, 14,2% от пациентите са получавали будезонид и 54,3% от пациентите са получавали 5-ASA съединения. Пациентите са рандомизирани да получават AZA монотерапия, инфликсимаб монотерапия или комбинирана терапия на инфликсимаб плюс AZA. Инфликсимаб е прилаган в доза от 5 mg/kg на седмици 0, 2, 6 и след това на всеки 8 седмици. AZA е даван в доза от 2,5 mg/kg дневно.

Първичната крайна точка на проучването е била клинична ремисия без кортикостероид на седмица 26, дефинирана като пациенти в клинична ремисия (CDAI от < 150), които поне за 3 седмици не са приемали перорални системни кортикостероиди (преднизон или еквивалент) или будезонид в доза > 6 mg/дневно. За резултати вижте Таблица 6. Процентът на пациентите с

оздравяване на лигавицата на седмица 26 е бил сигнификантно по-висок в групите на инфликсимаб плюс AZA (43,9%, $p < 0,001$) и инфликсимаб като монотерапия (30,1%, $p = 0,023$) в сравнение с групата на AZA като монотерапия (16,5%).

Таблица 6
Процент пациенти достигнали до клинична ремисия без кортикостероид на седмица 26-SONIC

	AZA като монотерапия	Инфликсимаб като монотерапия	Комбинирана терапия Инфликсимаб + AZA
Седмица 26			
Всички рандомизирани пациенти	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) ($p = 0,006$)*	56,8% (96/169) ($p < 0,001$)*

* Р-стойностите представят всяка група на лечение с инфликсимаб срещу AZA като монотерапия.

Сходни тенденции за постигане на клинична ремисия без кортикостероид са наблюдавани на седмица 50. В допълнение, с инфликсимаб се наблюдава подобро качество на живот измерено чрез IBDQ.

Индукция на ремисия при фистулизираща, активна болест на Crohn

Ефикасността е била оценена в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 94 пациенти с фистулизираща болест на Crohn с давност на фистулите поне 3 месеца. Трийсет и един от пациентите са били лекувани с инфликсимаб в доза 5 mg/kg. Приблизително 93% от пациентите преди това са били лекувани с антибиотици или имunosупресори.

Допускана е едновременна употреба със стандартни терапии в постоянна доза, и 83% от пациентите са продължили да получават тези терапии. На пациентите са правени 3 инфузии на плацебо или инфликсимаб на 0,2 и 6 седмица. Периодът на проследяване на пациентите е бил до 26 седмици. Първичната крайна точка на проучването е била определяне процента пациенти, при които е постигнат клиничен отговор, дефиниран като намаление в сравнение с изходната стойност с $\geq 50\%$ на броя на фистулите със секречия при лек натиск, установено при поне две последователни визити (през 4 седмици), без да се налага повишаване на дозата на прилаганите лекарствени продукти или операция за болестта на Crohn.

Клиничен отговор е бил постигнат при 68% (21/31) от пациентите, лекувани с инфликсимаб в доза 5 mg/kg, срещу 26% (8/31) от пациентите, получили плацебо ($p = 0,002$). Медианата на периода до поява на отговор в групата пациенти, лекувани с инфликсимаб, е била 2 седмици. Медианата на продължителността на отговора е 12 седмици. Освен това, затваряне на всички фистули е било постигнато при 55% от пациентите, лекувани с инфликсимаб, докато в плацебо групата – при 13% от пациентите ($p = 0,001$).

Поддържащо лечение при фистулизираща, активна болест на Crohn

Ефикасността на многократни инфузии инфликсимаб при пациенти с фистулизираща болест на Crohn е била оценена в едногодишно клинично проучване (ACCENT II). Общо 306 са били лекувани с трикратно приложение на инфликсимаб в доза 5 mg/kg на 0, 2 и 6 седмица. В началото на проучването 87% от пациентите са имали перианални фистули, 14% - фистули на коремната стена, 9% - ректовагинални фистули. Средният им CDAI е бил 180. На 14 седмица 282 пациенти са били оценени за клиничен отговор и рандомизирани да получават или плацебо, или инфликсимаб в доза 5 mg/kg през 8 седмици до 46 седмица.

Отговорилите на седмица 14 (195/282) са били анализирани за първичната крайна точка - времето от рандомизирането до загубата на отговор (вж. Таблица 7). Понижаване на дозата на кортикостероидите е било допускано след седмица 6.

Таблица 7
Ефект върху отговора, данни от ACCENT II (отговорили на седмица 14)

	ACCENT II (отговорили на седмица 14)		
	Поддържащо лечение Плацебо (n = 99)	Поддържащо лечение с инфликсимаб (5 mg/kg) (n = 96)	p-стойност
Медиана на периода до загуба на отговор до седмица 54	14 седмици	> 40 седмици	< 0,001
Седмица 54			
Отговор по отношение на фистулите (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Пълнен отговор по отношение на фистулите (%) ^b	19,4	36,3	0,009

a Намаление с $\geq 50\%$ в сравнение с изходния брой на секретирани фистули за период ≥ 4 седмици.

b Пълна липса на секретирани фистули.

Започвайки от седмица 22, при пациентите, отговорили на лечението, но при които впоследствие клиничният отговор е бил загубен, е допускано преминаване на активно поддържащо лечение на всеки 8 седмици с инфликсимаб в доза, по-висока с 5 mg/kg от дозата, на която по начало са били рандомизирани. От пациентите в групата на лечение с инфликсимаб 5 mg/kg, които са преминали на новата схема поради загуба на отговор по отношение на фистулите след седмица 22, 57% (12/21) са отговорили на повторното лечение с инфликсимаб в доза 10 mg/kg на всеки 8 седмици.

Между групата на лечение с инфликсимаб и плацебо групата няма значителна разлика в процента пациенти, при които затварянето на фистулите се задържа на 54 седмица, както и по отношение на прокталгия, абсцеси и инфекции на пикочните пътища и броя на новопоявили се в хода на лечението фистули.

Поддържащото лечение с инфликсимаб на всеки 8 седмици значително е намалило свързаните с болестта хоспитализации и операции в сравнение с приложението на плацебо. Освен това са били установени и намаляване на нуждата от кортикостероиди и подобряване на качеството на живот.

Улцерозен колит при възрастни

Безопасността и ефикасността на лечението с инфликсимаб бяха оценени в две (ACT 1 и ACT 2) рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (Мауо скор 6 до 12; Ендоскопски скор ≥ 2) с недостатъчен отговор на конвенционална терапия [перорални кортикостероиди, аminosалицилати и/или имуномодулатори (6-MP, AZA)]. Допускаше се съвместното приложение на перорални аminosалицилати, кортикостероиди и имуномодулатори в стабилни дози. И в двете проучвания пациентите бяха рандомизирани в три групи – първата с приложение на плацебо, втората и третата съответно с приложение на 5 mg/kg инфликсимаб и 10 mg/kg инфликсимаб на 0, 2, 6, 14 и 22 седмица, а в ACT 1 – и на 30, 38 и 46 седмица. Спиране на кортикостероидното лечение се допускаше след 8 седмица.

Таблица 8
Ефект върху клиничния отговор, клиничната ремисия и лигавичното оздравяване на 8 и 30 седмица.

	Общи данни от ACT 1 и 2.			Общо
	Плацебо	Инфликсимаб		
		5 mg/kg	10 mg/kg	
Рандомизирани пациенти	244	242	242	484

Процент пациенти с клиничен отговор и траен клиничен отговор

Клиничен отговор на 8 седмица ^a	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Клиничен отговор на 30 седмица ^a	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Траен отговор (клиничен отговор и на 8, и на 30 седмица) ^a	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%

Процент пациенти в клинична ремисия и трайна ремисия

Клинична ремисия на 8 седмица ^a	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Клинична ремисия на 30 седмица ^a	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Трайна ремисия (ремисия и на 8, и на 30 седмица) ^a	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%

Процент пациенти с лигавично оздравяване

Лигавично оздравяване на 8 седмица ^a	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Лигавично оздравяване на 30 седмица ^a	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

a p < 0,001 за всяка група пациенти на лечение с инфликсимаб срещу плацебо.

В проучването АСТ 1 е оценявана ефикасността на лечението с инфликсимаб до 54 седмица. На 54 седмица 44,9% от пациентите в групите на лечение с инфликсимаб са отговаряли на критериите за клиничен отговор, докато в плацебо-групата – 19,8% (p < 0,001). На 54 седмица в групите на лечение с инфликсимаб при по-голям процент от пациентите са били постигнати клинична ремисия и лигавично оздравяване в сравнение с групата на плацебо (съответно 34,6% срещу 16,5%, p < 0,001 и 46,1% срещу 18,2%, p < 0,001). На 54 седмица процентът на пациентите с траен отговор и трайна ремисия е бил по-висок в групата на лечение с инфликсимаб, отколкото в плацебо-групата (съответно 37,9% срещу 14,0%, p < 0,001; и 20,2% срещу 6,6%, p < 0,001).

Спиране на кортикостероидите на 30 и 54 седмица и задържане на клиничната ремисия е било възможно при по-голям процент от пациентите в групите на лечение с инфликсимаб, отколкото в плацебо-групата (22,3% срещу 7,2%, p < 0,001 за 30 седмица, сборни данни от АСТ 1 и АСТ 2; 21,0% срещу 8,9%, p = 0,022 за 54 седмица по данни от АСТ 1).

Анализът на сборните данни от проучванията АСТ 1 и АСТ 2 и техните продължения, покриващ времето от началото на проучването до седмица 54, показва намаление на свързаните с улцерозния колит хоспитализации и хирургични интервенции при пациентите, лекувани с инфликсимаб. Свързаните с улцерозния колит хоспитализации са значително по-малко в групите на лечение с инфликсимаб в доза 5 и 10 mg/kg в сравнение с групата пациенти на плацебо (среден брой хоспитализации на 100 пациентогодини: 21 и 19 срещу 40 в групата на плацебо; съответно p = 0,019 и p = 0,007). Броят на свързаните с улцерозния колит хирургични интервенции също е значително по-малък в групите на лечение с инфликсимаб в доза 5 и 10 mg/kg в сравнение с групата на плацебо (среден брой хирургични интервенции на 100 пациентогодини: 22 и 19 срещу 34; съответно p = 0,145 и p = 0,022).

Броят на пациентите, при които е правена колектомия в който и да е момент през първите 54 седмици след първата инфузия на проучвания продукт, е събран и обработен въз основа на проучванията АСТ 1 и АСТ 2 и техните продължения. Колектомия е направена при по-малко пациенти от групата на лечение с инфликсимаб в доза 5 mg/kg (28/242 или 11,6% [N.S.]) и от групата на лечение с инфликсимаб в доза 10 mg/kg (18/242 или 7,4% [p = 0,011]), отколкото при пациентите от групата на плацебо (36/244; 14,8%).

Намаляването на честотата на колектомиите е проучено и въз основа на данните от друго рандомизирано двойносляпо проучване (C0168Y06) при хоспитализирани пациенти (n = 45) с умерено тежък до тежък улцерозен колит, които не се повлияват от интравенозни кортикостероиди и които следователно са с повишен риск за колектомия. В рамките на 3 месеца броят на колектомиите е бил значително по-малък при пациентите, получили единична доза инфликсимаб 5 mg/kg, в сравнение с пациентите, получили плацебо (съответно 29,2% срещу 66,7%, p = 0,017).

АСТ 1 и АСТ 2 показват, че инфликсимаб подобрява качеството на живот, което се потвърждава както от статистически значимото подобрене в специфичния за заболяването въпросник IBDQ, така и от подобрието в генеричния кратък формуляр за проучване с 36 точки SF-36.

Анкилозиращ спондилит при възрастни

В две многоцентрови, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания са оценени ефикасността и безопасността на инфликсимаб при пациенти с активен анкилозиращ спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI] скор ≥ 4 и гръбначна болка ≥ 4 по скала от 1 до 10).

В първото проучване (P01522), което е 3-месечна двойносляпа фаза, 70 пациенти са получавали или по 5 mg/kg инфликсимаб, или плацебо на седмици 0, 2 и 6 (по 35 пациенти във всяка група). На седмица 12 пациенти от групата, получаваща плацебо, са преминали на лечение с инфликсимаб 5 mg/kg на всеки 6 седмици до седмица 54. След първата година на проучването, при 53 пациенти то е продължило като открито проследяващо проучване до седмица 102.

Във второто клинично проучване (ASSERT), 279 пациенти са били рандомизирани да получават или плацебо (Група 1, n = 78), или 5 mg/kg инфликсимаб (Група 2, n = 201) на седмици 0, 2 и 6, след което на всеки 6 седмици до седмица 24. След това всички пациенти са преминали на инфликсимаб на всеки 6 седмици до седмица 96. Пациентите от Група 1 са получавали по 5 mg/kg инфликсимаб. В Група 2, започвайки с инфузията на седмица 36, пациентите с BASDAI ≥ 3 при 2 последователни визити, са получавали по 7,5 mg/kg инфликсимаб на всеки 6 седмици до седмица 96.

В ASSERT подобрене по отношение на признаците и симптомите се отбелязва още на седмица 2. На седмица 24, броят на пациентите, отговорили по ASAS 20 критериите, е 15/78 (19%) в плацебо-групата и 123/201 (61%) в групата на лечение с 5 mg/kg инфликсимаб (p < 0,001). При 95 пациенти от Група 2 лечението е продължило с 5 mg/kg на всеки 6 седмици. На седмица 102, 80 пациенти са били все още на лечение с инфликсимаб и от тях 71 (89%) са покрили ASAS 20 критериите за отговор на лечението.

В P01522 подобрене по отношение на признаците и симптомите също се отбелязва още на седмица 2. На седмица 12 броят на покриващите BASDAI 50 скор е 3/35 (9%) в плацебо-групата и 20/35 (57%) в групата на лечение с 5 mg/kg инфликсимаб (p < 0,01). При 53-ма пациенти лечението е продължило с 5 mg/kg на всеки 6 седмици. На седмица 102, 49 пациенти все още са били на лечение с инфликсимаб и от тях 30 (61%) са покрили BASDAI 50 критериите за отговор.

И в двете проучвания физическите възможности и качеството на живот, определени чрез BASFI скор (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) и чрез касаещите физическото състояние въпроси на краткия въпросник за качество на живот SF-36, също показват значимо подобрене.

Псориатичен артрит при възрастни

Ефикасността и безопасността на лечението с инфликсимаб бяха оценени в две многоцентрови, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен псориатичен артрит.

В първото клинично проучване (ИМРАСТ) ефикасността и безопасността на лечението с инфликсимаб са били оценени при 104 пациенти с полиартикуларна форма на активен псориатичен артрит. По време на 16-седмичната двойносляпа фаза, пациентите (по 52 във всяка група) са получавали или инфликсимаб 5 mg/kg, или плацебо, на 0, 2, 6, и 14 седмица. От 16 седмица пациентите от плацебо-групата са преминали на лечение с инфликсимаб, като вече всички пациенти са получавали по 5 mg/kg инфликсимаб веднъж на всеки 8 седмици до седмица 46. След изтичане на първата година от проучването, 78 пациенти са останали на лечение до 98 седмица като открито проучване.

Във второто клинично проучване (ИМРАСТ 2) ефикасността и безопасността на лечението с инфликсимаб са били оценени при 200 пациенти с активен псориатичен артрит (≥ 5 оточни стави и ≥ 5 болезнени стави). При 46% от пациентите е продължавало и лечение с метотрексат в стабилна доза (≤ 25 mg/седмично). По време на 24-седмичната двойносляпа фаза, пациентите (по 100 във всяка група) са получавали или инфликсимаб 5 mg/kg, или плацебо, на 0, 2, 6, 14 и 22 седмица. От 16 седмица 47 пациенти от плацебо-групата с $< 10\%$ подобрение в сравнение с началото на проучването по отношение както на отока, така и на болката в ставите, са започнали индукционно лечение с инфликсимаб (ранно превключване). От 24 седмица всички пациенти от плацебо-групата са започнали индукционно лечение с инфликсимаб, което е продължило до 46 седмица при всички пациенти.

Основните резултати по отношение на ефикасността от ИМРАСТ и ИМРАСТ 2 са представени в Таблица 9 по-долу:

Таблица 9
ИМРАСТ и ИМРАСТ 2 – Ефект на лечението върху ACR и PASI

	ИМРАСТ			ИМРАСТ 2*		
	Плацебо о (16 седмиц а)	Инфликсим а б (16 седмица)	Инфликсим а б (98 седмица)	Плацебо (24 седмица)	Инфликсим а б (24 седмица)	Инфликсим а б (54 седмица)
Рандомизирани пациенти	52	52	N/A ^a	100	100	100
Отговор по ACR (% от пациентите)						
N	52	52	78	100	100	100
Отговор	5 (10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR 20*						
Отговор	0 (0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
ACR 50*						
Отговор	0 (0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
ACR 70*						
Отговор по PASI (% от пациентите)						
N				87	83	82
Отговор PASI 75**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

* Извършен ITT-анализ, като пациентите, за които няма данни, са смятани за неотговорили на лечението.

а Данните от 98-а седмица в ИМРАСТ включват както пациенти, преминали от плацебо на инфликсимаб, така и пациенти, лекувани с инфликсимаб и продължили в открито проучване.

- б Пациенти с PASI $\geq 2,5$ в началото на лечението в IMPACT и пациенти със засягане от псориазис на $\geq 3\%$ от телесната площ в началото на лечението в IMPACT 2.
- ** Отговор PASI 75 не е включен в IMPACT поради малкия брой; $p < 0,001$ за инфликсимаб срещу плацебо на 24-а седмица за IMPACT 2.

В IMPACT и IMPACT 2 клиничен отговор е наблюдаван още на 2-а седмица, като се задържа съответно до 98 седмица и 54 седмица. Лечението е ефикасно както със съвместно приложение на метотрексат, така и като монотерапия. При лекуваните с инфликсимаб пациенти е отчетено понижаване на стойностите на параметрите, типични за периферна активност на псориазис (като брой на оточните стави, брой на болезнените стави, дактилит и ентезопатия).

В IMPACT 2 са оценявани рентгенологичните промени. Направени са рентгенографии на дланите и ходилата изходно, на седмица 24 и на седмица 54. На седмица 24 лечението с инфликсимаб показва забавяне на скоростта на прогресия на периферното ставно увреждане в сравнение с приложението на плацебо (първична крайна точка), измерено чрез промяната в сравнение с изходната стойност на общия модифициран скор на van der Heijde-Sharp (vdH-S скор; средният скор \pm SD беше $0,82 \pm 2,62$ за плацебо-групата и $-0,70 \pm 2,53$ за групата на лечение с инфликсимаб; $p < 0,001$). В групата на лечение с инфликсимаб средната промяна на общия модифициран vdH-S скор остава под 0 и на седмица 54.

При лекуваните с инфликсимаб пациенти е наблюдавано и значително функционално подобрене, отчетено въз основа на ВОЗ. Въз основа на въпросите за физическа активност и психично състояние в SF-36 беше отчетено и значително подобрене на качеството на живот в IMPACT 2.

Псориазис при възрастни

Ефикасността на лечението с инфликсимаб беше оценена в две многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи проучвания: SPIRIT и EXPRESS. В двете проучвания бяха включени пациенти с хроничен псориазис с псориазисни плаки ($\geq 10\%$ засягане на телесната повърхност и PASI скор ≥ 12). Основната цел и в двете проучвания беше да се оцени процентът пациенти, при които на 10 седмица е постигнато подобрене с $\geq 75\%$ на PASI в сравнение с изходната стойност.

В SPIRIT е оценена ефикасността на инфликсимаб като лечение за индукция на ремисия при 249 пациенти с псориазисни плаки, лекувани преди това с PUVA или системни лекарствени препарати. В различните групи са прилагани инфликсимаб в доза 3 mg/kg, инфликсимаб в доза 5 mg/kg или плацебо като инфузия на 0, 2 и 6 седмица. Пациентите с ≥ 3 точки според оценката на лекаря са смятани за показани за допълнителна инфузия на 26 седмица.

В SPIRIT процентът пациенти, при които на 10 седмица е постигнат PASI 75, е 71,7% в групата на лечение с 3 mg/kg инфликсимаб, и 87,9% в групата на лечение с 5 mg/kg инфликсимаб, докато в плацебо-групата – 5,9% ($p < 0,001$). На 26 седмица, 20 седмици след последната индукционна доза, отговор PASI 75 е постигнат при 30% от пациентите в групата на лечение с 5 mg/kg инфликсимаб, и при 13,8% от пациентите в групата на лечение с 3 mg/kg инфликсимаб. Между 6 и 26 седмица симптомите на псориазиса постепенно рецидивираха, като медианата на период до рецидив на болестта е > 20 седмици. Не е наблюдаван rebound-феномен.

В EXPRESS е оценена ефикасността на индукционната и поддържащата терапия с инфликсимаб при 378 пациенти с псориазисни плаки. Пациентите получаваха или инфликсимаб в доза 5 mg/kg, или плацебо като инфузии на 0, 2 и 6 седмица, последвани от поддържащо лечение – инфузии през 8 седмици до 22 седмица в групата на плацебо, и до 46 седмица в групата на инфликсимаб. На 24 седмица пациентите от плацебо-групата преминаха на индукционно лечение с инфликсимаб (5 mg/kg), последвано от поддържаща терапия (5 mg/kg). Псориазисът на ноктите е оценен чрез Индекса на тежест при псориазис на ноктите (NAPSI). Преди лечението с инфликсимаб, 71,4% от пациентите са били лекувани с PUVA, метотрексат, циклоспорин или ацитретин, въпреки че не всички са били с резистентна на терапия форма. Основните резултати са представени в Таблица 10. В групата на лекуваните с инфликсимаб пациенти още на първата визита (втора седмица) е наблюдаван отговор PASI 50,

а на втората визита (шеста седмица) – отговор PASI 75. Ефикасността в групата пациенти, лекувани преди това със системни лекарства, е сходна с общата ефикасност в проучването.

Таблица 10
Отговор по PASI, отговор по PGA и процента пациенти с изчистване на всички нокти на 10, 24 и 50 седмица в EXPRESS

	Плацебо → Инфликсимаб 5 mg/kg (на 24 седмица)	Инфликсимаб 5 mg/kg
10 седмица		
N	77	301
≥ 90% подобрене	1 (1,3%)	172 (57,1%) ^a
≥ 75% подобрене	2 (2,6%)	242 (80,4%) ^a
≥ 50% подобрене	6 (7,8%)	274 (91,0%)
Оценка на лекаря – липсва болест (0) или лека болест (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) ^{ab}
Оценка на лекаря – липсва болест (0), лека болест (1) или умерено изразена болест (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) ^{ab}
24 седмица		
N	77	276
≥ 90% подобрене	1 (1,3%)	161 (58,3%) ^a
≥ 75% подобрене	3 (3,9%)	227 (82,2%) ^a
≥ 50% подобрене	5 (6,5%)	248 (89,9%)
Оценка на лекаря – липсва болест (0) или лека болест (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) ^a
Оценка на лекаря – липсва болест (0), лека болест (1) или умерено изразена болест (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) ^a
50 седмица		
N	68	281
≥ 90% подобрене	34 (50,0%)	127 (45,2%)
≥ 75% подобрене	52 (76,5%)	170 (60,5%)
≥ 50% подобрене	61 (89,7%)	193 (68,7%)
Оценка на лекаря – липсва болест (0) или лека болест (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
Оценка на лекаря – липсва болест (0), лека болест (1) или умерено изразена болест (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Изчистване на всички нокти^c		
10 седмица	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
24 седмица	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) ^a
50 седмица	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

a. $p < 0,001$ за всяка група на лечение с инфликсимаб срещу контролната група.

b. $n = 292$.

c. Анализът е направен въз основа на изходния брой пациенти с псориазис на ноктите (81,8% от пациентите). Средните изходни резултати по NAPSI са 4,6 и 4,3 съответно за групата на лечение с инфликсимаб и за плацебо групата.

Значимо подобрене от изходното ниво е доказано при DLQI ($p < 0,001$) и при резултатите от физическата и психическа компонента на SF-36 ($p < 0,001$) при всяко сравняване на компоненти.

Педиатрична популация

Болест на Crohn при педиатрични пациенти (6 до 17 години)

В проучването REACH 112 пациенти (на възраст от 6 до 17 години, медиана на възрастта 13,0 години) с умерена до тежка активна болест на Crohn (медиана 40, според CDAI при педиатрични пациенти) и недостатъчен отговор на стандартно лечение са получили 5 mg/kg инфликсимаб на 0, 2, и 6 седмица. Всички пациенти е трябвало да бъдат на стабилна доза 6-MP, AZA или MTX (35% от тях са получавали и кортикостероиди на изходно ниво). Пациентите, които по преценка на изследователите са постигнали клиничен отговор на седмица 10, са рандомизирани на поддържащо лечение с инфликсимаб 5 mg/kg през 8 или през 12 седмици. При загуба на отговора по време на поддържащото лечение е било позволено преминаване на по-висока доза (10 mg/kg) и/или приложение на по-кратки интервали (през 8 седмици). Такова преминаване е било направено при тридесет и двама (32) оценени педиатрични пациента (9 участника от групата на приложение през 8 седмици и 23 участника от групата на приложение през 12 седмици). След преминаването, при двадесет и четири от тези пациенти (75,0%) клиничният отговор се е възстановил.

Процентът на участниците с клиничен отговор на седмица 10 е бил 88,4% (99/112). Процентът на участниците в клинична ремисия на седмица 10 е бил 58,9% (66/112).

На седмица 30 процентът на участниците с клинична ремисия е бил по-висок в групата на поддържащо лечение през 8 седмици (59,6%, 31/52), отколкото в групата на поддържащо лечение през 12 седмици (35,3%, 18/51; $p = 0,013$). На седмица 54 стойностите са били 55,8% (29/52) и 23,5% (12/51) съответно за групите на поддържащо лечение през 8 и през 12 седмици ($p < 0,001$).

Данни за фистулите са получени от PCDAI скоровете. От 22-та участници, които изходно са имали фистули, в групите на поддържащо лечение през 8 и 12 седмици 63,6% (14/22), 59,1% (13/22) и 68,2% (15/22) са имали пълна ремисия по отношение на фистулите съответно на седмица 10, 30 и 54.

В допълнение са били установени статистически и клинично значими подобрения по отношение на качеството на живот и височината, както и значително намаляване на дозата на кортикостероидите, сравнени спрямо изходно ниво.

Улцерозен колит при деца (от 6 до 17 годишна възраст)

Безопасността и ефикасността на infliximab са оценени в многоцентрово, рандомизирано, отворено, паралелно групово клинично проучване (C0168T72) при 60 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години (медиана на възраст 14,5 години), с умерен до тежък активен улцерозен колит (от 6 до 12 точки по Mayo; ≥ 2 подточка ендоскопски), с недостатъчен отговор към конвенционалните терапии. Изходно 53% от пациентите са получавали имуномодулираща терапия (6-MP, AZA и/или MTX) и 62% от пациентите са получавали кортикостероиди. Спиране на лечението с имуномодулатори и кортикостероиди е било разрешено след седмица 0.

Всички пациенти са получили индукционна терапия от 5 mg/kg infliximab на седмица 0, 2 и 6. Пациентите, които не са отговорили на лечението с infliximab на седмица 8 ($n = 15$), не са получавали повече лекарствен продукт и са останали за проследяване на безопасността. На седмица 8, 45 пациенти са рандомизирани и са получавали 5 mg/kg infliximab на всеки 8 седмици или на всеки 12 седмици като поддържаща терапия.

Процентът пациенти с клиничен отговор на седмица 8 е бил 73,3% (44/60). Клиничният отговор на седмица 8 е бил сходен между пациентите със или без съпътстваща имуномодулираща терапия на изходно ниво. Клиничната ремисия на седмица 8 е била 33,3% (17/51), измерено чрез точков индекс за активността на педиатричния улцерозен колит (PUCAI).

На седмица 54, процентът на пациентите в клинична ремисия, измерена чрез PUCAI точки, е 38% (8/21), в групата на поддържащо лечение на всеки 8 седмици и 18% (4/22), в групата на

поддържащо лечение на всеки 12 седмици. При пациентите, получаващи кортикостероиди на изходно ниво, процентът пациенти в ремисия и неполучаващи кортикостероиди през 54 седмица е бил 38,5% (5/13), в групата на поддържащо лечение на всеки 8 седмици и 0% (0/13), в групата на поддържащо лечение на всеки 12 седмици.

В това проучване е имало повече пациенти в групата на възраст от 12 до 17 години, отколкото в групата на възраст от 6 до 11 години (45/60 спрямо 15/60). Въпреки че броят на пациентите във всяка подгрупа е твърде малък, за да се направят точни заключения за влиянието на възрастта, при по-голям брой пациенти в групата на по-малката възраст дозата е повишена или терапията е спряна поради недостатъчна ефикасност.

Други педиатрични показания

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ инфликсимаб, във всички подгрупи на педиатричната популация при ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, псориазис, анкилозиращ спондилит, псориазис и болест на Crohn (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Еднократната инфузия на инфликсимаб в доза 1, 3, 5, 10 или 20 mg/kg води до пропорционално на дозата повишаване на максималната серумна концентрация (C_{max}) и площта под кривата концентрация-време (AUC). Равновесният обем на разпределение (медиана на V_d от 3,0 до 4,1 литра) не зависи от приложената доза и показва, че инфликсимаб се разпределя предимно във вътресъдовото пространство. Не е установена фармакокинетична зависимост от времето. Пътищата на елиминиране на инфликсимаб не са проучени. В урината не се открива непроменен инфликсимаб. При пациенти с ревматоиден артрит не е установена съществена зависимост на клирънса и обема на разпределение от възрастта и телесното тегло. Фармакокинетиката на инфликсимаб при пациенти в старческа възраст не е проучена. Не са правени проучвания при пациенти с чернодробни или бъбречни заболявания.

При прилагане на единична доза от 3, 5 или 10 mg/kg, стойностите на медианата на C_{max} са съответно 77, 118 и 277 микрограма/ml. Медианата на терминалния полуживот при тези дози варира от 8 до 9,5 дни. При повечето пациенти инфликсимаб се открива в серума поне 8 седмици след приложение на препоръчаната единична доза от 5 mg/kg за лечение на болест на Crohn и поддържащата доза от 3 mg/kg веднъж на всеки 8 седмици за ревматоиден артрит.

Поддържащото лечение с инфликсимаб (5 mg/kg на 0, 2 и 6 седмици при пациенти с фистулизираща болест на Crohn, 3 или 10 mg/kg веднъж на 4 или 8 месеца при пациенти с ревматоиден артрит) води до леко кумулиране на инфликсимаб в серума след втората доза. След това не се установяват данни за клинично значимо кумулиране. При повечето пациенти с фистулизираща болест на Crohn инфликсимаб се открива в серума в продължение на 12 седмици (от 4 до 28 седмици) след края на лечението.

Педиатрична популация

Популационен фармакокинетичен анализ, въз основа на данните, получени от пациенти с улцерозен колит (N = 60), болест на Crohn (N = 112), ювенилен ревматоиден артрит (N = 117) и болест на Kawasaki (N = 16), с граници на диапазона на възрастта от 2 месеца до 17 години показва че експозицията на инфликсимаб е в нелинейна зависимост от телесното тегло. След приложение на 5 mg/kg инфликсимаб на всеки 8 седмици, прогнозираната медиана на експозицията в стационарно състояние на инфликсимаб (площта под кривата концентрация – време при стационарно състояние, AUC_{ss}), при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години е приблизително 20% по-ниска, отколкото прогнозираната медиана на експозицията в стационарното състояние на лекарствения продукт при възрастни. Медианата на AUC_{ss} при

педиатрични пациенти на възраст от 2 години и под 6 години се прогнозира да бъде 40% по-ниска от тази при възрастни, въпреки че броят на пациентите, в подкрепа на тази оценка, е ограничен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Инфликсимаб не реагира кръстосано с TNF_{α} на други видове, различни от човек и шимпанзе. Поради това стандартните предклинични данни за безопасността на инфликсимаб са ограничени. При изследване при мишки на токсичността по отношение на растежа и развитието на аналогично анти тяло, което селективно инхибира функционалната активност на мишия TNF_{α} , не са установени данни за токсичен ефект спрямо майката, ембриотоксичност или тератогенен ефект. В изследване за ефекта върху фертилитета и репродуктивния потенциал, след приложение на същото аналогично анти тяло, броят на бременните мишки е намалял. Не е известно дали това се дължи на въздействието му върху мъжките, или върху женските мишки. В 6-месечно изследване на токсичността при мишки с многократно приложение на същото аналогично анти тяло срещу мишия TNF_{α} , в капсулата на лещата при някои от мъжките мишки са установени кристални отлагания. При хора не са правени специални офталмологични прегледи, за да се проучи релевантността на тази находка.

Не са правени дълготрайни проучвания за оценка на канцерогенния потенциал на инфликсимаб. Изследванията на мишки, които не експресират TNF_{α} , не показват повишаване на честотата на възникване на тумори при въздействие с известни инициатори и/или промотори.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Полисорбат 80
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Динатриев фосфат дихидрат

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Преди разтваряне:

5 години при температура 2°C – 8°C.

Remsima може да се съхранява при температура максимум 25°C, еднократно за период до 6 месеца, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност. Новият срок на годност трябва да бъде написан върху картонената опаковка. След изваждане от хладилника, Remsima не трябва да се връща отново за съхранение в хладилник.

След реконституиране и разреждане:

Готовият разтвор остава химически и физически стабилен в продължение на 24 часа при 25°C. От микробиологична гледна точка, инфузионният разтвор трябва да се приложи веднага. Спазването на препоръчаните срокове и условия за съхранение, преди употреба, са отговорност на потребителя и обикновено не би трябвало да надвишават 24 часа при

температура от 2°C – 8°C, освен ако реконституирането/разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

За условията на съхранение до 25°C преди разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Стъклен флакон (Тип 1) с (бутилова) гумена тапа и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче.

Remsima се доставя в опаковки от 1, 2, 3, 4 или 5 флакона.

Възможно е не всички видове опаковки да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

1. Трябва да се изчислят дозата и броят необходими флакони Remsima. Всеки флакон Remsima съдържа 100 mg инфликсимаб. Трябва да се изчисли необходимият общ обем разтворена Remsima.
2. При асептични условия всеки флакон Remsima трябва да се разтвори с 10 ml вода за инжекции, като се използва спринцовка с игла 21G (0,8 mm) или по-малка. Отстранява се алуминиевата обкатка, а гумената тапа трябва да се почисти с марля, напоена със 70% спирт. Иглата на спринцовката се вкарва във флакона, като се забиے в центъра на гумената тапа, и струйката на водата за инжекции се насочва към стената на флакона. Флаконът трябва да се завърти внимателно няколко пъти, за да се разтвори праха. Трябва да се избягва прекалено дълго или твърде енергично въртене. **ДА НЕ СЕ РАЗКЛАЩА.** При разтварянето може да се образува пяна. Разтворът трябва да се остави за 5 минути. Разтворът трябва да е опалесцентен и безцветен до леко жълт. Може да бъдат забелязани отделни прозрачни частици, понеже инфликсимаб е протеин. Разтворът не трябва да се използва, ако има промяна на цвета, матови или други частици.
3. Необходимият обем от приготвения разтвор Remsima трябва да се разреди до 250 ml с инфузионен разтвор на 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид. Не разреждайте приготвения разтвор Remsima с никакъв друг разтворител. За разреждането може да изтеглите от 250-милилитровата стъклена бутилка или инфузионен сак се изтегля количество 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид, равно на обема на приготвения разтвор Remsima. Необходимият обем от приготвения разтвор Remsima се добавя бавно към 250-милилитровата бутилка или сак с разтвор на натриев хлорид и се смесва внимателно. При обеми, по-големи от 250 ml, използвайте или по-голям инфузионен сак (напр. 500 ml, 1 000 ml), или няколко инфузионни сака от 250 ml, за да гарантирате, че концентрацията на инфузионния разтвор не надвишава 4 mg/ml.
4. Инфузионният разтвор трябва да се приложи за време, не по-кратко от препоръчителната продължителност на инфузията (вж. точка 4.2). Трябва да се използва само инфузионна система със стерилен, апиrogenен филтър, който слабо свързва протеини (с размер на порите 1,2 микрометра или по-малък). Понеже в инфузионния разтвор не се съдържат консерванти, се препоръчва инфузията да започне колкото се може по-бързо в рамките на 3 часа от приготвянето и разреждането на разтвора. Ако не се използва веднага, спазването на препоръчаните срокове и условия за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не би трябвало да надвишават 24 часа при

температура от 2°C – 8°C, освен ако реконституирането/разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия (вж. точка 6.3 по-горе). Неизползвания разтвор не трябва да се съхранява за повторна употреба.

5. Преди започване на инфузията Remsima трябва да се огледа за наличие на частици или промяна на цвета. Не трябва да се използва, ако бъдат забелязани промяна на цвета, матови или други частици.
6. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10 септември 2013 г.
Дата на последно подновяване: 21 юни 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

CELLTRION, Inc.
23, Academy-ro,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
Република Корея

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да проведе обучителна програма, за да осигури информираността на лекарите, които се очаква да предписват/използват Remsima, относно:

- риска от развитие на опортюнистични инфекции и туберкулоза (ТВ) при пациенти, лекувани с Remsima;
- нуждата от оценка на риска за развитие на ТВ преди провеждане на лечение с Remsima;
- риска от развитие на остри реакции на свръхчувствителност (включително анафилактичен шок) и реакции на забавена свръхчувствителност;
- риска от развитие на лимфом, меланом, Меркел-клетъчен карцином и други злокачествени заболявания;
- Рискът от дисеминирана BCG инфекция след BCG ваксинация на кърмачета до 6 месеца, които са изложени *in utero* на инфликсимаб.
- сигналната карта на пациента, която трябва да се дава на пациентите, лекувани с Remsima;

Лекарите, предписващи Remsima за болест на Crohn и улцерозен колит при педиатрични пациенти допълнително трябва да бъдат информирани за:

- това, че децата може да са изложени на повишен риск от развитие на инфекции и трябва да бъдат направени всички необходими имунизации.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Remsima 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
инфликсимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 100 mg инфликсимаб.
След разтваряне един милилитър съдържа 10 mg инфликсимаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, полисорбат 80, натриев дихидроген фосфат монохидрат,
динатриев фосфат дихидрат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор.

1 флакон
2 флакона
3 флакона
4 флакона
5 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение

Разтворете и разрежете преди прилагане.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Ако не се съхранява в хладилник, годен до: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) еднократно за период до 6 месеца, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/853/001 1 флакон
EU/1/13/853/002 2 флакона
EU/1/13/853/003 3 флакона
EU/1/13/853/004 4 флакона
EU/1/13/853/005 5 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Remsima 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ ВЪРХУ ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Remsima 100 mg прах за концентрат
инфликсимаб

i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg

6. ДРУГО

Remsima

Инфликсимаб (Infliximab)

Сигнална карта на пациента

Покажете тази карта на всеки лекар, който участва в лечението Ви.

Тази сигнална карта на пациента съдържа важна информация, с която трябва да се запознаете преди започване на лечението с Remsima.

Име на пациента:

Име на лекаря:

Телефонен номер на лекаря:

Когато започнете нова карта, запазете тази карта като справка в продължение на 4 месеца след последната доза на Remsima.

Моля, преди да започнете да използвате това лекарство, прочетете внимателно Листовката „Информация за потребителя” на Remsima.

Дата на започване на лечението с Remsima:

Настоящо лечение:

Важно е Вие и Вашият лекар да запишете търговското име и партидният номер на Вашето лекарство.

Търговско име:

Партиден номер:

Помолете Вашия лекар да запише по-долу вида и датата на последното скринингово изследване (изследвания) за туберкулоза (ТВ):

Изследване: Изследване:

Дата: Дата:

Резултат: Резултат:

Моля, уверете се също така, че при всяко свое посещение при медицински специалист, носите със себе си списък на всички други лекарства, които приемате.

Списък на алергии

Списък на други лекарства

Инфекции

Преди започване на лечението с Remsima

- Уведомете Вашия лекар, ако имате инфекция, дори и лека.
- Ако някога сте боледували от туберкулоза или сте имали контакт с болен от туберкулоза (ТВ), е много важно да уведомите за това лекаря си. Вашият лекар ще Ви изследва, за да провери дали имате туберкулоза. Помолете лекаря си да впише в картата датата на последното скринингово изследване (или изследвания) за туберкулоза и вида му (им)
- Уведомете Вашия лекар, ако имате хепатит В, или ако знаете или подозирате, че сте носител на вируса на хепатит В.

По време на лечението с Remsima

- Незабавно информирайте Вашия лекар, ако развиете симптоми на инфекция. Тези симптоми включват повишена температура, умора, (упорита) кашлица, задух, загуба на тегло, нощно изпотяване, диария, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, или „грипоподобни” симптоми.

Сърдечна недостатъчност

Преди да започнете лечение с Remsima

- Уведомете Вашия лекар, ако имате проблеми със сърцето, като например лека сърдечна недостатъчност.

По време на лечението с Remsima

- Незабавно информирайте Вашия лекар, ако забележите симптоми на проблеми със сърцето. Тези симптоми включват задух, подуване на краката или промяна на сърдечния ритъм.

Бременност и ваксинация

- В случай че получавате Remsima докато сте бременна е важно да информирате лекаря на Вашето бебе за това, преди каквато и да е ваксинация на бебето. Вашето бебе не трябва да бъде ваксинирано с „жива ваксина“ като BCG (използвана за предотвратяване на туберкулоза) в рамките на 6 месеца след

	<p>раждане.</p> <p>Носете тази карта в себе си в продължение на 4 месеца след последното приложение на Remsima или в случай на бременност поне 6 месеца след раждане на Вашето бебе. Нежелани реакции могат да се проявят дълго време след последното приложение на Remsima.</p>
--	--

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Remsima 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор инфликсимаб (infliximab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и Сигнална карта на пациента, в която се съдържа важна информация за безопасността, с която трябва да се запознаете, преди да започне лечението Ви с Remsima.
- Когато започнете нова карта, запазете тази карта като справка в продължение на 4 месеца след последната доза на Remsima.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Remsima и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Remsima
3. Как ще се прилага Remsima
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Remsima
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Remsima и за какво се използва

Remsima съдържа активното вещество инфликсимаб. Инфликсимаб е моноклонално антитяло - вид протеин, който се прикрепва към специфична мишена в организма, наречена TNF (тумор-некротизиращ фактор) алфа.

Remsima принадлежи към група лекарства, наречени „инхибитори на TNF“. Използва се при възрастни за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Ревматоиден артрит
- Псориатичен артрит
- Анкилозиращ спондилит (болест на Бехтерев)
- Псориазис

Remsima се използва също така при възрастни и деца над 6-годишна възраст при:

- Болест на Крон
- Улцерозен колит

Действието на Remsima се осъществява чрез избирателно прикрепване към TNF алфа и блокиране на неговото действие. TNF алфа участва във възпалителния процес на организма като блокирането му може да потисне възпалението.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите. Ако страдате от активен ревматоиден артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако тези лекарства не действат в достатъчна степен, ще Ви бъде предписано Remsima, който ще Ви бъде прилаган в комбинация с друго лекарство, наречено метотрексат:

- за да се потиснат признаците и симптомите на Вашата болест,
- за да се забави увреждането на ставите Ви,
- за да се подобри физическото Ви състояние.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис. Ако страдате от активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако тези лекарства не действат в достатъчна степен, ще Ви бъде предписано лечение с Remsima:

- за да се потиснат признаците и симптомите на Вашата болест,
- за да се забави увреждането на ставите Ви,
- за да се подобри физическото Ви състояние.

Анкилозиращ спондилит (болест на Бехтерев)

Анкилозиращият спондилит е възпалително заболяване на гръбначния стълб. Ако страдате от анкилозиращ спондилит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако тези лекарства не действат в достатъчна степен, ще Ви бъде назначено лечение с Remsima:

- за да се потиснат признаците и симптомите на Вашата болест,
- за да се подобри физическото Ви състояние.

Псориазис

Псориазисът е възпалително заболяване на кожата. Ако страдате от умерено тежък или тежък псориазис с плаки, първо ще Ви лекуват с други лекарства или например чрез фототерапия. Ако тези лекарства или лечения не действат в достатъчна степен, ще Ви бъде назначено лечение с Remsima, за да се потиснат признаците и симптомите на болестта Ви.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво. Ако страдате от улцерозен колит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако тези лекарства не действат в достатъчна степен, ще Ви бъде назначен Remsima за лечение на Вашето заболяване.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата. Ако страдате от болестта на Крон, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако тези лекарства не действат в достатъчна степен, ще Ви бъде назначено лечение с Remsima:

- за да се лекува активна форма на болестта на Крон,
- за да се намали броят на патологичните ходове (фистули) между червото и кожата, които не се поддават на лечение с други лекарства или чрез операция.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Remsima

Не трябва да Ви се прилага Remsima

- ако сте алергични към инфликсимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б),
- ако сте алергични към протеини с миши произход,
- ако имате туберкулоза (ТВ) или друго сериозно възпалително заболяване като пневмония или сепсис (сериозна бактериална инфекция на кръвта),
- ако имате умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност.

Ако някое от изброените по-горе състояния се отнася за Вас, Remsima не трябва да Ви се прилага. Ако не сте сигурни, преди да Ви бъде приложен Remsima, обсъдете това с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложена Remsima:

Ако вече сте лекувани с някое лекарство, което съдържа инфликсимаб

- Уведомете Вашия лекар, ако в миналото сте лекувани с лекарства, съдържащи инфликсимаб и сега отново Ви е назначено лечение с Remsima.
- Ако лечението Ви с инфликсимаб е било прекъснато за повече от 16 седмици, съществува повишен риск от алергични реакции, когато то започне отново.

Алергични реакции

- Някои пациенти, получаващи инфликсимаб, получават алергични реакции. Някои от тези реакции са тежки и потенциално животозастрашаващи. Тези реакции може да се появят, докато получавате лечение с Remsima или скоро след това. Признаците на алергична реакция може да включват копривна треска (зачервени, повдигнати, сърбящи петна по кожата), виско или ниско кръвно налягане, затруднено дишане, висока температура, болка в гърдите, втрисане или загуба на съзнание.
- Незабавно уведомете Вашия лекар, ако получите някои от тези признаци по време или в рамките на няколко часа след лечението.
- Може да е необходимо Вашият лекар да спре или прекъсне временно Вашето лечение и може да Ви приложи лекарства за лечение на алергичната реакция. Също така при следващото Ви вливане Вашият лекар може да Ви приложи преди вливането лекарства, като антихистамин или парацетамол.
- Също така някои пациенти, лекувани с инфликсимаб, получават забавени алергични реакции. Забавените реакции се наблюдават от 3 до 12 дни след лечението с инфликсимаб. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако имате някои от тези признаци на забавени алергична реакция към Remsima, включително висока температура, мускулна или ставна болка, обрив, подуване на лицето или ръцете, главоболие, затруднено преглъщане или болки в гърлото.

Инфекции

- Преди да започне лечението Ви с Remsima, уведомете Вашия лекар, ако имате инфекция, дори и съвсем лека.
- Преди да започне лечението Ви с Remsima, уведомете Вашия лекар, ако някога сте живели или пътували в области, където инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза са често срещани. Тези инфекции са причинени от специфични видове гъбички, които може да засегнат белия дроб или други части от Вашето тяло.
- По време на лечението с Remsima може да сте по-податливи към развитие на инфекции. Ако сте на 65 и повече години, рискът при Вас е по-висок.
- Тези инфекции може да са тежки и включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, бактерии, или други организми в средата, както и сепсис, който може да бъде животозастрашаващ.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако по време на лечението с Remsima развиете признаци на инфекция. Тези признаци включват повишена температура, кашлица, грипopodobни симптоми, неразположение, зачервяване и затопляне на кожата, разранявания или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно спиране на Remsima.

Туберкулоза (ТВ)

- Ако имате или някога сте имали туберкулоза, или сте били в близък контакт с човек, страдащ или боледувал от туберкулоза, е много важно да уведомите Вашия лекар за това.
- Вашият лекар ще Ви изследва за туберкулоза. При пациенти, лекувани с инфликсимаб, има съобщения за случаи на туберкулоза, дори при пациенти, лекувани вече с лекарства срещу ТВ. Вашият лекар ще отрази тези изследвания във Вашата Сигнална карта на пациента.
- Ако Вашият лекар смята, че съществува опасност да сте заразени с туберкулоза, преди започване на лечението с Remsima може да Ви бъдат предписани лекарства за туберкулоза.

Ако по време на лечението с Remsima развиете симптоми на туберкулоза, незабавно уведомете Вашия лекар за това. Тези симптоми включват упорита кашлица, загуба на тегло, умора, повишена температура, нощно изпотяване.

Вирус на хепатит В

- Преди да започне лечението Ви с Remsima, уведомете Вашия лекар, ако сте носители на хепатит В или ако някога сте имали хепатит В.
- Уведомете Вашия лекар, ако смятате, че сте изложени на повишен риск от заразяване с хепатит В.
- Вашият лекар ще Ви изследва за вируса на хепатит В.
- При пациенти, които са носители на вируса на хепатит В, лечението с инхибитори на TNF, като Remsima, може да доведе до реактивация на вируса, която в някои случаи може да бъде животозастрашаваща.
- Ако получите реактивация на хепатит В, може да е необходимо Вашият лекар да спре лечението Ви и е възможно да Ви приложи лекарства, като ефективно антивирусно лечение с поддържаща терапия.

Чернодробни проблеми

- При някои пациенти, получаващи инфликсимаб, се наблюдават сериозни чернодробни проблеми.
- Уведомете Вашия лекар, ако получите жълтеница (пожълтяване на кожата и очите), урина с тъмнокафяв цвят, прекомерна умора (тежка умора) или болка в дясната страна на коремната област (десностранна коремна болка).

Проблеми, подобни на лупус

- Някои пациенти развиват симптоми, които са подобни на симптомите на лупус.
- Ако получите който и да е от следните симптоми, Вашият лекар може да реши да спре лечението Ви с Remsima: дискомфорт или болка в гърдите, която не отшумява, болка в ставите, задух, обрив по бузите или ръцете, който се влошава при излагане на слънце.

Проблеми със сърцето

- Уведомете Вашия лекар, ако имате каквито и да е проблеми със сърцето, като например лека сърдечна недостатъчност.
- Вашият лекар ще следи внимателно сърцето Ви.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако по време на лечението с Remsima развиете нови или се влошат съществуващи симптоми на сърдечна недостатъчност. Тези симптоми включват задух или отичане на краката.

Кръвни проблеми

- При някои пациенти, получаващи инфликсимаб, в организма може да не се произвеждат достатъчно кръвни клетки, които помагат в борбата с инфекциите или спиране на кръвенето.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате висока температура, която не отзвучава, изглеждате много бледи, получавате натъртвания или кръвене много лесно.
- Вашият лекар може да спре Remsima, ако кръвното нарушение при Вас е значително.

Рак и лимфом

- Преди да започне лечението Ви с Remsima, уведомете Вашия лекар, ако имате или сте имали лимфом (вид рак на кръвта) или какъвто и да било друг вид рак.
- При пациентите с тежък ревматоиден артрит с голяма давност рискът от развитие на лимфом може да е по-висок.
- При деца и възрастни приложението на Remsima може да повиши риска от развитие на лимфом или друг вид рак.
- Някои пациенти, които са били на лечение с TNF-блокери, включително инфликсимаб, са развили рядък вид рак, наречен хепатолиенален Т-клетъчен лимфом. По-голямата част от тези пациенти са били млади момчета или мъже и повечето от тях са имали също или болест на Крон, или улцерозен колит. Този вид рак обикновено завършва със смърт. Почти всички пациенти са получавали също и лекарства, съдържащи азатиоприн или 6-меркаптопурин в допълнение към TNF-блокери.
- Някои от пациентите, лекувани с инфликсимаб са развили определени видове рак на кожата. Кажете на Вашия лекар, ако по време на лечението или след него има някакви промени в състоянието на Вашата кожа или образувания по кожата.
- Някои жени, лекувани с инфликсимаб за ревматоиден артрит са развили рак на шийката на матката. При жени, приемащи Remsima включително тези на възраст над 60 години: Вашият лекар може да Ви препоръча редови прегледи за рак на шийката на матката.

Белодробни заболявания или тютюнопушене

- Преди да Ви бъде приложена Remsima, уведомете Вашия лекар, ако страдате от белодробно заболяване, наречено Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) или ако пушите много.
- Пациентите с ХОББ и пациентите, които пушат много, може да са с повишен риск от развитие на рак по време на лечението с Remsima.

Заболявания на нервната система

- Уведомете Вашия лекар, преди да Ви бъде приложена Remsima, ако страдате или някога сте страдали от заболяване, засягащо нервната система. Това включва множествена склероза, синдром на Гилен-Баре, ако сте имали гърчове или някога Ви е поставяна диагноза „неврит на зрителния нерв“.

Ако по време на лечението с Remsima развиете симптоми на неврологично заболяване, незабавно уведомете Вашия лекар за това. Тези симптоми включват промени в зрението, слабост в ръцете или краката, изтръпване или „мравучкане“ на която и да е част от тялото Ви.

Патологични кожни ходове

- Преди да започне лечението Ви с Remsima, уведомете Вашия лекар, ако имате патологични кожни ходове (фистули).

Ваксинации

- Уведомете Вашия лекар, ако скоро са Ви правени ваксинации или Ви предстоят такива.

- Преди започване на лечението с Remsima, трябва да Ви бъдат направени препоръчителните ваксинации. Може да Ви бъдат направени някои ваксини по време на лечението с Remsima, но не трябва да Ви се правят живи ваксини (ваксини, които съдържат жив, но отслабен инфекциозен агент), докато Ви се прилага Remsima, тъй като те могат да причинят инфекции.
- Ако сте получавали Remsima, докато сте била бременна, Вашето бебе също може да е с повишен риск от развитие на инфекция с живи ваксини в продължение на 6 месеца след раждането. Важно е да информирате лекаря на Вашето бебе и други медицински специалисти за лечението Ви с Remsima, за да могат те да решат кога Вашето бебе може да бъде ваксинирано, включително живи ваксини като BCG (използвана за предотвратяване на туберкулоза). За повече информация вижте точка Бременност и кърмене.

Терапевтични инфекциозни агенти

- Уведомете Вашия лекар, ако наскоро са Ви приложили или Ви предстои да Ви приложат лечение с терапевтичен инфекциозен агент (като вливане на BCG, използвано при лечение на рак).

Операции или стоматологични манипулации

- Уведомете Вашия лекар, ако Ви предстоят операции или стоматологични манипулации.
- Уведомете хирурга или стоматолога си, че сте на лечение с Remsima, като им покажете Вашата Сигнална карта на пациента.

Деца и юноши

Информацията по-горе се отнася също за деца и юноши. В допълнение:

- При някои деца и юноши, лекувани с TNF-блокери като инфликсимаб, са се развили ракови заболявания, включително нетипични видове, които в някои случаи са имали фатален изход.
- В сравнение с възрастните, при повече деца, приемащи инфликсимаб, са се развили инфекции.
- Преди започване на лечение с инфликсимаб, на децата трябва да им бъдат направени препоръчителните ваксинации. На децата може да им бъдат направени някои ваксини по време на лечението с Remsima, но не трябва да им се прилагат живи ваксини докато им се прилага Remsima.

При деца Remsima трябва да се използва само за лечение на болестта на Крон или улцерозен колит. Тези деца трябва да са навършили 6 години.

Ако не сте сигурни дали нещо от изброеното по-горе важи за Вас, преди започване на лечението с Remsima попитайте Вашия лекар.

Други лекарства и Remsima

Пациентите с възпалителни заболявания приемат лекарства за лечение на тяхното състояние. Тези лекарства могат да предизвикат поява на нежелани реакции. Вашият лекар ще Ви посъветва кои други лекарства да продължите да приемате в хода на лечението с Remsima.

Информирайте Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, включително всички други лекарства за лечение на болестта на Крон, улцерозен колит, ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, псориазис или псориазис, или такива, които се отпускат без рецепта – като витамини или билкови препарати.

В частност уведомете Вашия лекар, ако използвате някое от следните лекарства:

- Лекарства, повлияващи нервната система.

- Kineret (съдържа анакинра). Remsima и Kineret не трябва да се прилагат едновременно.
- Oгencia (съдържа абатацепт). Remsima и Oгencia не трябва да се прилагат едновременно.

Не трябва да Ви прилагат живи ваксини докато използвате Remsima. Ако сте използвали Remsima по време на бременност, кажете на лекаря на Вашето бебе и други медицински специалисти, които се грижат за Вашето бебе за лечението с Remsima преди да ваксинират бебето Ви с каквито и да е ваксини.

Ако не сте сигурни дали нещо от изброеното по-горе важи за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на Remsima.

Бременност, кърмене и фертилитет

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Remsima трябва да се използва по време на бременност, само ако Вашият лекар прецени, че това е необходимо за Вас.
- По време на лечението с Remsima, както и в продължение на 6 месеца след края на лечението, трябва да избягвате забременяване. Обсъдете употребата на контрацептивни средства през този период с Вашия лекар.
- По време на лечението с Remsima, както и в продължение на 6 месеца след края на лечението, не трябва да кърмите.
- Ако сте получавали Remsima по време на бременността, Вашето бебе може да е с повишен риск от развитие на инфекция.
- Важно е да информирате лекаря на Вашето бебе и други медицински специалисти за лечението Ви с Remsima, преди да бъдат приложени каквито и да било ваксини на Вашето бебе. Ако сте получавали Remsima по време на бременността, прилагането на BCG ваксина (използвана за предотвратяване на туберкулоза) на Вашето бебе в рамките на 6 месеца след раждането може да доведе до инфекция със сериозни усложнения, включително смърт. Вашето бебе не трябва да бъде ваксинирано с живи ваксини като BCG в рамките на 6 месеца след раждане. За повече информация вижте точката за ваксинации.
- Съобщавани са случаи на силно понижен брой бели кръвни клетки при кърмачета, родени от жени, лекувани с инфликсимаб по време на бременността. Ако Вашето бебе има постоянно повишена температура или инфекции, незабавно се свържете с лекаря на бебето Ви.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Remsima да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини. Ако след инфузията на Remsima усетите умора, замаяност или не се чувствате добре, не шофирайте и недейте да използвате инструменти или да работите с машини.

Remsima съдържа натрий

Remsima съдържа натрий, по малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий. Обаче, преди да Ви бъде приложена Remsima, тя се смесва с разтвор, който съдържа натрий. Уведомете Вашия лекар ако сте на диета с ниско съдържание на сол.

3. Как да използвате Remsima

Ревматоиден артрит

Обичайната доза е 3 mg на килограм телесно тегло.

Псориазис, анкилозиращ спондилит (болест на Бехтерев), псориазис, улцерозен колит и болест на Крон

Обичайната доза е 5 mg на килограм телесно тегло.

Как се прилага Remsima

- Remsima ще Ви бъде прилагана от лекар или медицинска сестра.
- Вашият лекар или медицинска сестра ще приготви лекарството за инфузия.
- Лекарството ще Ви бъде приложено като инфузия (капково вливане) (в продължение на 2 часа) в една от вените Ви, обикновено вена на ръката. След третата инфузия, Вашият лекар може да реши да приложи Вашата доза Remsima в продължение на 1 час.
- Докато Ви се влива Remsima, както и в продължение на 1 до 2 часа след това, ще бъдете под наблюдение.

Колко Remsima ще Ви бъде прилаган

- Вашият лекар ще определи дозата Ви и ще реши колко често ще Ви се прилага. Това ще зависи от заболяването Ви, телесното Ви тегло и колко добре се повлиявате от лечението с Remsima.
- Дадената по-долу таблица показва през какви периоди обичайно ще Ви се прилага това лекарство след първата доза.

Втора доза	2 седмици след първата доза
Трета доза	6 седмици след първата доза
Последващи дози	На всеки 6 до 8 седмици – според заболяването

Употреба при деца и юноши

При деца (на 6 години и по-големи) на лечение за болест на Крон или улцерозен колит, препоръчителната доза е същата като за възрастни.

Ако Ви е приложена по-висока от необходимата доза Remsima

Понеже това лекарство се прилага от лекар или сестра, е малко вероятно да Ви бъде приложена твърде висока доза. Не са известни нежелани реакции в резултат на приложение на твърде висока доза Remsima.

Ако забравите или пропуснете инфузията на Remsima

Ако забравите или пропуснете назначена инфузия на Remsima, колкото може по-скоро уговорете нова инфузия.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Все пак, при някои пациенти могат да се развият сериозни нежелани реакции, които налагат лечение. Нежелани реакции могат да се развият и след спиране на лечението с Remsima.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите следното:

- **Признаци на алергична реакция** като подуване на лицето, устните, устата или гърлото, което може да причини затруднено преглъщане или задух, кожен обрив, копривна треска, подуване на дланите, ходилата или глезените. Алергична реакция може да се развие в рамките на 2 часа след инфузията или по-късно. Другите алергични реакции, които могат да се проявят до 12 дни след инфузията, включват болки в мускулите, треска, болки в ставите и челюстите, болки в гърлото или главоболие.
- **Признаци на сърдечно увреждане** като дискомфорт или болка в гърдите, болка в ръката, болка в стомаха, задух, тревожност, замаяност, световъртеж, припадък, потене, гадене,

повръщане, трептене или силно сърцебиене в гърдите, ускорен или забавен сърдечен ритъм и отичане на краката.

- **Признаци на инфекция (включително и туберкулоза)** като повишена температура, умора, кашлица, която може да е упорита, задух, грипopodobни симптоми, загуба на тегло, нощно изпотяване, диария, разранявания, проблеми със зъбите или усещане на парене при уриниране.
- **Признаци на белодробно увреждане** като кашлица, затруднено дишане или стягане в гърдите.
- **Признаци на неврологично увреждане (включително проблеми с очите)** като припадъци, изтръпване или „мравучкане“ на която и да е част от тялото, слабост в ръцете и краката, промени в зрението като например двойно виждане, или други проблеми с очите.
- **Признаци на чернодробно увреждане** като пожълтяване на кожата или очите, потъмняване на урината или болка в дясно подребрие, повишена температура.
- **Признаци на определено имунообусловено заболяване (лупус)** като болки в ставите или чувствителни на слънчева светлина обриви по бузите или ръцете.
- **Признаци на понижен брой на кръвните клетки** като упорита температура, кръвоизливи или лесна поява на кръвонасядания, бледост.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите някои от изброените по-горе белези.

Известните други нежелани реакции при Remsima включват следните в групи по намаляваща честота:

Много често (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Болка в корема, гадене
- Вирусни инфекции като херпес или грип
- Инфекции на горните дихателни пътища като синусит
- Главоболие
- Нежелани реакции, свързани с инфузията
- Болка.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Промяна на функцията на черния дроб, повишаване на чернодробните ензими (установява се от изследванията на кръв)
- Белодробни или гръдни инфекции като бронхит или пневмония
- Гъбична инфекция на кожата
- Затруднено или болезнено дишане, болка в гърдите
- Кръвоизливи в стомаха или в червата, диария, стомашно разстройство, киселини в стомаха, запек
- Копривна треска (обрив), сърбящ обрив или суха кожа
- Нарушено равновесие или замаяност
- Повишена температура, повишено потене
- Нарушения на кръвообръщението като ниско или високо кръвно налягане
- Посиняване, горещи вълни или кръвене от носа, топла и зачервена кожа
- Умора или слабост
- Бактериални инфекции като отравяне на кръвта, абсцес или инфекция на кожата (целулит)
- Проблеми с кръвта като анемия или намален брой бели кръвни клетки
- Подути лимфни възли
- Депресия, нарушения на съня
- Проблеми с очите, включващи зачервяване и инфекции
- Ускорена сърдечна дейност (тахикардия) или палпитации
- Болка в ставите, мускулите или гърба
- Инфекция на пикочните пътища

- Псориазис, проблеми с кожата като екзема и опадане на косми
- Реакции на мястото на инжектиране като болка, подуване, зачервяване или сърбеж
- Студени тръпки, натрупване на течност под кожата, причиняващо подуване
- Изтръпване или "мравучкане".

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Туберкулоза
- Лошо кръвооросяване, набъбване на вена
- Проблеми с кожата като поява на мехури, брадавици, патологично оцветяване на кожата или пигментации, подуване на устните
- Тежки алергични реакции (напр. анафилаксия), имунообусловено заболяване, наречено лупус, алергични реакции към чужди протеини
- По-бавно от нормалното зарастване на раните
- Удебеляване на кожата, ноктите
- Уголемяване на черния дроб (хепатит) или на жлъчния мехур, чернодробно увреждане
- Разсеяност, раздразнителност, обърканост, нервност
- Проблеми с очите като замъглено или отслабено зрение, подпухване на очите, ечемик, инфекция на роговицата (прозрачния слой в окото)
- Новооткрита или влошаваща се сърдечна недостатъчност, забавена сърдечна честота
- Припадък
- Конвулсии, нарушения на нервната система
- Перфорация или запушване на червата, болки в корема или крампи,
- Уголемяване на панкреаса (панкреатит)
- Гъбични инфекции като кандидоза, включително гъбична инфекция на ноктите на краката или ръцете
- Белодробни проблеми (като белодробен оток)
- Натрупване на течност около белите дробове (плеврален излив), възпаление на тъканите, покриващи белите дробове (плеврит)
- Инфекции на бъбреците
- Нисък брой тромбоцити, висок брой бели кръвни клетки, натъртване или черни и сини петна
- Вагинални инфекции.
- Образуване на положителни антитела
- Сънливост.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Вид рак на кръвта (лимфом)
- Пренос на недостатъчно количество кислород от кръвта до органите, проблеми с кръвообращението като стесняване на кръвоносен съд
- Възпаление на мозъчната обвивка (менингит)
- Инфекции поради отслабена имунна система
- Хепатит В, ако в миналото сте имали хепатит В
- Възпаление на черния дроб поради атакуване на черния дроб от имунната система
- Малка област на възпаление в тъканите
- Патологични тъканни отоци или разраствания
- Удебеляване на малките кръвоносни съдове (васкулит)
- Нарушения на имунната система, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (като например саркоидоза)
- Незаинтересованост или липса на емоции
- Сериозни кожни заболявания като токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе, проблеми с кожата като мехури
- Сериозни нарушения на нервната система като транзверзален миелит, заболяване, наподобяващо множествена склероза, неврит на зрителния нерв и синдром на Гилен-Баре
- Натрупване на течност между обвивките на сърцето (перикарден излив)

- Сериозни белодробни проблеми (като интерстициално белодробно заболяване)
- Меланом (вид рак на кожата)
- Рак на шийката на матката
- Понижен брой на кръвните клетки, включително силно понижен брой бели кръвни клетки.
- Жълтеница (пожълтяване на кожата и очите)
- Тежки алергични реакции, предизвикващи загуба на съзнание (анафилактичен шок)
- Възпаление на вътрешността на окото
- Нисък или липсващ белтък, който помага в борбата с инфекциите и съсирването на кръвта
- Нарушение на кръвта, което предизвиква образуването на кръвни съсиреци в малки кръвоносни съдове. Това води до понижен брой на тромбоцитите
- Недостатъчност на всичките три клетъчни компонента на кръвта (червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити)
- Заболяване, при което червените кръвни клетки се разрушават и отстраняват от кръвообращението преди завършване на техния нормален жизнен цикъл
- Нарушение на кръвосъсирването, при което имунната система разрушава тромбоцитите, които са необходими за съсирването на кръвта
- Малки червени или лилави петна, предизвикани от кръвене в кожата
- Синьо оцветяване на кожата в резултат на лошо кръвоснабдяване или недостатъчно окисляване на кръвта
- Значително намаление на броя на гранулоцитите (вид бели кръвни клетки) при новородени след in utero експозиция на инфликсимаб.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Рак при деца и юноши
- Рядък рак на кръвта, засягащ главно млади мъже (хепатолиенален Т-клетъчен лимфом)
- Чернодробна недостатъчност
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (проявява се като кожен обрив, придружен от мускулна слабост)
- Временна загуба на зрението по време на или в рамките на 2 часа след инфузията
- Инфекция, дължаща се на отслабена имунна система след приложение на живи ваксини.
- Инфаркт на сърцето
- Инфекция, свързана с ваксина при новородени (след in utero експозиция на инфликсимаб).

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Деца, които са приемали инфликсимаб за лечение на болестта на Крон, са показали някои разлики в нежеланите реакции, в сравнение с възрастните, които са приемали инфликсимаб за лечение на болестта на Крон. Нежеланите реакции, възникнали по-често при деца са: понижен брой червени кръвни клетки (анемия), кръв в изпражненията, понижени общи нива на белите кръвни клетки (левкопения), червенина или изчервяване (зачервяване), вирусни инфекции, понижени нива на неутрофили, които са кръвните клетки за борба с инфекцията (неутропения), счупване на кости, бактериална инфекция и алергични реакции на дихателните пътища.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашата лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Remsima

Обикновено Remsima обикновено ще бъде съхраняван от медицинските специалисти. В случай, че се нуждаете от изискванията за съхранение, те са:

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).
- Това лекарство може да се съхранява също извън хладилник, в оригиналната опаковка при температура максимум 25°C, еднократно за период до шест месеца, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност. В такъв случай не го връщайте обратно за съхранение в хладилника. Напишете новия срок на годност върху картонената опаковка, включително ден/месец/година. Изхвърлете това лекарство, ако не бъде използвано в рамките на новия срок на годност или срока на годност напечатан върху опаковката, в зависимост от това кой е по-ранен.
- Препоръчва се, когато Remsima се подготвя за инфузия, да се използва максимално бързо (в рамките на 3 часа). Все пак, ако разтворът се приготви при асептични условия, той може да се съхранява в продължение на 24 часа в хладилник от 2°C-8°C.
- Не използвайте това лекарство, ако цветът му е променен или ако съдържа частици.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Remsima

- Активното вещество е инфликсимаб. Всеки флакон съдържа 100 mg инфликсимаб. След приготвяне на разтвора, всеки милилитър съдържа 10 mg инфликсимаб.
- Другите съставки са захароза, полисорбат 80, натриев дихидроген фосфат монохидрат и динатриев фосфат дихидрат.

Как изглежда Remsima и какво съдържа опаковката

Remsima се доставя в стъклени флакони, съдържащи прах за концентрат за инфузионен разтвор. Прахът е с бял цвят.

Remsima се произвежда в опаковки от 1, 2, 3, 4 или 5 флакона.

Възможно е не всички видове опаковки да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Унгария

Производител

Biotec Services International Ltd.

Biotec House,

Central Park

Western Avenue

Bridgend Industrial Estate

Bridgend, CF31 3RT

Великобритания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Mundipharma CVA

Lietuva

EGIS Pharmaceuticals PLC atstovybė

Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: + 49 6431 7010

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

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

España

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

France

Biogaran
Tél: + 33 (0) 800 970 109

Hrvatska

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

Ireland

Pinewood Laboratories Limited
Tel: + 1 800 812 674

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Tel: +370 5231 4658
vilnius@egis.lt

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 519 29 22
info@oktal-pharma.si

Slovenská republika

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

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals srl
Tel: + 39 02 3182881

Κύπρος

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Τηλ: + 36 1 224 0900
agnes.tompa@noerr.com

Latvija

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Следната информация е предназначена само за медицински специалисти:

На пациентите, които са на лечение с Remsima, трябва да се предостави сигнална карта на пациента.

Указания за употреба и работа – условия на съхранение

Да се съхранява при температура 2°C – 8°C.

Remsima може да се съхранява при температура максимум 25°C еднократно за период до 6 месеца, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност. Новият срок на годност трябва да бъде написан върху картонената опаковка. След изваждане от хладилника, Remsima не трябва да се връща отново за съхранение в хладилник.

Указания за употреба на продукта – разтваряне, разреждане и приложение

С цел подобряване на проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на приложения лекарствен продукт трябва ясно да се записват.

1. Трябва да се изчислят дозата и броят необходими флакони Remsima. Всеки флакон Remsima съдържа 100 mg инфликсимаб. Трябва да се изчисли необходимият общ обем разтворена Remsima.
2. При асептични условия всеки флакон Remsima трябва да се разтвори с 10 ml вода за инжекции, като се използва спринцовка с игла 21G (0,8 mm) или по-малка. Отстранява се алуминиевата обкатка, а гумената тапа трябва да се почисти с марля, напоена със 70% спирт. Иглата на спринцовката се вкарва във флакона, като се забиے в центъра на гумената тапа, и струйката на водата за инжекции се насочва към стената на флакона. Флаконът трябва да се завърти внимателно няколко пъти, за да се разтвори праха. Трябва да се избягва прекалено дълго или твърде енергично въртене. **ДА НЕ СЕ РАЗКЛАЩА.** При разтварянето може да се образува пяна. Разтворът трябва да се остави за 5 минути. Разтворът трябва да е опалесцентен и безцветен до леко жълт. Може да бъдат забелязани отделни прозрачни частици, понеже инфликсимаб е протеин. Разтворът не трябва да се използва, ако има промяна на цвета, матови или други частици.
3. Необходимият обем от приготвения разтвор Remsima трябва да се разреди до 250 ml с инфузионен разтвор на 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид. Не разреждайте приготвения разтвор Remsima с никакъв друг разтворител. За разреждането може да изтеглите от 250-милилитровата стъклена бутилка или инфузионен сак се изтегля количество 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид, равно на обема на приготвения разтвор Remsima. Необходимият обем от приготвения разтвор Remsima се добавя бавно към 250-милилитровата бутилка или сак с разтвор на натриев хлорид и се смесва внимателно. При обеми, по-големи от 250 ml, използвайте или по-голям инфузионен сак (напр. 500 ml, 1 000 ml), или няколко инфузионни сака от 250 ml, за да гарантирате, че концентрацията на инфузионния разтвор не надвишава 4 mg/ml.
4. Инфузионният разтвор трябва да се приложи за време, не по-кратко от препоръчителната продължителност на инфузията (вж. точка 3). Трябва да се използва само инфузионна система със стерилен, апирогенен филтър, който слабо свързва протеини (с размер на порите 1,2 микрометра или по-малък). Понеже в инфузионния разтвор не се съдържат консерванти, се препоръчва инфузията да започне колкото се може по-бързо в рамките на 3 часа от приготвянето и разреждането на разтвора. Ако не се използва веднага, спазването на препоръчаните срокове и условия за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не би трябвало да надвишават 24 часа при температура от 2°C – 8°C, освен ако реконституирането/разреждането е извършено при

контролирани и валидирани асептични условия. Неизползвания разтвор не трябва да се съхранява за повторна употреба.

5. Преди започване на инфузията Remsima трябва да се огледа за наличие на частици или промяна на цвета. Не трябва да се използва, ако бъдат забелязани промяна на цвета, матови или други частици.
6. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.