

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Remicade 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 100 mg infliksimabi (*infliximabum*). Infliksimab on kimeerne inimese-hiire IgG1 monoklonaalne antikeha, mida toodetakse hiire hübriidoomi rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil. Pärast lahustamist sisaldab iga ml lahust 10 mg infliksimabi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber (kontsentradi pulber).

Pulber on kuivkülmutatud valge pelletina.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

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

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

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

Crohni tõbi täiskasvanutel

Remicade on näidustatud:

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

Crohni tõbi lastel

Remicade on näidustatud Crohni tõve ägeda, aktiivse vormi raviks 6- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel, kes ei ole allunud tavapärasele ravile, mis koosneb kortikosteroid- ja immunomodulaatorravist ning esmasest toitumisteraapiast; või kellel esineb sellise ravi suhtes talumatus või vastunäidustused. Remicade'i on uuritud vaid kombinatsioonis tavapärase immunosupressiivse raviga.

Haavandiline koliit

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

Haavandiline koliit lastel

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

Anküloseeriv spondüliit

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

Psoriaatiline artriit

Remicade on näidustatud aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kui haigus ei ole allunud eelnenud DMARD-ravile. Remicade'i tuleks manustada:

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

Remicade'i puhul on täheldatud füüsilise funktsiooni paranemist psoriaatilise artriidiga patsientidel ning röntgenoloogiliselt on näidatud perifeerset liigesekahjustuste progresseerumise aeglustumist haiguse polüartikulaarsete sümmeetriliste alatüüpidega patsientidel (vt lõik 5.1).

Psoriaas

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Remicade-ravi tohib alustada ning teostada reumatoidartriidi, põletikuliste soolehaiguste, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artriidi või psoriaasi diagnoosimise- ja ravikogemusega spetsialisti järelvalve all. Remicade'i tuleb manustada intravenoosselt. Remicade'i infusioone võivad teostada kvalifitseeritud tervishoiutöötajad, kes on saanud väljaõppe võimalike infusiooniga seotud probleemide osas. Patsientidele, keda ravitakse Remicade'iga, peab andma pakendi infolehe ja patsiendi meeldetuletuskaardi.

Remicade'iga ravi ajal tuleb optimiseerida teiste ravimite kasutamist, sh kortikosteroidid ja immunosupresseeriv ravi.

Annustamine

Täiskasvanud (≥ 18 aastat)

Reumatoidartriit

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

Remicade'i tuleb manustada samaaegselt metotreksaadiga.

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

Crohni tõve mõõdukalt kuni ägedalt aktiivne vorm

5 mg/kg intravenoosse infusioonina, millele järgneb lisainfusioon 5 mg/kg 2 nädalat pärast esimest infusiooni. Kui patsient ei reageeri ravile pärast 2 annust, infliksimabiraviga ei jätkata. Olemasolevad

andmed ei toeta edasist ravi infliksimabiga, kui patsiendid ei ole alates esimesest infusioonist 6 nädala jooksul ravile reageerinud.

Ravile reageerivate patsientide jaoks on ravi jätkamiseks erinevad strateegiad:

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

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

Crohni tõve fistulitega aktiivne vorm

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

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

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

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

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

Haavandiline koliit

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

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

Anküloseeriv spondüliit

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

Psoriaatiline artriit

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

Psoriaas

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

Crohni tõve ja reumatoidartriidi kordusravi

Kui haigussümptomid korduvad, võib Remicade'i uuesti manustada 16 nädala jooksul pärast viimast annust. Kliinilistes uuringutes on aeg-ajalt esinenud hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioone ning need on

ilmnenud vähem kui 1 aastase Remicade'i-vaba perioodi järel (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kordusravi ohutus ja efektiivsus pärast 16-nädalast Remicade'i-vaba perioodi ei ole teada. See kehtib nii Crohni tõve kui reumatoidartriidi patsientide puhul.

Haavandilise koliidi kordusravi

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

Anküloseeriva spondüliidi kordusravi

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

Psoriaatilise artriidi kordusravi

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

Psoriaasi kordusravi

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

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

Kordusravi erinevatel näidustustel

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

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Neeru- ja/või maksakahjustus

Remicade'i ei ole selles patsientide populatsioonis uuritud. Annustamissoovitusi ei saa anda (vt lõik 5.2).

Lapsed

Crohni tõbi (6- kuni 17-aastased)

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

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

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

Haavandiline koliit (6- kuni 17-aastased)

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

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

Psoriaas

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

Juveniilne idiopaatiline artriit, psoriaatiline artriit ja anküloseeriv spondüliit

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

Juveniilne reumatoidartriit

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

Manustamisviis

Remicade'i tuleb manustada intravenoosselt 2 tunni jooksul. Remicade'i saanud patsiente tuleb infusioonijärgselt 1...2 tunni jooksul võimaliku ägeda infusioonireaktsiooni suhtes jälgida. Tagada esmaabivahendite (nagu adrenaliin, antihistamiinid, kortikosteroidid ja kunstlik ventilatsioon) olemasolu. Et vähendada seoses infusiooniga tekkida võivate reaktsioonide riski, võib patsiente eelnevalt ravida antihistamiinikumide, hüdrokortisooni ja/või paratsetamooliga ning infusiooni kiirust võib vähendada, eriti kui patsientidel on varem esinenud infusioonireaktsioone (vt lõik 4.4).

Lühendatud infusioonid täiskasvanute näidustuste korral

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

Ravimi kasutusvalmis seadmine ja manustamine vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, muude hiirevalkude või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infusioonireaktsioonid ja ülitundlikkus

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

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

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

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

Infektsioonid

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

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

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

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

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

Tuberkuloos

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

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

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

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

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

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

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

Latentse tuberkuloosi ravi ajal ja pärast seda Remicade'iga ravitud patsientidel on teatatud mõnedest aktiivse tuberkuloosi juhtudest.

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

Invasiivsed seeninfektsioonid

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

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

Crohni tõve fistulitega vorm

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

Hepatiit B (HBV) reaktivatsioon

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

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

Hepatobiliaarsed kõrvaltoimed

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

TNF-alfa inhibiitori ja anakinra samaaegne manustamine

Kliinilistes uuringutes on anakinra ja TNF α inhibiitori etanertsepti samaaegsel manustamisel esinenud raskeid infektsioone ja neutropeeniat, kusjuures kliinilist kasu võrreldes etanertseptiga üksi ei täheldatud. Etanertsepti ja anakinra kombinatsioonraviga esinenud kõrvaltoimete olemus viitab võimalusele, et samasugune toksilisus võib ilmneda ka anakinra ja teiste TNF α inhibiitorite kombineerimisel. Seetõttu ei ole Remicade'i ja anakinra kombineerimine soovitatav.

TNF-alfa inhibiitori ja abatatsepti samaaegne manustamine

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

Samaaegne manustamine koos teiste bioloogiliste preparaatidega

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

Bioloogiliste DMARD-ide vahetamine

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

Vaktsineerimine

Kui võimalik, on patsientidel soovitatav teha ära kõik plaanipärased vaktsineerimised vastavalt kehtivale vaktsineerimiskavale enne Remicade'ga ravi alustamist. Infliksimabiga ravi saavatele patsientidele võib vaktsiine manustada, välja arvatud elusvaktsiine (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

Uuringus ASPIRE osalenud 90 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendi alarühmas saavutati igas raviharus (metotreksaat pluss: platseebo [n = 17], Remicade 3 mg/kg [n = 27] või Remicade 6 mg/kg [n = 46]) võrreldaval osakaalul patsientidest polüvalentse pneumokokkvaktsiini tiitrite efektiivne kahekordne tõus, mis näitab, et Remicade ei häiri T-rakkudest sõltumatut humoraalset immuunvastust. Kirjanduses avaldatud uuringuandmed erinevatel näidustustel kasutamise kohta (nt reumatoidartriit, psoriaas, Crohni tõbi) viitavad aga, et mitte-elusvaktsiinide manustamine TNF-vastaste ravimite (sh Remicade) kasutamise ajal võib põhjustada madalamat immuunvastust võrreldes patsientidega, kes TNF-vastast ravi ei saa.

Elusad vaktsiinid/terapeutilised nakkusetekitajad

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

Imiku üsasisene kokkupuude ravimiga

Imikutel, kes üsasiseselt on infliksimabiga kokku puutunud, on sünnijärgse BCG vaktsiini manustamise järgselt esinenud Bacillus Calmette-Guérini (BCG) dissemineerunud infektsioonist tingitud surmajuhtumeid. Imikutele, kes üsasiseselt on infliksimabiga kokku puutunud, on enne elusvaktsiini manustamist soovitatav oodata kaksteist kuud. Kui infliksimabi tase imiku seerumis ei ole määratav või kui infliksimabi manustati ainult raseduse esimesel trimestril, võib kaaluda elusvaktsiini manustamist sellest ajahetkest varem tingimusel, et konkreetne laps saab selget kliinilist kasu (vt lõik 4.6).

Imiku kokkupuude ravimiga rinnapiima kaudu

Elusvaktsiini ei ole soovitatav manustada rinnaga toidetavale imikule sel ajal, kui ema saab ravi infliksimabiga, välja arvatud juhul, kui infliksimabi sisaldus imiku seerumis ei ole määratav (vt lõik 4.6).

Terapeutilised nakkustekitajad

Terapeutiliste nakkustekitajate, nagu nõrgestatud elusbakterite, muud kasutusotstarbed (nt BCG põiesisene instillatsioon vähi raviks) võivad põhjustada kliinilisi infektsioone, sh levivaid infektsioone. Soovitatav on terapeutilisi nakkustekitajaid samaaegselt Remicade'iga mitte manustada.

Autoimmuunsusprotsessid

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

Neuroloogilised kõrvaltoimed

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

Maliigsused ja lümfoproliferatiivsed haigused

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

Eksperimentaalses kliinilises uuringus täheldati Remicade'i kasutamisel keskmise raskusega või raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel pahaloomuliste kasvajate sagedasemat esinemist võrreldes kontrollpatsientidega. Kõik uuritud patsiendid olid kroonilised suitsetajad. Ettevaatusega tuleb ravi määrata patsientidele, kellel esineb kroonilise suitsetamise tõttu suurem pahaloomuliste kasvajate tekkerisk.

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

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

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

Turustamisjärgselt on teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi (HSTCL – *hepatosplenic T-cell lymphoma*) juhtudest patsientidel, kes on saanud ravi TNF-blokaatoritega, sh infliksimabiga. See harvaesinev T-rakulise lümfoomi vorm on väga agressiivse kuluga ning üldjuhul fataalne. Peaaegu kõiki patsiente oli ravitud AZA või 6-MP-ga samal ajal või vahetult enne ravi TNF-blokaatoriga. Enamik Remicade'i juhtudest on esinenud Crohni tõvega või haavandilise koliidiga patsientidel ja enamikust neist teatati noorukitel või noortel meessoost täiskasvanutel. Potentsiaalset riski AZA või 6-MP ja Remicade'i kombinatsiooniga tuleb hoolikalt kaaluda. Remicade-ravi saavatel patsientidel ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi tekkeriski (vt lõik 4.8).

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

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

Kõiki haavandilise koliidiga patsiente, kellel esineb suurenenud risk düsplaasiate või käärsoole kartsinoomi arenguks (näiteks patsiendid, kellel esineb pikaajaline haavandiline koliit või primaarne skleroseeruv kolangiit), või kellel on varem esinenud düsplaasia või käärsoole kartsinoom, tuleb enne ravi alustamist ning kogu haiguse vältel regulaarsete intervallidega testida düsplaasia arengu suhtes. Siia hulka kuuluvad kolonoskoopia ning biopsiad kooskõlas kohalike soovitustega. Olemasolevad andmed ei näita, et infliksimab-ravi mõjutaks düsplaasia või käärsoole vähi tekkeriski.

Kuna võimalik suurenenud risk vähi arenguks esmaselt diagnoositud düsplaasiaga patsientidel, kes saavad Remicade-ravi, ei ole kindlaks tehtud, peab arst ravi jätkamisel hoolikalt kaaluma individuaalset riski-kasu vahekorda eraldi iga patsiendi puhul.

Südamepuudulikkus

Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientidel peab Remicade'i kasutama ettevaatlikult. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja südamepuudulikkuse uute sümptomite ilmnemisel või seisundi halvenemisel Remicade-ravi katkestada (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Hematoloogilised reaktsioonid

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

Muud hoiatused

Kui kavandatakse kirurgilist operatsiooni, peab arvestama infliksimabi pika poolväärtusajaga. Patsienti, kes vajab Remicade'i tarvitamise ajal operatsiooni, peab jälgima infektsioossete ja mitteinfektsioossete tüsistuste suhtes ja rakendama ettevaatusabinõusid (vt lõik 4.8).

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

Eirirühmad

Eakad

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

Lapsed

Infektsioonid

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

Vaktsineerimised

Lastel soovitatakse enne Remicade-ravi alustamist teha võimaluse korral ära kõik vaktsineerimised vastavalt kehtivatele vaktsineerimisjuhiste. Infliksimabiga ravi saavatele lastele tohib samaaegselt teha vaktsineerimisi, välja arvatud elusvaktsiinidega (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

Maliigsused ja lümfoproliferatiivsed haigused

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

Turustamisjärgselt on teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi juhtudest patsientidel, kes on saanud ravi TNF-blokaatoritega, sh infliksimabiga. See harvaesinev T-rakulise lümfoomi vorm on väga agressiivse kuluga ning üldjuhul fataalne. Peaaegu kõiki patsiente oli ravitud AZA või 6-MP-ga samal ajal või vahetult enne ravi TNF-blokaatoriga. Enamik Remicade'i juhtudest on esinenud Crohni tõvega või haavandilise koliidiga patsientidel ja enamikust neist teatati noorukitel või noortel meessoost täiskasvanutel. Potentsiaalset riski AZA või 6-MP ja Remicade'i kombinatsiooniga tuleb hoolikalt kaaluda. Remicade-ravi saavatel patsientidel ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi tekkeriski (vt lõik 4.8).

Remicade sisaldab naatriumi

Remicade sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“. Remicade'i lahjendamiseks kasutatakse aga 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul (vt lõik 6.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

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

Kortikosteroidid nähtavasti infliksimabi farmakokineetikat kliinilist tähendust omavas suuruses ei mõjuta.

Remicade'i kombineerimine teiste bioloogiliste preparaatidega (sh anakinra ja abatseptiga), mida kasutatakse samade seisundite ravimiseks kui Remicade'igi, ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Soovitav on elusvaktsiine samaaegselt Remicade'iga mitte manustada. Lisaks on soovitatav, et imikutele, kes üsasiseselt infliksimabiga kokku puutusid, ei manustataks 12 kuud pärast sündi elusvaktsiine. Kui infliksimabi tase imiku seerumis ei ole määratav või kui infliksimabi manustati ainult raseduse esimesel trimestril, võib kaaluda elusvaktsiini manustamist sellest ajahetkest varem tingimusel, et konkreetne laps saab selget kliinilist kasu (vt lõik 4.4).

Elusvaktsiini ei ole soovitatav manustada rinnaga toidetavale imikule sel ajal, kui ema saab ravi infliksimabiga, välja arvatud juhul, kui infliksimabi sisaldus imiku seerumis ei ole määratav (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Soovitav on terapeutilisi nakkusetekitajaid samaaegselt Remicade'iga mitte manustada (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

Rasestuda võivad naised peavad kaaluma adekvaatse rasestumisvastase vahendi kasutamist rasestumise vältimiseks ja jätkama selle kasutamist vähemalt 6 kuud pärast viimast Remicade-ravi.

Rasedus

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

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

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

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

Infliksimab läbib platsenta ja on olnud tuvastatav imikute vereseerumis kuni 12 kuu jooksul pärast sündi. Pärast kokkupuudet infliksimabiga üsasiseselt võib imiku infektsioonirisk olla suurem, sh on suurem ka risk raskete dissemineerunud ja fataalse lõpuga infektsioonide tekkeks. Üsasiseselt infliksimabiga kokku puutunud imikutele ei ole elusvaktsiinide (nt BCG-vaktsiin) manustamine soovitatav 12 kuud pärast sündi (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Kui infliksimabi tase imiku seerumis ei ole määratav või kui infliksimabi manustati ainult raseduse esimesel trimestril, võib kaaluda elusvaktsiini manustamist sellest ajahetkest varem tingimusel, et konkreetne laps saab selget kliinilist kasu. Teatatud on ka agranulotsütoosi juhtudest (vt lõik 4.8).

Imetamine

Avaldatud kirjandusallikatest saadud piiratud andmed viitavad sellele, et infliksimabi on leitud inimese rinnapiimas väikestes kontsentratsioonides, mis vastavad kuni 5%-le ema seerumikontsentratsioonidest. Samuti on infliksimabi leitud imiku seerumis pärast kokkupuudet infliksimabiga rinnapiima kaudu. Kuigi rinnaga toidetava imiku süsteemsed ekspositsioonid on eeldatavasti väikesed, sest infliksimab lagundatakse seedetraktis ulatuslikult, ei ole siiski soovitatav manustada elusvaktsiine rinnaga toidetavale imikule sel ajal, kui ema saab ravi infliksimabiga, välja

arvatud juhtudel, kui infliksimabi sisaldus imiku seerumis ei ole määratav. Infliksimabi kasutamist imetamise ajal võib kaaluda.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Remicade võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinatega käsitsemise võimet. Remicade'i kasutamise ajal võib esineda pearinglus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ülemiste hingamisteede infektsioon oli kõige sagedasem kõrvaltoime, mida täheldati kliinilistes uuringutes ja mis esines 25,3%-l infliksimabi saanud patsientidest, võrreldes 16,5%-ga kontrollgrupi patsientidest. Kõige tõsisemad TNF-blokaatorite kasutamisega seotud kõrvaltoimed, millest on teatatud Remicade'i kasutamisel, on muuhulgas järgmised: hepatiit B viiruse (HBV) reaktivatsioon, südame paispuudulikkus (*congestive heart failure*, CHF), tõsised infektsioonid (sh sepsis, oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos), seerumtõbi (hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid), hematoloogilised reaktsioonid, süsteemne erütematoosne luupus/luupusetaoline sündroom, demüeliniseerivad häired, hepatobiliaarsed kõrvaltoimed, lümfoom, hepatospleeniline T-rakuline lümfoom, leukeemia, Merckeli raku kartsinoom, melanoom, vähk lapsel, sarkoidoos/sarkoiditaoline reaktsioon, soole või perianaalne abstsess (Crohni tõve puhul) ja tõsised infusioonireaktsioonid (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

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

Tabel 1
Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed

Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage: viirusinfektsioon (nt gripp, herpesviiruse infektsioon) Sage: bakteriaalsed infektsioonid (nt sepsis, tselluliit, abstsess) Aeg-ajalt: tuberkuloos, seeninfektsioonid (nt kandidoos, onühhomükoos) Harv: meningiit, oportunistlikud infektsioonid (nagu invasiivsed seeninfektsioonid [pneumotsüstoos, histoplasmoos, aspergilloos, koktsidioidmükoos, krüptokokkoos, blastomükoos], bakteriaalsed infektsioonid [atüüpiline mükobakteriaalne listerioos, salmonelloos] ja viirusinfektsioonid [tsütomegaloviirus]), parasiitinfektsioonid, hepatiit B reaktivatsioon Teadmata: vaktsiiniga seotud läbimurdeinfektsioon (pärast üsasisest kokkupuudet infliksimabiga).*
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Harv: lümfoom, mitte-Hodgkini tüüpi lümfoom, Hodgkini tõbi, leukeemia, melanoom, emakakaelavähk.

Teadmata:	hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (peamiselt noorukitel ja noortel täisealistel meestel, kellel on Crohni tõbi või haavandiline koliit), Merkeli raku kartsinoom, Kaposi sarkoom
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage: neutropeenია, leukopeenia, aneemia, lümfadenopaatia Aeg-ajalt: trombotsütopeenია, lümfopeenია, lümfotsütoos Harv: agranulotsütoos (sh üsasiseselt infliksimabiga kokku puutunud imikud), trombootiline trombotsütopeeniline purpura, pantsütopeenია, hemolüütiline aneemia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur
Immuunsüsteemi häired	Sage: allergiline respiratoorne sümptom Aeg-ajalt: anafülaktiline reaktsioon, luupusetaoline sündroom, seerumtõbi või seerumtõvele sarnanev reaktsioon Harv: anafülaktiline šokk, vaskuliit, sarkoidile sarnanev reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt: düslipideemia
Psühhiaatrilised häired	Sage: depressioon, unetus Aeg-ajalt: amneesia, ärrituvus, segasusseisund, unisus, närvilisus Harv: apaatia
Närvisüsteemi häired	Väga sage: peavalu Sage: pearinglus, peapööritus, hüpesteesia, paresteesia Aeg-ajalt: krambid, neuropaatia Harv: pöörduv müeliit, kesknärvisüsteemi demüeliniseerivad häired (<i>sclerosis multiplex</i>'i sarnane haigus ja optiline neurii), perifeersed demüeliniseerivad häired (nagu Guillain-Barré sündroom, krooniline inflammatoorne demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia) Teadmata: Tserebrovaskulaarne sündmus lähedases ajalises seoses infusiooniga.
Silma kahjustused	Sage: konjunktiviit Aeg-ajalt: keratiit, periorbitaalne turse, odraiva Harv: endoftalmiit Teadmata: lühiajaline nägemise kaotus, mis tekib infusiooni ajal või 2 tunni jooksul pärast seda
Südame häired	Sage: tahhükardia, palpitatsioon Aeg-ajalt: südamepuudulikkus (uus hoog või ägenemine), arütmia, sünkoop, bradükardia Harv: tsüanoos, perikardiaalne efusioon Teadmata: müokardi isheemia/müokardi infarkt
Vaskulaarsed häired	Sage: hüpotensioon, hüpertensioon, ekhümoos, kuumahood, nahaõhetus Aeg-ajalt: perifeerne isheemia, tromboflebiit, hematoom Harv: vereringe häired, petehhiad, vasospasm
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage: ülemiste hingamisteede infektsioon, sinusiit Sage: alumiste hingamisteede infektsioon (nt bronhiit, pneumoonia), düspnoe, epistaksis Aeg-ajalt: kopsuturse, bronhospasm, pleuriit, pleura efusioon Harv: interstitsiaalne kopsuhaigus (sh kiirelt progresseeruv haigus, kopsufibroos ja pneumoniit)

Seedetrakti häired	Väga sage: kõhuvalu, iiveldus Sage: gastrointestinaalne verejooks, kõhulahtisus, düspepsia, gastroösofageaalne refluks, kõhukinnisus Aeg-ajalt: intestinaalne perforatsioon, intestinaalne stenoos, divertikuliit, pankreatiit, heiliit
Maksa ja sapiteede häired	Sage: maksafunktsiooni häired, transaminaaside taseme tõus Aeg-ajalt: hepatiit, maksarakkude kahjustus, sapipõiepõletik Harv: autoimmuunne hepatiit, kollatõbi Teadmata: maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage: psoriaasi uus hoog või halvenemine, sealhulgas mädavilliline psoriaas (peamiselt pihud ja tallad), urtikaaria, lööve, sügelus, hüperhidroos, nahakuivus, fungaaltermatiit, ekseem, alopeetsia Aeg-ajalt: bulloosne lööve, seborröa, roosatähntõbi, naha papilloomid, hüperkeratoos, naha pigmentatsiooni muutused Harv: toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, furunkuloos, lineaarne IgA bulloosne dermatoos (LABD), äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), lihhenoidsed reaktsioonid Teadmata: dermatomüosiidi sümptomite halvenemine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage: artralgia, müalgia, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	Sage: kuseteede infektsioon Aeg-ajalt: püelonefriit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt: vaginiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage: infusioonireaktsioon, valu Sage: valu rinnus, väsimus, palavik, süstekoha reaktsioon, külmavärinad, turse Aeg-ajalt: paranemise aeglustumine Harv: granulomatoosne kahjustus
Uuringud	Aeg-ajalt: positiivsed autoantikehad, kehakaalu suurenemine ¹ Harv: komplemendi funktsioonihäire
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Teadmata: protseduurijärgne tüsistus (sh infektsioossed ja mitteinfektsioossed tüsistused)

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

¹ Kõigi näidustuste lõikes täiskasvanutele tehtud kliinilistes uuringutes oli kontrolliga perioodi 12-ndal kuul kehakaalu suurenemise mediaan infliksimabiga ravitud patsientidel 3,50 kg ja platseebot saanud patsientidel 3,00 kg. Kehakaalu suurenemise mediaan põletikulise soolehaiguse näidustuste puhul oli 4,14 kg infliksimabiga ravitud patsientidel ja 3,00 kg platseebot saanud patsientidel. Kehakaalu suurenemise mediaan reumatoloogiliste näidustuste puhul oli 3,40 kg infliksimabiga ravitud patsientidel ja 3,00 kg platseebot saanud patsientidel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusioonireaktsioonid

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

Kliinilises uuringus reumatoidartriidiga patsientidel (ASPIRE) tuli esimesed 3 infusiooni manustada 2-tunniste perioodide kaupa. Patsientide puhul, kellel ei tekkinud tõsist infusioonireaktsiooni, võis järgnevate infusioonide kestust lühendada mitte vähem kui 40-minutilisele perioodile. Selles uuringus sai kuuskümmend kuus protsenti patsientidest (686 patsienti 1040-st) vähemalt ühe lühendatud 90-minutilise või lühema infusiooni ja 44% patsientidest (454 patsienti 1040-st) sai vähemalt ühe lühendatud 60-minutilise või lühema infusiooni. Infliksimab-ravi saanud patsientidel, kes said vähemalt ühe lühendatud infusiooni, ilmnes infusiooniga seotud reaktsioone 15%-l patsientidest ning tõsiseid infusioonireaktsioone esines 0,4%-l patsientidest.

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

Ravimi turustamisperioodi kogemuste põhjal on Remicade'i manustamisega seostatud anafülaksia sarnaste reaktsioonide, sh larüngaalse/farüngaalse turse ja ägeda bronhospasmi ning krampide teket (vt lõik 4.4).

On teatatud lühiajalisest nägemise kaotusest, mis tekib Remicade'i infusiooni ajal või kahe tunni jooksul pärast seda. On teatatud müokardi isheemia/infarkti ja arütmia (mõnikord surmaga lõppenud) juhtudest, mõnel juhul tugevas ajalises seoses infliksimabi infusiooniga; samuti on teatatud tserebrovaskulaarsetest sündmustest, millel on lähedane ajaline seos infliksimabi infusiooniga.

Remicade'i korduva manustamise järgsed infusioonireaktsioonid

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

Hilist tüüpi ülitundlikkus

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

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

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

Immunogeensus

Infliksimabivastaste antikehadega patsientidel oli infusioonireaktsioonide teke umbes 2...3 korda tõenäolisem. Samaaegne immunosupressantide kasutamine vähendas infusioonireaktsioonide sagedust.

Kliinilistes uuringutes nii ühe- kui mitmekordsete infliksimabi annustega vahemikus 1...20 mg/kg, määrati infliksimabivastased antikehad 14%-l immunosupressiivset ravi saaval patsiendil, ja 24%-l patsiendil, kes ei saanud immunosupressiivset ravi. Soovitatavat kordusravi koos metotreksaadiga saavatel reumatoidartriidi patsientidel tekkisid infliksimabivastased antikehad 8%-l patsientidest. Psoriaatilise artriidi patsientidel, kellele manustati annusena 5 mg/kg koos ja ilma metotreksaadiga, ilmnesid antikehad keskmiselt 15%-l patsientidest (antikehad ilmnesid 4%-l patsientidest, kes said lisaks metotreksaati ja 26%-l patsientidest, kes metotreksaati ei saanud). Säilitusravi saanud Crohni tõve patsientidel tekkisid infliksimabivastased antikehad 3,3% immunosupressante saanud patsientidest ja 13,3% immunosupressante mitte saanud patsientidest. Antikehasid esines 2...3 korda sagedamini episoodiliselt ravitud patsientidel. Määramismeetodite piiratuse tõttu ei välista negatiivne vastus infliksimabivastaste antikehade olemasolu. Mõnedel kõrge infliksimabivastaste antikehade tiitriga patsientidel on näidatud ravimi toime nõrgenemist. 28%-l infliksimabiga säilitusrežiimil ravitud psoriaasiga patsiendil tekkisid teiste immunomodulaatorite samaaegsel mittekasutamisel infliksimabi vastased antikehad (vt lõik 4.4: „Infusioonireaktsioonid ja ülitundlikkus“).

Infektsioonid

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

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

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

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

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

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

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

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

Keskmise raskusega või raske KOK-ga patsientidega (aktiivsed suitsetajad või varem olnud suitsetajad) läbi viidud eksperimentaalses kliinilises uuringus raviti 157 täiskasvanud patsienti reumatoidartriidi ja Crohni tõve korral kasutatavate Remicade'i annustega. Üheksal nimetatud patsientidest tekkisid pahaloomulised kasvaja, ühel neist lümfoom. Jälgimisperioodi keskmine pikkus

oli 0,8 aastat (esinemissagedus 5,7% [95% CI 2,65...10,6%]. 77 kontrollisiku hulgas registreeriti üks pahaloomuline kasvaja (jälgimisperioodi keskmine pikkus 0,8 aastat; esinemissagedus 1,3% [95% CI 0,03...7,0%]). Enamik pahaloomulistest kasvajatest tekkis kopsus ja pea- või kaelapiirkonnas.

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

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

Südamepuudulikkus

II faasi uuringus, kus hinnati Remicade'i CHF korral, esines Remicade'iga ravitud patsientide hulgas sagedamini südamepuudulikkuse süvenemisest tingitud surmajuhtumeid. Seda eriti 10 mg/kg annusega ravitud patsientidel (s.o 2-kordne maksimaalne registreeritud annus). Antud uuringus raviti 150 NYHA klass III...IV CHF patsienti (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon $\leq 35\%$) kolme Remicade'i infusiooniga 5 mg/kg või 10 mg/kg või platseeboga 6 nädalat. 38 nädala jooksul surid Remicade'iga ravitud 101 patsiendist 9 (neist 2 ravitud annuses 5 mg/kg ja 7 annuses 10 mg/kg) ja platseeboga ravitud 49 patsiendist suri 1.

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

Hepatobiliaarsed kõrvaltoimed

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

Tabel 2
Suurenenud ALAT aktiivsusega patsientide hulk kliinilistes uuringutes

Näidustus	Patsientide arv ³		Jälgimisperioodi mediaan (nädalad) ⁴		$\geq 3 \times$ ULN		$\geq 5 \times$ ULN	
	platseeb o	infliksim ab	platseeb o	infliksima b	platseeb o	infliksima b	platseeb o	infliksima b
Reumatoid-artriit ¹	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Crohni tõbi ²	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Crohni tõbi lastel	–	139	–	53,0	–	4,4%	–	1,5%
Haavandiline koliit	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Haavandiline koliit lastel	–	60	–	49,4	–	6,7%	–	1,7%

Ankülo-seeriv spondüliit	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Psoriaatiline artriit	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Naastuline psoriaas	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

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

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

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

Lapsed

Juveniilse reumatoidartriidi patsiendid

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

Infusioonireaktsioonid

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

Immunogeensus

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

Infektsioonid

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

Crohni tõvega lapsed

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

Infusioonireaktsioonid

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

Immunogeensus

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

Infektsioonid

REACH uuringus täheldati infektsioonide esinemist 56,3%-l randomiseeritud infliksimabiga ravitud patsientidest. Infektsioone esines sagedamini isikutel, kes said infusioonravi iga 8 nädala järel võrreldes nendega, kes said seda iga 12 nädala järel (vastavalt 73,6% ja 38,0%), säilitusravi grupis esines tõsiseid infektsioone iga 8 nädala järel infusioonravi saanud isikutest kolmel ja iga 12 nädala järel infusioonravi saanutest neljal isikul. Kõige sagedamini täheldati ülemiste hingamisteede infektsiooni ja farüngiiti ning kõige sagedasemaks tõsiseks infektsiooniks oli abstsess. Kolmel juhul esines kopsupõletikku (üks tõsine juht) ja kahel juhul võõtohatist (kummalgi juhul mittetõsine).

Haavandilise koliidiga lapsed

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

Infusioonireaktsioonid

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

Immunogeensus

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

Infektsioonid

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

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

Turuletulekujärgsed kogemused

Infliksimabi turuletulekujärgsete kogemuste põhjal hõlmasid spontaansed tõsised kõrvaltoimed lastel pahaloolumulisi kasvajaid, sealhulgas hepatospleenilist T-rakulist lümfoomi, mõõduvaid kõrvalkaldeid

maksaensüümide aktiivsuses, luupusesarnaseid sündroome ja positiivseid autoantikehasid (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Lisainformatsioon eripopulatsioonide kohta

Eakad

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumorinekroosifaktori alfa (TNF-alfa) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB02.

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

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

Reumatoidartriidi patsientide liigestes leiduva TNF α kontsentratsiooni ja haiguse aktiivsuse vahel on leitud korrelatsioon. Reumatoidartriidi korral vähendab infliksimabravi nii põletikurakkude infiltratsiooni liigeste põletikukolletesse kui ka raku adhesiooni vahendavate molekulide ekspressiooni, kemotaksist ja kudede degradatsiooni. Pärast infliksimabravi oli patsientide seerumi interleukiin 6 (IL-6) ja C-reaktiivse valgu (CRP) tase võrreldes algväärtusega langenud ning madala hemoglobiini tasemega reumatoidartriidi patsientidel hemoglobiinitase võrreldes algväärtusega tõusnud. Perifeerse vere lümfotsüüdid ei näidanud märgatavat arvulist vähenemist ega *in vitro* mitogeensele ärritusele proliferatiivse vastuse nõrgenemist võrreldes ravimata patsientide rakkudega. Psoriaasiga patsientidel vähenes infliksimabiga ravi toimele marrasnahha põletik ja normaliseerus keratinotsüütide diferentseerumisprotsess psoriaatilistes naastudes. Psoriaatilise artriidi korral vähendas lühiajaline ravi Remicade'iga T-rakkude arvu ning veresoonte hulka sünooviumis ja psoriaatilises nahas.

Enne infliksimabi manustamist ja neli nädalat pärast seda võetud koolonbiopsiate histoloogilisel hindamisel ilmnas, et mõõdetav TNF α oli märkimisväärselt vähenenud. Infliksimabravi tulemusel vähenes Crohni tõve patsientidel oluliselt ka seerumi C-reaktiivse valgu hulk; samas jäi perifeersete leukotsüütide koguhulk üldjuhul muutumatuks, kuigi lümfotsüütide, monotsüütide ja neutrofiilide hulk

kaldus normi suunas. Infliksimab-ravi saanud patsientide perifeerse vere mononukleaarsete rakkude (PBMC) proliferatiivne vastus ärritusele ei vähenenud võrreldes ravi mittesaavate patsientidega. Infliksimab-ravi järel ei täheldatud ka märkimisväärsed muutusi stimuleeritud PBMC-de tsütokiini tootmises. Soole limaskesta biopsiast saadud *lamina propria* mononukleaarsete rakkude analüüs näitas, et infliksimab-ravi on vähendanud nende rakkude hulka, milles toodetakse TNF α ja γ -interferooni. Histoloogilistes lisauuringutes tõestati, et infliksimab vähendab põletikurakkude infiltreerumist ning põletikumarkerite hulka soole haigusest haaratud piirkondades. Soole limaskesta endoskoopilised uuringud infliksimab ravi saanud patsientidel on näidanud limaskesta paranemist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit täiskasvanutel

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

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

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

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

Struktuursete liigeskahjustuste (erosioonid ja liigesruumi kitsenemine) progressiooni määra vähenemine oli 54. nädalal jälgitav kõigis infliksimab-ravi gruppides (tabel 3).

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

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

	Kontroll ^a	Infliksimab ^b				Kokku infliksimab ^b
		3 mg/kg 1x 8 näd	3 mg/kg 1x 4 näd	10 mg/kg 1x 8 näd	10 mg/kg 1x 4 näd	
Patsiendid ACR20 vastusega/ hinnatud patsiendid (%) ^c	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Totaalne skoor ^d (van der Heijde modifitseeritud Sharp skoor)						

Muutus algtasemest (keskmine $\pm$ SD ^c)	7,0 $\pm$ 10,3	1,3 $\pm$ 6,0	1,6 $\pm$ 8,5	0,2 $\pm$ 3,6	-0,7 $\pm$ 3,8	0,6 $\pm$ 5,9
Mediaan ^c (interkvartaalne vahe)	4,0 (0,5, 9,7)	0,5 (-1,5, 3,0)	0,1 (-2,5, 3,0)	0,5 (-1,5, 2,0)	-0,5 (-3,0, 1,5)	0,0 (-1,8, 2,0)
Patsiendid, kelle seisund pole halvenenud/ hinnatud patsiendid (%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
HAQ muutus algtasemest aja jooksul ^c (hinnatud patsiendid)	87	86	85	87	81	339
Keskmine $\pm$ SD ^c	0,2 $\pm$ 0,3	0,4 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 0,4	0,5 $\pm$ 0,5	0,4 $\pm$ 0,4	0,4 $\pm$ 0,4

^a kontroll = kõik patsiendid aktiivse RA-ga vaatamata metotreksaatravile stabiilsete annustega 6 kuud enne uuringusse lülitamist. Uuringu vältel raviti neid samade annustega. Stabiilsetes annustes suukaudsete kortikosteroidide (≤ 10 mg päevas) ja/või MSPVAde samaaegne kasutamine oli lubatud. Täiendavalt anti folaati.

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

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

^d suuremad väärtused näitavad rohkem liigeskahjustusi.

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

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

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

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

Tabel 4
Mõju näitajatele ACR-N; Struktuurne liigeskahjustus ja füüsiline funktsioon 54. nädalal, ASPIRE

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

-
- ^a $p < 0,001$, iga infliksimabi grupi puhul vs. kontroll.
^b suuremad väärtused näitavad rohkem liigeskahjustusi.
^c HAQ = Tervise hindamise küsimustik (*Health Assessment Questionnaire*); suuremad väärtused näitavad väiksemat puuet.
^d $p = 0,030$ ja $p < 0,001$ vastavalt 3 mg/kg ja 6 mg/kg ravirühmades vs. platseebo + MTX.

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

Crohni tõbi täiskasvanutel

Crohni tõve mõõdukalt kuni ägedalt aktiivse vormi induktsioonravi

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

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

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

Crohni tõve mõõdukalt kuni ägedalt aktiivse vormi säilitusravi täiskasvanutel

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

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

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

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

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

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

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

14. nädala alguses oli patsientidel, kes küll saavutasid ravivastuse, kuid seejärel kaotasid kliinilise efekti, lubatud üle minna 5 mg/kg kohta kõrgemale infliksimabi annusele võrreldes annusega, millega nad uuringusse randomiseeriti. Kaheksakümmend üheksa protsenti (50/56) patsientidest, kes kaotasid pärast 14. nädalat kliinilise ravivastuse infliksimab 5 mg/kg säilitusravile, reageerisid infliksimab ravile annuses 10 mg/kg kohta.

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

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

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

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

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

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

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

Crohni tõve fistulitega aktiivse vormi induksioonravi

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

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

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

Crohni tõve fistulitega aktiivse vormi säilitusravi

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

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

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

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

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

^b eritist väljutavate fistulite puudumine.

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

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

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

Haavandiline koliit täiskasvanutel

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

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

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

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

Remicade'i efektiivsust nädalaks 54 hinnati ACT 1 uuringus.

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

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

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

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

Kolektoomia vajaduse vähenemist uuriti ka teises randomiseeritud, topeltpimedas uuringus (C0168Y06) hospitaliseeritud patsientidel ($n = 45$), kellel esines mõõdukas kuni raske aktiivne haavandiline koliit ja kellel ei saavutatud ravivastust intravenoossete kortikosteroididega ning seetõttu esines kõrgem kolektoomia risk. Statistiliselt oluliselt vähem kolektoomiaid teostati 3 kuu jooksul pärast infusiooni patsientidel, kes said ühekordse annusena 5 mg/kg infliksimabi võrreldes patsientidega, kes said platseebot (vastavalt 29,2% vs 66,7%, $p = 0,017$).

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

Anküloseeriv spondüliit täiskasvanutel

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

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

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

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

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

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

Psoriaatiline artriit täiskasvanutel

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

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

Teises kliinilises uuringus (IMPACT 2) hinnati infliksimabi efektiivsust ja ohutust 200-l aktiivse psoriaatilise artriidiga patsiendil (≥ 5 turses liigest ja ≥ 5 valulikku liigest). Nelikümmend kuus protsenti patsientidest jätkasid metotreksaadi stabiilse annustamisega (≤ 25 mg/nädalas). 24-nädalase topeltpimedas faasi käigus said patsiendid 0-, 2., 6., 14. ja 22. nädalal kas 5 mg/kg kohta infliksimabi või platseebot (mõlemas grupis oli 100 patsienti). 16. nädalal lülitati 47 platseebot patsienti, kellel täheldati $< 10\%$ paranemist nii turses kui valulike liigeste algtasemest, infliksimabi induktsioonravile (varane muutmine). 24. nädalal lülitati kõik platseebot saanud patsiendid infliksimabi induktsioonravile. Ravi jätkati kõigil patsientidel nädalani 46.

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

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

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

-
- * ITT-analüüs, kus uuringus osalejad, kelle kohta andmed puudusid, lisati kui ravile mitte-allunud.
- ^a Nädal 98 andmed IMPACT-i kohta sisaldavad kombineerituna platseebolt ümberlülituid ja neid infliksimabi patsiente, kes jätkasid avatud uuringus.
- ^b Põhineb patsientidel, kellel PASI $\geq 2,5$ algväärtusest uuringus IMPACT ja patsientidel, kellel BSA koos psoriaatilise naha hõlmatusena oli $\geq 3\%$ algväärtusest uuringus IMPACT 2.
- ** PASI 75 ravivastus uuringus IMPACT, mitte arvestatud madala N väärtuse tõttu; $p < 0,001$ infliksimab vs platseebo nädalal 24 uuringus IMPACT 2.

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

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

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

Psoriaas täiskasvanutel

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

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

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

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

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

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

^a p < 0,001, iga infliksimabi ravigrupi kohta võrreldes kontrolliga.

^b n = 292.

^c analüüs põhines patsientidel, kellel oli algväärtusena küüne psoriaas (81,8% patsientidest). Keskmised NAPSII skoori algväärtused olid 4,6 infliksimabi ja 4,3 platseebo grupis.

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

Lapsed

Crohni tõbi lastel (6- kuni 17-aastased)

REACH uuringus said 112 mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega (mediaanne pediaatriline CDAI 40) patsienti (6- kuni 17-aastased, mediaanne vanus 13,0 aastat), kellel tavapärase raviga ei saadud küllaldest ravivastust, nädalatel 0, 2 ja 6 infliksimabi 5 mg/kg. Kõik patsiendid pidid saama stabiilsetes annustes 6-MP-d, AZA-t või MTX-i (35% said ravi alustamisel ka kortikosteroide). Patsiendid, kellel uurija täheldas 10. nädalal kliinilist ravivastust, randomiseeriti uuringusse ja nad said säilitusravina kas 8 või 12 nädala järel 5 mg/kg infliksimabi. Kui ravivastus säilitusravi ajal kadus, lubati suurendada annust (10 mg/kg) ja/või lühendada annustamisintervalli (8 nädalani). Seda kasutati kolmekümne kahe (32) uuringus osalenud lapse puhul (9 patsienti 8-nädalase annustamisintervalliga ja 23 patsienti 12-nädalase annustamisintervalliga säilitusravi grupis). Nendest patsientidest saadi pärast raviskeemi muutust kliiniline ravivastus kahekümne neljal patsiendil (75,0%). Patsientide hulk, kellel 10. nädalal saadi kliiniline vastus, oli 88,4% (99/112). Patsientide hulk, kellel 10. nädalal saavutati kliiniline remissioon, oli 58,9% (66/112).

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

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

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

Haavandiline koliit lastel (6- kuni 17-aastased)

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

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

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

54. nädalal olid kliinilise remissiooni PUCAI skoori järgi saavutanud 38% patsientidest (8/21) säilitusravi rühmas, kes said ravi iga 8 nädala järel, ja 18% patsientidest (4/22) säilitusravi rühmas, kes said ravi iga 12 nädala järel. Patsientidest, kes said uuringu alguses kortikosteroide, saavutasid remissiooni ega võtnud 54. nädalal kortikosteroide 38,5% (5/13) säilitusravi rühmas, kes said ravi iga 8 nädala järel, ja 0% patsientidest (0/13) säilitusravi rühmas, kes said ravi iga 12 nädala järel.

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

Muud näidustused lastel

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

patsientidel täheldatud. Infliksimabi farmakokineetikat eakatel patsientidel ei ole uuritud. Maksa- või neeruhaigustega patsientidel ei ole uuringuid tehtud.

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

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

Lapsed

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Infliksimab reageerib ainult inimese ja šimpansi, mitte teiste liikide TNF_{α} -ga. Seetõttu on traditsioonilised mittekliinilised andmed ohutuse kohta infliksimabi puhul vähesed. Hiirtega tehtud toksilisuse uuringutes, kus kasutati analoogilist hiire TNF_{α} funktsionaalset aktiivsust selektiivselt inhibeerivaid antikehi, ei täheldatud ravi toksilisust emasloomale, embrüotoksilisust ega teratogeensust. Fertiilsuse ja üldise paljunemise funktsiooni uuringutes vähenes analoogse antikeha manustamise järgselt tiinete hiirte hulk. Ei ole teada, kas antud efekt tekkis mõjust isastele ja/või emastele isenditele. Hiirte 6 kuu pikkuses korduvannustega toksilisuse uuringus, kus kasutati samu analoogilisi hiire TNF_{α} vastaseid antikehi, täheldati mõnedel ravi saanud isasloomadel kristallilise sedimendi teket silmaläätse kapslile. Patsientidele ei ole tehtud spetsiifilisi oftalmoloogilisi läbivaatusi, et uurida antud nähtuse esinemist inimestel.

Infliksimabi kartsinogeenset potentsiaali ei ole pikaajalistes uuringutes hinnatud. TNF_{α} -defektsete hiirtega läbi viidud uuringutes on näidatud, et tuumorite esinemine tuntud kasvajate initsiaatorite ja/või promootorite mõjul ei suurene.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Polüsorbaat 80
Ühealuseline naatriumfosfaat
Kahealuseline naatriumfosfaat

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

Enne manustamiskõlblikuks muutmist:

3 aastat temperatuuril 2°C...8°C.

Ületamata algset kõlblikusaega, võib Remicade'i hoida temperatuuril kuni 25°C ühekordselt kuni 6 kuu jooksul. Uus kõlblikusaeg tuleb kirjutada karbile. Pärast külmkapist eemaldamist ei tohi Remicade'i külmkappi tagasi panna.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist:

Lahjendatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 28 päeva jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C ning lisaks sellele pärast külmkapist väljavõtmist 24 tunni jooksul temperatuuril 25°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe manustada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

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

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist viaal, mis on suletud kummikorgi ja alumiiniumist rõhkklambriga ning plastikümbrisega kaitstud.

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

1. Arvestage välja vajaliku annuse suurus ja vajaminevate Remicade viaalide hulk. Iga Remicade'i viaal sisaldab 100 mg infliksimabi. Arvestage välja kasutamiskõlblikuks Remicade lahuse kogumaht.
2. Lahustage aseptilistes tingimustes iga Remicade viaali sisu 10 ml süstevees, kasutades selleks 21 G (0,8 mm) või peenema nõelaga süstalt. Eemaldage viaali kaitse ja pühkige kork 70%-lise alkoholiga niisutatud lapiga puhtaks. Suruge nõel läbi viaali kummikorgi keskosa ja juhtige süstevee juga vastu viaali klaasseina. Liigutage lahust viaali õrnalt keerutades, et pulber lahustuks. Vältige pikaajalist ja jõulist raputamist. ÄRGE LOKSUTAGE! Kasutamiskõlblikuks muutmise käigus moodustub lahuses sageli vahtu. Laske valmistatud lahusel 5 minutit seista. Kontrollige, et lahus oleks värvitu või helekollakas ja opalestseeruv. Kuna infliksimab on valk, võivad lahuses moodustuda mõned väikesed läbipaistvad osakesed. Lahust ei tohi kasutada, kui märkate hägustumist, värvuse muutumist või võõrkehi.
3. Lahjendage kogu kasutamiseks valmistatud Remicade lahus 250 ml-sse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusesse. Ärge lahjendage manustamiskõlblikuks muudetud Remicade'i lahust ühegi teise lahusega. Lahjendamiseks eemaldage esmalt 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi sisaldavast 250 ml-st klaaspudelist või infusioonikotist Remicade lahusega võrdne maht naatriumkloriidi lahust. Lisage kogu valmistatud Remicade lahus aeglaselt 250 ml infusioonipudellisse või -kotti. Segage ettevaatlikult. Suuremate kui 250 ml koguste jaoks

kasutage suuremat infusioonikotti (nt 500 ml, 1000 ml) või kasutage mitut 250 mg infusioonikotti, et tagada infusioonilahuse kontsentratsiooni püsimine alla 4 mg/ml. Kui ravimit on pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist hoitud külmkapis, siis tuleb see 3 tundi varem külmkapist välja võtta ja lasta soojeneda toatemperatuurini (25°C), enne kui võib alustada punktiga 4 (infusioon). Säilitamine kauem kui 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C kehtib üksnes infusioonikotis Remicade'i ettevalmistamisel.

4. Infundeerige lahus perioodi jooksul, mis ei oleks lühem soovituslikust infusiooniajast (vt lõik 4.2). Preparaadi manustamiseks kasutage ainult steriilset, mittepürogeenset, madala valgusiduvusega filtrit (poori suurus 1,2 µm või väiksem). Kuna preparaadis ei ole säilitusaineid, on soovitatav alustada infusioonilahuse manustamist võimalikult ruttu, hiljemalt 3 tunni jooksul lahustamise hetkest. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes (vt lõik 6.3 eespool). Ärge säilitage järele jäänud infusioonilahust järgmiseks kasutamiskorraks.
5. Füüsikalisi ja biokeemilisi sobivusuuringuid Remicade'i samaaegseks manustamiseks teiste ravimitega ei ole tehtud. Ärge infundeerige Remicade'i teiste ravimitega sama veenitee kaudu.
6. Enne ravimi manustamist kontrollige Remicade'i visuaalselt, et neis ei esineks tahkeid osakesi ja värvuse muutusi. Lahust ei tohi kasutada kui märkate hägustumist, värvuse muutumist või muid võõrkehi.
7. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/116/001
EU/1/99/116/002
EU/1/99/116/003
EU/1/99/116/004
EU/1/99/116/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. august 1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 2. juuli 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Janssen Biologics B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, Holland

Janssen Biotech Inc., 200 Great Valley Parkway Malvern, Pennsylvania 19355-1307, Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Janssen Biologics B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, Holland

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Koolitusprogramm sisaldab patsiendi meeldetuletuskaarti, mis antakse patsiendi kätte. Kaart on ette nähtud selleks, et tuletada meelde vajadus registreerida spetsiifiliste testide kuupäevad ja tulemused ning et patsiendil oleks lihtsam anda spetsiifilist informatsiooni tervishoiutöötaja(te)le, kes teda selle ravimpreparaadiga ravivad.

Patsiendi meeldetuletuskaardil peavad olema järgmised põhipunktid.

- Meeldetuletus, et patsient peab näitama patsiendi meeldetuletuskaarti kõigile teda ravivatele tervishoiutöötajatele (kaasa arvatud kiirabisituatsioonides), ja teade tervishoiutöötajatele, et patsient kasutab Remicade't
- Meeldetuletus, et vajalik on üles kirjutada ravimi nimi ja partii number

- Korraldus kirjutada üles tuberkuloosi sõeltestide tüüp, kuupäev ja tulemus
- Teave, et ravi Remicade'ga võib suurendada riski tõsiste infektsioonide/sepsise, oportunistlike infektsioonide, tuberkuloosi, B-hepatiidi reaktivatsiooni tekkeks ning BCG-haiguse tekkeks imikutel, kes üsasiseselt või imetamise kaudu puutusid kokku infliksimabiga; teave, millal tuleb pöörduda abi saamiseks tervishoiutöötaja poole
- Ravimit välja kirjutava arsti kontaktandmed

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Remicade 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
infliksimab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 100 mg infliksimabi.
Pärast lahustamist sisaldab üks milliliiter 10 mg infliksimabi.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, polüsorbaat 80, ühealuseline naatriumfosfaat ja kahealuseline naatriumfosfaat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 viaal 100 mg
2 viaali 100 mg
3 viaali 100 mg
4 viaali 100 mg
5 viaali 100 mg

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.
Enne kasutamist lahustada ja lahjendada.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
EXP säilitamisel väljaspool külmkappi

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25°C) ühekordselt kuni 6 kuu jooksul, kuid mitte kauem kui algne kõlblikkusaeg.

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

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/116/001 1 viaal 100 mg
EU/1/99/116/002 2 viaali 100 mg
EU/1/99/116/003 3 viaali 100 mg
EU/1/99/116/004 4 viaali 100 mg
EU/1/99/116/005 5 viaali 100 mg

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Remicade 100 mg kontsentraadi pulber
infliksimab
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosne pärast lahustamist ja lahjendamist.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg

6. MUU

Remicade infliksimab Patsiendi meeldetuletuskaart Patsiendi nimi: Arsti nimi: Arsti telefoninumber: See patsiendi meeldetuletuskaart sisaldab olulist ohutusalast informatsiooni, mida te peate silmas pidama enne Remicade'i ravi ja ka kogu ravi vältel. Näidake seda kaarti kõikidele teid ravivatele arstidele. Lugege palun hoolikalt Remicade'i „Pakendi infolehte“, enne kui te hakkate seda ravimit kasutama. Remicade'i ravi alguse kuupäev: Praegused manustamised: On oluline, et teie ja teie arst märgiksite üles ravimi nime ja partii numbri. Paluge oma arstil siia kirja panna viimas(t)e tuberkuloosi (TB) uuringu(te) tüüp ja kuupäev: <table style="width: 100%;"> <tr> <td>Test</td> <td>Test</td> </tr> <tr> <td>Kuupäev</td> <td>Kuupäev</td> </tr> <tr> <td>Tulemus:</td> <td>Tulemus:</td> </tr> </table> Alati kui te lähete mis tahes arsti juurde, võtke palun kindlasti kaasa ka nimekiri kõigist teistest ravimitest, mida te kasutate. Allergiate loetelu: Teiste ravimite loetelu:	Test	Test	Kuupäev	Kuupäev	Tulemus:	Tulemus:	Infektsioonid Enne ravi Remicade'iga - Rääkige oma arstile, kui teil on infektsioon, isegi kui see on väga väike - Väga tähtis on informeerida arsti, kui teil on kunagi olnud tuberkuloos või kui te olete olnud lähedases kontaktis inimesega, kellel on olnud tuberkuloos. Teie arst kontrollib teid, et näha, kas teil on tuberkuloos. Paluge oma arsti kirjutada kaardile üles teie viimas(t)e tuberkuloosi uuringu(te) tüüp ja kuupäev - Rääkige oma arstile, kui teil on hepatiit B või kui te teate või kahtlustate, et te olete hepatiit B-viiruse kandja. Ravi ajal Remicade'iga - Rääkige koheselt oma arstile, kui teil on infektsiooni nähud. Nähtude hulka kuuluvad palavik, väsimuse tunne, (pidev) kõha, hingeldus, kehakaalu langus, öine higistamine, kõhulahtisus, haavad, probleemid hammastega, põletav tunne urineerimisel või „gripitaolised“ nähud. Rasedus, imetamine ja vaksineerimine - Juhul, kui olete raseduse ajal saanud Remicade'i või kui te imetate, on oluline, et mainiksite seda oma lapse arstile enne, kui laps mõne vaktsiini saab. Teie laps ei tohi saada elusvaktsiini, nt BCG-d (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks) 12 kuu jooksul pärast sündi ega sel ajal, kui te teda imetate, välja arvatud juhul kui teie lapse arst soovib teisiti. Kandke seda kaarti kaasas 4 kuu jooksul pärast viimase Remicade'i annuse manustamist ja raseduse korral 12 kuud pärast lapse sündi. Kõrvaltoimed võivad tekkida kaua aega pärast viimast annust.
Test	Test						
Kuupäev	Kuupäev						
Tulemus:	Tulemus:						

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Remicade 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber infliksimab (*infliximabum*)

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Remicade ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Remicade'i kasutamist
3. Kuidas Remicade'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Remicade'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Remicade ja milleks seda kasutatakse

Remicade toimeaine on infliksimab. Infliksimab on monoklonaalne antikeha - teatud tüüpi valk, mis organismis kinnitub teatud sihtmärkide (nimetatakse TNF (tuumorinekroosifaktor) alfa) külge.

Remicade kuulub ravimite gruppi, mida nimetatakse „TNF-i blokaatoriteks“. Seda kasutatakse täiskasvanutel järgmiste põletikuliste haiguste korral:

- reumatoidartriit;
- psoriaatiline artriit;
- anküloseeriv spondüliit (Behterevi tõbi);
- psoriaas.

Remicade'i kasutatakse ka täiskasvanutel ja 6-aastastel ja vanematel lastel:

- Crohni tõve korral;
- haavandilise koliidi korral.

Remicade toimib, kinnitades valikuliselt TNF alfa külge ja blokeerides selle toimet. TNF alfa osaleb organismi põletikulistes protsessides. TNF alfa blokeerides saab vähendada teie organismis põletikku.

Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on põletikuline liigeste haigus. Aktiivse reumatoidartriidi korral antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Remicade'i, mida te võtate kombinatsioonis teise ravimiga, mida nimetatakse metotreksaadiks, eesmärgiga:

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

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, millega tavaliselt kaasub psoriaas. Kui te põete aktiivset psoriaatilist artriiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Remicade'i, eesmärgiga:

- vähendada haigusnähte ja sümptomeid;

- aeglustada teie liigeste kahjustumist;
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

Anküloseeriv spondüliit (Behterevi tõbi)

Anküloseeriv spondüliit on selgroo põletikuline haigus. Kui te põete anküloseerivat spondüliiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Remicade'i, eesmärgiga:

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

Psoriaas

Psoriaas on naha põletikuline haigus. Kui teil on mõõdukas kuni raskekujuline naastuline psoriaas, antakse teile esmalt teisi ravimeid või teisi raviseid, nagu valgusravi. Kui need ravimid või ravid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Remicade'i, eesmärgiga vähendada haigusnähte ja sümptomeid.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on soole põletikuline haigus. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile selle haiguse raviks Remicade'i.

Crohni tõbi

Crohni tõbi on soole põletikuline haigus. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Remicade'i eesmärgiga:

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

2. Mida on vaja teada enne Remicade'i kasutamist

Remicade'i ei tohi kasutada

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

Ärge kasutage Remicade'i, kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, rääkige neist oma arstiga, enne kui teile manustatakse Remicade'i.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ravi või ravi ajal Remicade'iga pidage nõu oma arstiga, kui teil on:

Te olite varem saanud ravi Remicade'iga

- Rääkige oma arstile kui te olete minevikus saanud ravi Remicade'iga ja alustate nüüd uuesti Remicade-ravi.

Kui teil on Remicade-ravis olnud enam kui 16-nädalane vaheaeg, on siis, kui te alustate ravi uuesti, suurenenud risk allergiliste reaktsioonide tekkeks.

Infektsioonid

- Rääkige oma arstile enne Remicade manustamist, kui teil on infektsioon, isegi kui see on väga väike.
- Rääkige oma arstile enne Remicade manustamist, kui te kunagi olete elanud või reisinud piirkonnas, kus sellised infektsioonid nagu histoplasmoos, koktsidioidmükoos või blastomükoos on sagedased. Need infektsioonid on põhjustatud spetsiifilist tüüpi seentest, mis võivad avaldada mõju kopsudele või teie teistele kehaosadele.

- Te võite kergemini nakatuda infektsioonidesse kui teid ravitakse Remicade'iga. Kui olete 65-aastane või vanem, on teil risk suurem.
- Need infektsioonid võivad olla tõsised ning nende hulka võivad kuuluda tuberkuloos, viiruste, seente, bakterite või teiste keskkonna mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid ning sepsis, mis võib olla eluohtlik.

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

Tuberkuloos

- Väga tähtis on, et informeeriksite oma arsti, kui teil on kunagi olnud tuberkuloos või kui te olete olnud lähedases kontaktis inimesega, kellel on või on olnud tuberkuloos.
- Teie arst kontrollib teid, et näha, kas teil on tuberkuloos. Remicade'iga ravitud patsientidel on teatatud tuberkuloosi juhtudest, isegi neil patsientidel, keda on juba ravitud tuberkuloosivastaste ravimitega. Teie arst paneb need testid teie patsiendi meeldetuletuskaardile kirja.
- Kui teie arst leiab, et teil on risk haigestuda tuberkuloosi, võidakse teid ravida tuberkuloosi ravimitega, enne kui teile manustatakse Remicade'i.

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

B-hepatiidi viirus

- Rääkige oma arstile enne Remicade manustamist, kui te olete B-hepatiidi viiruse kandja või kui teil on kunagi olnud B-hepatiit.
- Rääkige oma arstile, kui te arvate, et teil võib olla risk nakatuda B-hepatiiti.
- Teie arst peab teid kontrollima B-hepatiidi viiruse suhtes.
- Ravi TNF-i blokaatoritega nagu Remicade võib põhjustada B-hepatiidi viiruse reaktivatsiooni patsientidel, kes on selle viiruse kandjad. See võib mõnedel juhtudel olla eluohtlik.

Südamehaigused

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

Rääkige kohe oma arstile kui teil tekivad uued südamepuudulikkuse nähud või olemasolevate nähtude halvenemine Remicade-ravi ajal. Nähtude hulka kuuluvad hingeldus või jalgade paistetus.

Vähk ja lümfoom

- Rääkige oma arstile enne Remicade manustamist, kui teil on või on kunagi olnud lümfoom (üks verevähi tüüp) või mis tahes muud tüüpi vähk.
- Patsientidel, kellel on raske reumatoidartriit ja kellel see haigus on olnud pikka aega võib olla suurem risk lümfoomi tekkeks.
- Lastel ja täiskasvanutel, kes võtavad Remicade'i, võib olla suurenenud risk lümfoomi või muu vähi tekkeks.
- Mõnedel TNF-blokaatoritega, sh Remicade'iga, ravitud patsientidel, on tekkinud harva esinev vähi tüüp, mida nimetatakse hepatospleeniliseks T-rakuliseks lümfoomiks. Enamik nendest patsientidest olid teismelised poisid või noored mehed ning enamikul neist oli Crohni tõbi või haavandiline koliit. Seda tüüpi vähk on tavaliselt lõppenud surmaga. Peaaegu kõik need patsiendid olid TNF-blokaatoritele lisaks saanud ravimeid, mis sisaldasid asatiopriini või 6-merkaptopuriini.
- Mõnedel patsientidel, keda on ravitud infliksimabiga, on tekkinud teatud tüüpi nahavähke. Teatage oma arstile, kui ravi ajal või pärast seda esineb mis tahes nahamuutusi või kui nahale tekivad vohandid.
- Mõnel naisel, kes on reumatoidartriidi tõttu saanud ravi Remicade'iga, on tekkinud emakakaelavähk. Naistel, sh üle 60 aasta vanustel naistel, kes võtavad Remicade'i, võib arst soovitada regulaarseid emakakaelavähi sõeluuringuid.

Kopsuhaigus või krooniline suitsetamine

- Rääkige oma arstile enne Remicade manustamist, kui teil on kopsuhaigus, mida nimetatakse krooniliseks obstruktiivseks kopsuhaiguseks (KOK) või kui te olete krooniline suitsetaja.
- Patsientidel, kellel on KOK ja patsientidel, kes on kroonilised suitsetajad, võib Remicade'i kasutamisega olla suurenenud kasvaja tekkerisk.

Närvisüsteemi haigus

- Rääkige oma arstile, kui teil on või on kunagi olnud probleem, mis mõjutab teie närvisüsteemi, enne kui teile manustatakse Remicade'i. Siia kuuluvad hulgiskleroos, Guillan-Barre' sündroom, kui teil on krampihood või teil on diagnoositud „optiline neurii“.

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad närvihaiguse sümptomid Remicade-ravi ajal. Nähtude hulka kuuluvad muutused nägemises, nõrkus kätes või jalgades, mis tahes kehaosa tuimus või surin.

Ebanormaalsed naha avatud ühendused

- Rääkige oma arstile, kui teil on nahas mis tahes ebanormaalseid avatud ühendusi (fistulid), enne kui teile manustatakse Remicade'i.

Vaktsineerimised

- Rääkige oma arstiga, kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teil plaanitakse seda teha.
- Te peate tegema soovitatavad vaktsineerimised enne ravi alustamist Remicade'ga. Remicade kasutamise ajal võib teile teha teatud vaktsineerimisi, kuid teile ei tohi manustada elusvaktsiini (vaktsiini, mis sisaldavad elus nõrgestatud haigusetekiitajaid), sest need võivad põhjustada infektsioone.
- Kui te saite raseduse ajal Remicade'i, võib ka teie lapsel esimesel eluaastal esineda kõrgenenud risk infektsiooni tekkeks elusvaktsiini manustamise tagajärjel. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Remicade'i kasutamisest, et nad saaksid otsustada, millal tohib teie last vaktsineerida, sh elusvaktsiinidega nagu BCG-vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks).
- Kui te imetate, on tähtis rääkida oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele, et te kasutate Remicade'i, enne kui teie lapsele manustatakse mis tahes vaktsiini. Lisateavet vt lõigust „Rasedus ja imetamine“.

Terapeutilised nakkusetekitajad

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

Kirurgilised operatsioonid või hambaravi protseduurid

- Rääkige oma arstile, kui teil on plaanis mis tahes kirurgilised operatsioonid või hambaravi protseduurid.
- Rääkige oma kirurgile või hambaarstile, et te saate ravi Remicade'iga, näidates talle oma patsiendi meeldetuletuskaarti.

Maksaprobleemid

- Mõnedel Remicade'i saavatel patsientidel on tekkinud tõsised maksaprobleemid. Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad maksaprobleemide sümptomid ravi ajal Remicade'iga. Nähtudeks on silmade ja naha kollasus, tumepruuni värvusega uriin, valu või turse paremal ülakõhus, liigesevalud, nahalööbed või palavik.

Vererakkude väike arv

- Mõnedel Remicade'i saavatel patsientidel ei pruugi kehas tekkida piisavalt vererakke, mis aitavad võidelda infektsioonidega või aidata peatada verejooksu.

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal Remicade'iga sümptomid, mis viitavad väiksele vererakkude arvule. Nähtudeks on püsiv palavik, kergemini tekkivad veritsused või verevalumid, väikesed punased või lillad täpid, mis on tingitud nahaalusest veritsusest, või kahvatu jume.

Immuunsüsteemi häire

- Mõnedel Remicade'i saavatel patsientidel on tekkinud sümptomid, mis viitavad luupusenimelisele immuunsüsteemi haigusele.

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal Remicade'iga sümptomid, mis viitavad luupusele. Nähtudeks on liigesevalu või lööve põskedel või käsivartel, mis on tundlik päikesevalguse suhtes.

Lapsed ja noorukid

Eelnev info kehtib ka laste ja noorukite puhul. Lisaks:

- Mõnedel TNF-i blokeerivaid ravimeid, nagu Remicade, võtnud lastel ja teismelistel patsientidel esines vähi juhtumeid, sealhulgas ebataavalist tüüpi, mis mõnel korral lõppesid surmaga.
- Remicade'i võtnud lastel tekkis infektsioone sagedamini kui täiskasvanutel.
- Lastel peavad soovitatavad vaktsineerimised olema teostatud enne ravi alustamist Remicade'iga. Ravi ajal Remicade'iga tohib lastele teha teatud vaktsineerimisi, kuid elusvaktsiine ei tohi Remicade'i kasutamise ajal manustada.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, rääkige sellest oma arstiga, enne kui teile Remicade'i manustatakse.

Muud ravimid ja Remicade

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

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

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

- ravimid, mis mõjutavad teie immuunsüsteemi;
- Kineret (anakinra). Remicade'i ja Kineret'i ei tohi koos kasutada;
- Orencia (abatsept). Remicade'i ja Orencia't ei tohi koos kasutada.

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

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, rääkige sellest oma arsti või apteekriga enne Remicade'i kasutamist.

Rasedus, imetamine ja viljakus

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Remicade'i tohib kasutada raseduse või imetamise ajal üksnes juhul kui teie arst peab seda hädavajalikuks.
- Te peaksite vältima rasestumist, kui teid ravitakse Remicade'iga ja 6 kuud pärast seda, kui teil lõpetatakse Remicade'i ravi. Vestelge oma arstiga rasestumisvastaste vahendite kasutamisest selle ravi ajal.
- Kui te saite raseduse ajal Remicade'i, võib teie lapsel esineda kõrgeenenud risk infektsiooni tekkeks.

- On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Remicade'i kasutamisest enne, kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiini. Kui saite raseduse ajal Remicade'i, võib BCG vaktsiini (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks) tegemine lapsele 12 kuu jooksul alates sünnist põhjustada raskete tüsistustega infektsiooni, sh surma. 12 kuu jooksul pärast sündi ei tohi teie laps saada elusvaktsiini, nagu BCG-vaktsiin, välja arvatud juhul kui teie lapse arst soovib teisiti. Lisateavet vt vaktsineerimist kirjeldavast lõigust.
- Kui te imetate, on tähtis rääkida oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele, et te kasutate Remicade'i, enne kui teie lapsele manustatakse mis tahes vaktsiini. Imetamise ajal ei tohi teie laps saada elusvaktsiini, välja arvatud juhul kui teie lapse arst soovib teisiti.
- On leitud, et lastel, kes on sündinud raseduse ajal Remicade-ravi saanud naistele, on valgete vereliblede arv tõsiselt langenud. Kui teie lapsel on pidevalt palavikud või nakkused, võtke viivitamatult ühendust oma lapse arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Remicade ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise või tööriistade või masinate käsitlemise võimet. Ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid, kui te tunnete pärast Remicade'i saamist väsimust, pearinglust või tunnete end halvasti.

Remicade sisaldab naatriumi

Remicade sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“. Kuid enne Remicade'i teile manustamist segatakse see naatriumi sisaldava lahusega. Rääkige oma arstile, kui olete madala naatriumisaldusega dieedil.

3. Kuidas Remicade'i kasutada

Reumatoidartriit

Tavaline annus on 3 mg iga kg kehakaalu kohta.

Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit (Behterevi tõbi), psoriaas, haavandiline koliit ja Crohni tõbi

Tavaline annus on 5 mg iga kg kehakaalu kohta.

Kuidas Remicade'i manustatakse

- Remicade'i manustab teile arst või haiglaõde.
- Teie arst või haiglaõde valmistavad ravimi infusiooniks ette.
- Ravim manustatakse infusioonina (tilgana) 2 tunni jooksul ühte teie veenidest, tavaliselt teie käsivarrel. Pärast kolmandat ravi võib teie arst otsustada teile Remicade'i annuse manustada 1 tunni jooksul.
- Teid jälgitakse sel ajal, kui teile Remicade'i manustatakse ja ka 1 kuni 2 tunni jooksul pärast seda.

Kui palju Remicade'i manustatakse

- Arst otsustab teie annuse ja selle, kui sageli teile Remicade'i manustatakse. See sõltub teie haigusest, kehakaalust ja sellest, kui hästi teie haigus allub Remicade'ile.
- Allpoololev tabel näitab, kui sageli teile seda ravimit antakse pärast esimese annuse manustamist.

2. annus	2 nädalat pärast teie 1. annust
3. annus	6 nädalat pärast teie 1. annust
Järgnevad annused	Iga 6 kuni 8 nädala järel sõltuvalt teie haigusest

Kasutamine lastel ja noorukitel

Remicade'i võib lastel kasutada vaid siis, kui neil ravitakse Crohni tõbe või haavandilist koliiti. Need lapsed peavad olema 6-aastased või vanemad.

Kui teile manustatakse Remicade'i rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate või jätate Remicade'i infusiooni vahele

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Informeerige oma arsti koheselt kui te märkate midagi järgnevast:

- **allergilise reaktsiooni nähud**, nagu näo, huulte, suu või kõri turse, mis võib põhjustada ka neelamis- või hingamisraskusi, nahalööve, nõgeslööve, käte, jalgade või pahklude turse. Mõned neist kõrvaltoimetest võivad olla tõsised või eluohtlikud. Allergiline reaktsioon võib toimuda 2 tunni jooksul alates teie infusioonist või hiljem. Teiste kuni 12 päeva pärast teie infusiooni tekkida võivate allergiliste kõrvaltoimete nähtude hulka kuuluvad valu lihastes, palavik, liigesvalu või valu lõualuus, kurguvalu või peavalu;
- **südamehaiguse nähud**, nagu ebamugavustunne või valu rinnus, valu käsivarres, kõhuvalu, hingeldus, ärevus, joobnud tunne, pearinglus, minestus, higistamine, iiveldus, oksendamine, südamepekslemine või värisemine rinnus, kiire või aeglane südamelöögisagedus ja jalgade turse;
- **infektsiooni nähud (sealhulgas tuberkuloos)**, nagu palavik, väsimuse tunne, köha, mis võib olla püsiv, hingeldus, gripitaolised sümptomid, kehakaalu langus, öine higistamine, kõhulahtisus, haavad, mäda kogunemine sooles või päraku ümbruses (abstsess), probleemid hammastega või põletav tunne urineerimisel;
- **võimalikud vähktõve tunnused**, sh näiteks (loetelu ei ole ammendav) lümfisõlmede turse, kehakaalu langus, palavik, ebatavalised nahasõlmekehesed, sünnimärkide või naha värvuse muutused või ebatavaline veritsus tupest.
- **kopsuhaiguse nähud**, nagu köhimine, hingamisraskused või pitsitustunne rinnus;
- **närvisüsteemi haiguse nähud (sealhulgas silmaprobleemid)**, nagu insuldi nähud (järsku tekkiv tuimus või nõrkus näos, käes või jalgas, eriti ühel kehapoolel; järsku tekkiv segasus, kõne- või arusaamise raskused; nägemishäired ühes või mõlemas silmas; raskused kõndimisel, pearinglus, tasakaalu või koordineerimise kadu või tugev peavalu), krampid, mis tahes kehaosa kihelustunne/tuimus või käte või jalgade nõrkus, silmanägemise muutused, nagu kahelele nägemine või muud silmaprobleemid;
- **maksahaiguse** (sh B-hepatiidi infektsioon, kui teil on varem olnud B-hepatiit) **nähud**, nagu silmade või naha kollasus, tumepruuni värvusega uriin, valu või turse paremal ülakõhus, liigesevalu, nahalööbed või palavik;
- **immuunsüsteemi häire nähud**, nagu liigesevalu või lööve põskedel või käsivartel, mis on tundlik päikesevalguse suhtes (luupus), või köha, hingeldus, palavik või nahalööve (sarkoidoos);
- **verepildi muutuse nähud**, nagu pidev palavik, kergem verejooksu või sinikate teke, väikesed punased või lillad täpid nahal, mis on tingitud nahaalusest veritsusest, või kahvatus;
- **tõsiste nahaprobleemide nähud**, nagu kehatüvel esinevad punakad märklaualaadsed täpid või ringjad laigud, mille keskel on tihti vill; naha irdumine ja ketendus (koorumine) suurtel aladel; haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades või väikesed mädasisaldusega punnid, mis võivad levida üle kogu keha. Nende nahareaktsioonidega võib kaasneda palavik.

Informeerige oma arsti kohe, kui te märkate midagi ülaltoodust.

Remicade'i kasutamisel on esinenud järgmised kõrvaltoimed:

Väga sage: võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- kõhuvalu, halb enesetunne;
- viirusnakkused, nagu herpes või gripp;
- ülemiste hingamisteede nakkused, nt ninakõrvalurkepõletik;
- peavalu;
- infusioonist põhjustatud kõrvaltoime;
- valu.

Sage: võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st

- muutused maksa töös, maksaensüümide aktiivsuse tõus (kajastuvad vereproovides);
- kopsu- või rindkere infektsioonid, nagu bronhiit või kopsupõletik;
- raske või valulik hingamine, valu rinnus;
- verejooks maos või sooltes, kõhulahtisus, seedehäire, kõrvetised, kõhukinnisus;
- nõgestõve tüüpi lööve (nõgeslööve), sügelev lööve või nahakuivus;
- tasakaaluprobleemid või pearinglus;
- palavik, suurenenud higistamine;
- vereringeprobleemid, nagu madal või kõrge vererõhk;
- sinikate teke, kuumahood või ninaverejooks; soe, punane nahk (punetus);
- väsimuse või nõrkuse tunne;
- bakteriaalsed nakkused, nagu veremürgitus, mädapaise või nahapõletik (tselluliit);
- naha seeninfektsioon;
- vereprobleemid, nagu kehvreretus või madal valgete vereliblede arv;
- paistes lümfisõlmed;
- depressioon, uneprobleemid;
- silmaprobleemid, sealhulgas punetavad silmad ja põletikud;
- kiire südame löögisagedus (tahhükardia) või südameklappimine;
- valu liigestes, lihastes või seljas;
- kuseteede põletik;
- psoriaas (ehk soomussammaspool), nahaprobleemid, nagu nt ekseem ja juuste kadu;
- süstekoha reaktsioonid, nagu valu, turse, punetus või sügelus;
- külmavärinad, vedeliku kogunemine naha alla, mis põhjustab turset;
- tuimus või kihelustunne.

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st

- verevarustuse puudulikkus, veeni turse;
- verekogumid väljaspool veresooni (hematoom) või verevalumite teke;
- nahaprobleemid, nagu villide teke, soolatüükad, naha ebataoline värvumine või pigmentatsioon või turses huuled või nahapaksendid või punetav, ketendav ja irduv nahk;
- rasked allergilised reaktsioonid (nt anafülaksia), immuunsüsteemi häire, mida nimetatakse luupuseks, allergilised reaktsioonid võõrvalkude suhtes;
- haavad, mis nõuavad paranemiseks pikemat aega;
- maksaturse (hepatiit) või sapipõie turse, maksakahjustus;
- hajameelsuse, ärrituvuse, segasuse, närvilisuse tunne;
- silmaprobleemid, sealhulgas hägune või vähenenud nägemine, punsunud silmad või odraiva;
- südamepuudulikkuse teke või halvenemine, aeglane südame löögisagedus;
- minestamine;
- vapluskrambihood, närvisüsteemi häired;
- soolemulgustus või -ummistus, kõhuvalu või -krambid;
- kõhunäärme turse (pankreatiit);
- seeninfektsioonid, nagu pärmseene infektsioon või küünte seeninfektsioonid;
- kopsuprobleemid (nagu kopsuturse);

- vedelik kopsude ümber (pleuraefusioon);
- hingamisteede ahenemine kopsudes, mis põhjustab hingamisraskust;
- kopsu katvate kestade põletik, mis põhjustab teravat valu rinnus, mis tugevneb hingamisel (pleuriit);
- tuberkuloos;
- neerude infektsioonid;
- madal vereliistakute arv, liiga palju valgeid vereliblesid;
- tupeinfektsioonid;
- vereanalüüsi tulemus näitab, et teil on tekkinud oma keha vastased antikehad;
- vere kolesterooli- ja rasvadesisalduse muutused;
- kehakaalu suurenemine (enamikul patsientidest suurenes kehakaal vähe).

Harv: võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st

- verevähi tüüp (lümfoom);
- teie veri ei varusta teie organismi piisavalt hapnikuga, vereringeprobleemid, nagu veresoonte ahenemine;
- ajukelme põletik (meningiit);
- infektsioonid nõrgenenud immuunsüsteemi tõttu;
- hepatiit B infektsioon, kui teil on minevikus olnud hepatiit B;
- maksapõletik, mis on tekkinud immuunsüsteemi probleemi tõttu (autoimmuunne hepatiit);
- maksaprobleem, mis põhjustab naha või silmade kollasust (ikterus);
- ebanormaalne koeturse või –kasv;
- raske allergiline reaktsioon, mis võib põhjustada teadvuse kaotust ning mis võib olla eluohtlik (anafülaktiline šokk);
- väikeste veresoonte turse (vaskuliit);
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (nagu sarkoidoos);
- immuunrakkude kogumid, mis on tingitud põletikulisest vastusreaktsioonist (granulomatoossed kolded);
- huvi või emotsiooni puudus;
- tõsised nahaprobleemid, nagu toksiline epidermaalnekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos;
- teised nahaprobleemid, nagu multiformne erüteem, lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakaslilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel), villid ja naha irdumine või mädakolded (furunkuloos);
- tõsised närvisüsteemi häired, nagu transversaalskleroos, hulgiskleroosi sarnane haigus, nägemisnärvipõletik või Guillaini-Barré sündroom;
- silmapõletik, mis võib põhjustada muutusi nägemises, sh pimedaks jäämist;
- vedeliku kogunemine südamepaunas (perikardiefusioon);
- tõsised kopsuprobleemid (nagu interstitsiaalne kopsuhaigus);
- melanoom (üks nahavähi tüüp);
- emakakaelavähk;
- vererakkude vähesus, sh tõsiselt langenud valgeveriblede arv;
- väikesed punased või lillad täpid nahal, mis on tingitud nahaalusest veritsusest;
- kõrvalekalded immuunsüsteemi töös osaleva verevalgu (komplementi faktor) väärtustes.

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- vähk lastel ja täiskasvanutel;
- harv verevähk, mis puudutab enamasti teismelisi poisse või noori mehi (hepatospleeniline T-raku lümfoom);
- maksapuudulikkus;
- Merkeli raku kartsinoom (üks nahavähi tüüp);
- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena;
- dermatomüosiidiks (lihasnõrkus, millega kaasneb nahalööve) nimetatava seisundi halvenemine;
- südameinfarkt;

- insult;
- ajutine nägemise kaotus infusiooni ajal või 2 tunni jooksul pärast infusiooni;
- infektsioon pärast elusvaktsiini kasutamist, sest immuunsüsteem on nõrgestatud;
- probleemid pärast meditsiinilist protseduuri (sh infektsiooniga seotud ja infektsiooniga mitteseotud probleemid).

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel, kes said Remicade-ravi Crohni tõve tõttu, esines kõrvaltoimete osas teatud erinevusi võrreldes Crohni tõvega täiskasvanutega, kes said Remicade'i. Kõrvaltoimed, mida lastel esines sagedamini, olid järgmised: punaste vereliblede vähesus (aneemia), veri väljaheites, valgete vereliblede üldine vähesus (leukopeenia), punetus või punastamine (õhetus), viirusinfektsioonid, infektsioonidega võitlevate valgete vereliblede vähesus (neutropeenia), luumurd, bakteriaalne infektsioon ja allergilised reaktsioonid hingamisteedes.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Remicade'i säilitada

Üldiselt säilitavad Remicade'i tervishoiutöötajad. Säilitamistingimused, juhul kui te peaksite neid vajama, on järgmised:

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
- Seda ravimit võib hoida originaalpakendis väljaspool külmkappi temperatuuril kuni 25°C ühekordselt kuni 6 kuu jooksul, kuid mitte kauem kui algne kõlblikkusaeg. Sellisel juhul ei tohi ravimit enam külmkappi tagasi panna. Kirjutage uus kõlblikkusaeg (sh päev/kuu/aasta) karbile. Hävitage see ravim, kui seda ei ole kasutatud uue kõlblikkusaja või karbile trükitud kõlblikkusaja (kumb varasem on) jooksul.
- Kui Remicade on infusiooniks ette valmistatud, soovitakse see manustada niipea kui võimalik (3 tunni jooksul). Siiski, kui lahus on valmistatud bakterivabades tingimustes, võib seda hoida kuni 28 päeva külmkapis temperatuuril 2°C kuni 8°C ning lisaks sellele pärast külmkapist väljavõtmist kuni 24 tundi temperatuuril 25°C.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate värvuse muutust või kui see sisaldab võõrkehi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Remicade sisaldab

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

Kuidas Remicade välja näeb ja pakendi sisu

Remicade on saadaval klaasviaalides, mis sisaldavad infusioonilahuse kontsentradi pulbrit. Pulber on kuivkülmutatud valge pelletina.

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

Müügiloo hoidja ja tootja

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Patsientidele, keda ravitakse Remicade'iga, peab andma patsiendi meeldetuletuskaardi.

Kasutamise ja käsitsemise juhend –säilitamistingimused

Hoida temperatuuril 2°C...8°C.

Ületamata algset kõlblikkusaega, võib Remicade'i hoida temperatuuril kuni 25°C ühekordselt kuni 6 kuu jooksul. Uus kõlblikkusaeg tuleb kirjutada karbile. Pärast külmkapist eemaldamist ei tohi Remicade'i külmkappi tagasi panna.

Kasutamise ja käsitsemise juhend – lahustamine, lahjendamine ja manustamine

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks peavad manustatud ravimi nimi ja partii number olema selgelt dokumenteeritud.

1. Arvestage välja vajaliku annuse suurus ja Remicade'i vajaminevate viaalide hulk. Iga Remicade'i viaal sisaldab 100 mg infliksimabi. Arvestage välja kasutamisvalmis Remicade lahuse kogumaht.
2. Lahustage aseptilistes tingimustes iga Remicade viaali sisu 10 ml süstevees, kasutades selleks 21 G (0,8 mm) või peenema nõelaga süstalt. Eemaldage viaali kaitse ja pühkige kork 70%-lise alkoholiga niisutatud tupsuga puhtaks. Suruge nõel läbi viaali kummikorgi keskosa ja juhtige süstevee juga vastu viaali klaasseina. Liigutage lahust viaali õrnalt keerutades, et pulber lahustuks. Vältige pikaajalist ja jõulist raputamist. ÄRGE LOKSUTAGE. Kasutamiskõlblikuks muutmise käigus moodustub lahuses sageli vahtu. Laske valmistatud lahusel 5 minutit seista. Kontrollige, et lahus oleks värvitu või helekollakas ja opalestseeruv. Kuna infliksimab on valk, võivad lahuses moodustuda mõned väikesed läbipaistvad osakesed. Lahust ei tohi kasutada, kui märkate hägustumist, värvuse muutumist või muid võõrkehi.
3. Lahjendage kogu kasutamiseks valmistatud Remicade lahus 250 ml-sse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusesse. Ärge lahjendage manustamiskõlblikuks muudetud Remicade'i lahust ühegi teise lahusega. Lahjendamiseks eemaldage esmalt 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi sisaldavast 250 ml-st klaaspudelist või infusioonikotist Remicade lahusega võrdne maht naatriumkloriidi lahust. Lisage kogu valmistatud Remicade'i lahus aeglaselt 250 ml infusioonipudellisse või -kotti. Segage õrnalt. Suuremate kui 250 ml koguste jaoks kasutage suuremat infusioonikotti (nt 500 ml, 1000 ml) või kasutage mitut 250 mg infusioonikotti, et tagada infusioonilahuse kontsentratsiooni püsimine alla 4 mg/ml. Kui ravimit on pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist hoitud külmkapis, siis tuleb see 3 tundi varem külmkapist välja võtta ja lasta soojeneda toatemperatuurini (25°C), enne kui võib alustada punktiga 4 (infusioon). Säilitamine kauem kui 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C kehtib üksnes infusioonikotis Remicade'i ettevalmistamisel.
4. Infundeerige lahus perioodi jooksul, mis ei oleks lühem soovituslikust infusiooniajast. Preparaadi manustamiseks kasutage ainult steriilset, mittepürogeenset, madala valgusiduvusega filtrit (poori suurus 1,2 µm või väiksem). Kuna preparaadis ei ole säilitusaineid, on soovitatav alustada infusioonilahuse manustamist võimalikult ruttu, hiljemalt 3 tunni jooksul lahustamise hetkest. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Ärge säilitage järele jäänud infusioonilahust järgmiseks kasutamiskorraks.
5. Füüsikalisi ja biokeemilisi sobivusuuringuid Remicade'i samaaegseks manustamiseks teiste ravimitega ei ole tehtud. Ärge infundeerige Remicade'i teiste ravimitega sama veenitee kaudu.

6. Enne ravimi manustamist kontrollige Remicade'i visuaalselt, et neis ei esineks pretsipitaate ja värvuse muutusi. Lahust ei tohi kasutada, kui märkate hägustumist, värvuse muutumist või muid võõrkehi.
7. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.