

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Remsima 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Pulber on valge.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

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

- täiskasvanud patsientidel, kui ravivastus haigust modifitseerivate ravimitega (HMR), sh metotreksaadiga on ebapiisav;
- eelnevalt metotreksaadi või teiste HMR-idega ravimata raske, ägeda ja progresseeruva haigusega täiskasvanud patsientidel.

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

Crohni tõbi täiskasvanutel

Remsima on näidustatud:

- mõõduka kuni raske Crohni tõve aktiivse vormi raviks täiskasvanud patsientidel, kui vaatamata täielikule ja küllaldasele kortikosteroid- ja/või immunosupressiivsele ravile puudub ravivastus; või juhul, kui nende suhtes esineb talumatus või vastunäidustused.
- Fistulitega Crohni tõve aktiivse vormi raviks täiskasvanud patsientidel, kui vaatamata täielikule ja küllaldasele tavaravile (sh antibiootikumid, drenaaz ja immunosupressioon) puudub ravivastus.

Crohni tõbi lastel

Remsima on näidustatud raske Crohni tõve aktiivse vormi raviks 6- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel, kes ei ole allunud tavapärasele ravile, sh kortikosteroid- ja immunomoduleeriv ravi ning esmane toitumisteraapia; või kellel esineb sellise ravi suhtes talumatus või vastunäidustused. Infliksimabi on uuritud vaid kombinatsioonis tavapärase immunosupressiivse raviga.

Haavandiline koliit

Remsima on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud

patsientidel, kelle ravivastus tavaravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile (6-MP) või asatiopriinile (AZA) on ebapiisav, või juhul, kui sellise ravi suhtes esineb talumatus või vastunäidustus.

Haavandiline koliit lastel

Remsima on näidustatud raske aktiivse haavandilise koliidi raviks 6- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel, kelle ravivastus tavaravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile (6-MP) või asatiopriinile (AZA) on ebapiisav, või juhul, kui sellise ravi suhtes esineb talumatus või vastunäidustus.

Anküloseeriv spondüliit

Remsima on näidustatud raske, aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavaravile on ebapiisav.

Psoriaatiline artriit

Remsima on näidustatud aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kui ravivastus eelnenud HMR-ravile on ebapiisav. Remsima't tuleks manustada:

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

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

Psoriaas

Remsima on näidustatud keskmise kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel muu süsteemse raviga, sh tsüklosporiini, metotreksaadi või psoraleen ja ultraviolet-A kiirgusega (PUVA), ei saavutatud ravivastust, ravi on vastunäidustatud või talumatu (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

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

Kontrollida tuleb ravimi etikette, veendumaks, et patsiendile manustatakse õige ravimvorm (intravenoosne või subkutaanne). Remsima subkutaanne ravimvorm ei ole mõeldud intravenosseks manustamiseks, seda tohib manustada ainult subkutaanse süstena.

Annustamine

Täiskasvanud (≥ 18 aastat)

Reumatoidartriit

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

Remsima't tuleb manustada samaaegselt metotreksaadiga.

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

Crohni tõve mõõdukalt kuni ägedalt aktiivne vorm

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

Ravile reageerivate patsientide jaoks on ravi jätkamiseks erinevad strateegiad:

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

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

Crohni tõve fistulitega aktiivne vorm

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

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

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

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

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

Haavandiline koliit

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

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

Anküloseeriv spondüliit

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

Psoriaatiline artriit

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

Psoriaas

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

Crohni tõve ja reumatoidartriidi kordusravi

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

Haavandilise koliidi kordusravi

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

Anküloseeriva spondüliidi kordusravi

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

Psoriaatilise artriidi kordusravi

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

Psoriaasi kordusravi

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

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

Kordusravi erinevatel näidustustel

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

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Neeru- ja/või maksakahjustus

Infliksimabi 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.

Infliksimabi ohutust ja efektiivsust alla 6-aastastel Crohni tõvega lastel ei ole uuritud. Praegu 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).

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

Psoriaas

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

Juveniilne idiopaatiline artriit, psoriaatiline artriit ja anküloseeriv spondüliit

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

Juveniilne reumatoidartriit

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

Manustamisviis

Infliksimabi tuleb manustada intravenoosselt 2 tunni jooksul. Infliksimabi 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 infusiooniikiirust 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 infliksimabi infusiooni (induktsioonifaas) ja kes saavad säilitusravi, võib kaaluda järgnevat infusioonide manustamist mitte vähem kui 1-tunnise perioodi jooksul. Kui lühendatud infusioonide

tõttu tekib infusioonireaktsioon, võib kaaluda ravi jätkamise korral edaspidi infusioonikiiruse aeglustamist. Lühendatud infusioonide kasutamist annuste > 6 mg/kg puhul ei ole uuritud (vt lõik 4.8).

Ravimpreparaadi kasutusvalmis seadmise ja manustamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, muude hiirevalkude või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes 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

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

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

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

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

Infektsioonid

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

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

Tuumornekroosifaktor alfa (TNF_{α}) toimib põletiku vahendajana ja moduleerib rakulist immuunvastust. Uuringud näitavad, et TNF_{α} on vajalik rakusisestest infektsioonidest vabanemiseks. Kliiniline kogemus näitab, et mõnedel infliksimabi 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.

Infliksimabiga ravitud patsientidel on täheldatud tuberkuloosi, bakteriaalseid infektsioone, sh sepsist ning pneumooniat, invasiivseid seen-, viirus- ning teisi oportunistlikke infektsioone. Mõned nendest infektsioonidest on lõppenud surmaga; kõige sagedamini teatatud oportunistlike infektsioonide hulka suremusmääraga $> 5\%$ kuuluvad pneumotsüstoos, kandidiaas, listerioos ja aspergilloos.

Patsiente, kellel tekib infliksimabiga ravi ajal uus infektsioon, peab hoolikalt jälgima ja nad peavad läbima täieliku diagnostilise hindamise. Kui patsiendil tekib uus tõsine infektsioon või sepsis, tuleb infliksimabi manustamine katkestada ja alustada sobivat antimikroobset või seentevastast ravi, kuni infektsioon on saadud kontrolli alla.

Tuberkuloos

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

Enne ravi alustamist infliksimabiga peab kõiki patsiente uurima nii aktiivse kui mitte-aktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes. Tuleb võtta üksikasjalik anamnees, mis peab sisaldama kirjeldust patsiendi tuberkuloosi kulust või varasematest võimalikest tuberkuloosikontaktidest ja eelnevast ja/või hetkel toimuvast immunosupresseerivast ravist. Kõikidele patsientidele tuleb teha vastavad 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 infliksimabiga ravi alustada (vt lõik 4.3).

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

Mitteaktiivse (latentse) tuberkuloosi diagnoosimise korral peab enne infliksimabiga ravi rakendamist alustama latentse tuberkuloosi raviga (koosõlas kohalike soovitustega).

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

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

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

Infliksimabi ravil olevaid kõiki 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 infliksimabiga ravitavatel patsientidel tekib tõsine süsteemne haigus, tuleb kahtlustada invasiivse seeninfektsiooni, näiteks aspergilloos, kandidiaas, pneumotsüstoos, histoplasmoos, koktsidioidomükoos või blastomükoos, 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 endemaaliliselt levinud invasiivsed seeninfektsioonid nagu histoplasmoos, koktsidioidomükoos või blastomükoos, tuleb enne ravi alustamist infliksimabiga alustamist hoolikalt hinnata infliksimabiga ravi kasu ja riske.

Crohni tõve fistulitega vorm

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

B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsioon

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

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

Hepatobiliaarsed kõrvaltoimed

Infliksimabi turuletulekujärgselt 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 infliksimabiga ravi katkestada ning uurida põhjalikult kõrvalkalde tekke põhjusi.

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 etanertsepti monoterapiaga 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 infliksimabi ja anakinra kombineerimine soovitatav.

TNF-alfa inhibiitori ja abatasepti samaaegne manustamine

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

Samaaegne manustamine koos teiste bioloogiliste preparaatidega

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

Bioloogiliste HMR-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 patsientidele soovitatav teha enne ravi alustamist Remsima'ga kõik plaanipärased vaktsineerimised kehtiva vaktsineerimiskava kohaselt. 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], infliksimab 3 mg/kg [n = 27] või infliksimab 6 mg/kg [n = 46]) võrreldaval osakaalul patsientidest polüvalentse pneumokokkvaktsiini tiitrite efektiivne kahekordne tõus, mis näitab, et infliksimab ei mõjuta T-rakkudest sõltumatut rakulist immuunvastust. Kirjanduses avaldatud uuringuandmed erinevatel näidustustel kasutamise kohta (nt reumatoidartriit, psoriaas, Crohni tõbi) viitavad aga, et mitte-elusvaktsiinide manustamine TNF-vastaste ravimite (sh infliksimab) kasutamise ajal võib põhjustada madalamat immuunvastust võrreldes patsientidega, kes TNF-vastast ravi ei saa.

Elusad vaktsiinid/terapeutilised nakkusetekitajad

Andmeid on piiratud elus vaktsiiniga vaktsineerimise reaktsiooni või elus vaktsiinidega sekundaarselt ülekantud infektsioonide kohta anti-TNF ravi saavatel patsientidel. Elusvaktsiinide kasutamine võib põhjustada kliinilisi infektsioone, sh levivaid infektsioone. Elusvaktsiinide manustamine infliksimabi 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 elusvaktsiinide 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. Soovitav on terapeutilisi nakkustekitajaid samaaegselt infliksimabiga mitte manustada.

Autoimmuunsusprotsessid

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

Neuroloogilised kõrvaltoimed

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

Pahaloomulised ja lümfoproliferatiivsed haigused

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

Eksperimentaalses kliinilises uuringus täheldati infliksimabi kasutamisel keskmise raskusega või raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel pahaloomuliste kasvajate sagedasemat esinemist infliksimabravi saanud patsientidel võrreldes kontrollpatsientidega. Kõik uuritud patsiendid olid kroonilised suitsetajad. Ettevaatusega tuleb ravi määrata patsientidele, kellel esineb kroonilise suitsetamise tõttu suurem pahaloomuliste 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 pahaloomuline kasvaja või kui kaalutakse jätkuravi patsientidel, kellel on väljakujunenud pahaloomuline kasvaja.

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

TNF-i blokeerivate ravimitega, sh infliksimabiga (ravi alustamine ≤ 18-aastastel) ravitud laste, noorukite ja noorte täiskasvanute (kuni 22-aastased) hulgas on turuletulekujärgselt teatatud pahaloomulistest kasvajatest, millest mõned on lõppenud surmaga. Ligikaudu pooled neist olid lümfoomid. Teistel juhtudel oli tegu erinevate pahaloomuliste kasvajatega ja sealhulgas harva esinevad immunosupressiooniga seotud pahaloomulised kasvajakasvaja. Ei saa välistada pahaloomuliste kasvajate tekkimise riski TNF-i blokaatoritega ravitud patsientidel.

Turuletulekujärgselton teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi (HSTCL – *hepatosplenic T-cell lymphoma*) juhtudest patsientidel, kes on saanud ravi TNF-blokaatoritega, sh infliksimabiga. See harvaesinev T-rakulise lümfoomi vorm on väga agressiivse kuluga ning üldjuhul fataalne. Peaaegu kõiki patsiente oli ravitud AZA või 6-MP-ga samal ajal või vahetult enne ravi TNF-blokaatoriga.

Enamik infliksimabi juhtudest on esinenud Crohni tõvega või haavandilise koliidiga patsientidel ja enamikust neist teatati noorukitel või noortel meessoost täiskasvanutel. Potentsiaalset riski AZA või 6-MP ja infliksimabi kombinatsiooniga tuleb hoolikalt kaaluda. Infliksimabiga ravi saavatel patsientidel ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi tekkeriski (vt lõik 4.8).

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

Rootsi riiklikust tervishoiuregistrist saadud andmete põhjal tehtud populatsiooni retrospektiivse kohortuuringu käigus täheldati emakakaelavähi esinemuse suurenemist reumatoidartriidiga naistel, kes said infliksimabi, võrreldes üldpopulatsiooniga või naistega, kes ei olnud bioloogilist ravi saanud; arvestusse kuulusid ka üle 60-aastased. Infliksimabisaanud 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 ravi infliksimabiga mõjutaks düsplaasia või käärsoole vähi tekkeriski.

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

Südamepuudulikkus

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

Hematoloogilised reaktsioonid

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

Muud hoiatused

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

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

Eirirühmad

Eakad

Tõsiste infektsioonide esinemissagedus infliksimabiga 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 ravi alustamist infliksimabiga 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 infliksimabi turustamise käigus kogutud teated) pahaloomulistest kasvajatest, millest 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. Pääaegu kõiki patsiente oli ravitud AZA või 6-MP-ga samal ajal või vahetult enne ravi TNF-blokaatoriga. Enamik infliksimabi juhtudest on esinenud Crohni tõvega või haavandilise koliidiga patsientidel ja enamikust neist teatati noorukitel või noortel meessoost täiskasvanutel. Potentsiaalset riski AZA või 6-MP ja infliksimabi kombinatsiooniga tuleb hoolikalt kaaluda. Infliksimabiga ravi saavatel patsientidel ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi tekkeriski (vt lõik 4.8).

Remsima sisaldab naatriumi

Remsima sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”. Remsima 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. Seerumisinfliksimabi ja infliksimabivastaste antikehade määramiseks kasutatud analüüsi meetodite piiratuse tõttu on tulemused siiski ebaselged.

Kortikosteroidid nähtavasti infliksimabi farmakokineetikat kliiniliselt oluliselt ei mõjuta.

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

Soovitatav on elus vaktsiine samaaegselt infliksimabiga 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 tingimisel, 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).

Soovitatav on terapeutilisi nakkusetekitajaid samaaegselt infliksimabiga mitte manustada (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

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

Rasedus

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

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

TNF 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 tingimisel, 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 elusvaktsiini 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

Remsima'1 võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Infliksimabi kasutamise ajal võib esineda peeringlust (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 kontrollrühma patsientidest. Kõige tõsisemad TNF-blokaatorite kasutamisega seotud kõrvaltoimed, millest on teatatud infliksimabi kasutamisel, on muuhulgas järgmised: B-hepatiidi 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, Merkeli raku kartsinoom, melanoom, vähk lapsel, sarkoidoos/sarkoiditaoline reaktsioon, soole või perianaalne abstsess (Crohni tõve puhul) ja tõsised infusioonireaktsioonid (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

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

Tabel 1
Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed

<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
Väga sage:	Viirusinfektsioon (nt gripp, herpesviiruse infektsioon).
Sage:	Bakteriaalsed infektsioonid (nt sepsis, tselluliit, abstsess).
Aeg-ajalt:	Tuberkuloos, seeninfektsioonid (nt kandidiaas, onühhomükoos).
Harv:	Meningiit, oportunistlikud infektsioonid (nagu invasiivsed seeninfektsioonid [pneumotsüstoos, histoplasmoos, aspergilloos, koktsidioidmükoos, krüptokokkoos, blastomükoos], bakteriaalsed infektsioonid [atüüpiline mükobakteriaalne listerioos, salmonelloos] ja viirusinfektsioonid [tsütomegaloviirus]), parasiitinfektsioonid, B-hepatiidi reaktivatsioon.
Teadmata:	vaktsiiniga seotud läbimurdeinfektsioon (pärast üsasisest kokkupuudet infliksimabiga).*

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

<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage:	Kõhuvalu, iiveldus.
Sage:	Gastrointestinaalne verejooks, kõhulahtisus, düspepsia, gastroösofageaalne refluks, kõhukinnisus.
Aeg-ajalt:	Intestinaalne perforatsioon, intestinaalne stenoos, divertikuliit, pankreatiit, keeliit.
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Sage:	Maksafunktsiooni häired, transaminaaside taseme tõus.
Aeg-ajalt:	Hepatiit, maksarakkude kahjustus, sapipõiepõletik.
Harv:	Autoimmuunne hepatiit, kollatõbi.
Teadmata:	Maksapuudulikkus.
<i>Naha ja nahaaluskoehaigused</i>	
Sage:	Psoriaasi teke või halvenemine, sealhulgas mädavilliline psoriaas (peamiselt pihud ja tallad), urtikaaria, lööve, sügelus, hüperhidroos, nahakuivus, fungaaldermatiit, 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.
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoehaigused</i>	
Sage:	Artralgia, müalgia, seljavalu.
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Sage:	Kuseteede infektsioon.
Aeg-ajalt:	Püelonefriit.
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
Aeg-ajalt:	Vaginiit.
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Väga sage:	Infusioonireaktsioon, valu.
Sage:	Valu rinnus, väsimus, palavik, süstekoha reaktsioon, külmavärinad, turse.
Aeg-ajalt:	Paranemise aeglustumine.
Harv:	Granulomatoosne kahjustus.
<i>Uuringud</i>	
Aeg-ajalt:	Autoantikehade esinemine.
Harv:	Normist erinev komplemendi faktor.

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

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 ligikaudu 3% patsiente ja kõik patsiendid paranesid kas raviga või ilma. Infliksimabi saanud patsientidest, kellel tekkis induktsiooniperioodil (kuni 6. nädalani) infusioonireaktsioon, esines 27%-l infusioonireaktsioon säilitusravi ajal (7. kuni 54. nädalal). Patsientidest, kellel ei tekkinud induktsiooniperioodil infusioonireaktsiooni, tekkis 9%-l infusioonireaktsioon säilitusravi ajal.

Kliinilises uuringus reumatoidartriidiga patsientidel (ASPIRE) tuli esimesed 3 infusiooni manustada 2-tunniste perioodide kaupa. Patsientide puhul, kellel ei tekkinud tõsist infusioonireaktsiooni, võis järgnevate infusioonide kestust lühendada mitte vähem kui 40-minutilisele perioodile. Selles uuringus

sai kuuskümmend kuus protsenti patsientidest (686 patsienti 1040-st) vähemalt ühe lühendatud 90-minutilise või lühema infusiooni ja 44% patsientidest (454 patsienti 1040-st) sai vähemalt ühe lühendatud 60-minutilise või lühema infusiooni. Infliksimabravi saanud patsientidel, kes said vähemalt ühe lühendatud infusiooni, ilmnis 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 infliksimabi manustamisega seostatud anafülaksia sarnaste reaktsioonide, sh larüngaalse/farüngaalse turse ja ägeda bronhospasmi ning krampide teket (vt lõik 4.4).

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

Infliksimabi korduva manustamise järgsed infusioonireaktsioonid

Kliiniline uuring mõõduka kuni raske psoriaasiga patsientidel oli disainitud, et hinnata pikaajalise säilitusravi efektiivsust ja ohutust võrreldes infliksimabi induktsiooni režiimi (nelja infusiooni maksimum 0., 2., 6. ja 14. nädalal) kordusraviga haiguse ägenemise järgselt. Patsiendid ei saanud samaaegset immunosupresseerivat ravi. Kordusravi rühmas esines 4%-l (8/219) patsientidest tõsine infusioonireaktsioon võrreldes < 1%-ga (1/222) säilitusravi rühmas. Enamus 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 infliksimabravi katkestatud ja/või alustatud teist ravi koos nähtude ja sümptomite täieliku kõrvaldamisega.

Hilist tüüpi ülitundlikkus

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

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

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

Immunogeensus

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

Kliinilistes uuringutes nii ühe- kui mitmekordsete infliksimabi annustega vahemikus 1...20 mg/kg, määrati infliksimabivastased antikehad 14%-l immunosupressiivset ravi saaval patsiendil, ja 24%-l patsiendil, kes ei saanud immunosupressiivset ravi. Soovitavat kordusravi koos metotreksaadiga saavatel reumatoidartriidi patsientidel tekkisid infliksimabivastased antikehad 8%-l patsientidest. Psoriaatilise artriidi patsientidel, kellele manustati annusena 5 mg/kg koos ja ilma metotreksaadita, ilmnisid antikehad keskmiselt 15%-l patsientidest (antikehad ilmnisid 4%-l patsientidest, kes said

lisaks metotreksaati ja 26%-l patsientidest, kes metotreksaati ei saanud). Säilitusravi saanud Crohni tõve patsientidel tekkisid infliksimabivastased antikehad 3,3% immunosupressante saanud patsientidest ja 13,3% immunosupressante mitte saanud patsientidest. Antikehasid esines 2...3 korda sagedamini episoodiliselt ravitud patsientidel. Määramismeetodite piiratuse tõttu ei välista negatiivne vastus infliksimabivastaste antikehade olemasolu. Mõnedel kõrge infliksimabivastaste antikehade tiitriga patsientidel on näidatud ravimi toime nõrgenemist. 28%-l infliksimabiga säilitusrežiimil ravitud psoriaasiga patsiendil tekkisid teiste immunomodulaatorite samaaegsel mittekasutamisel infliksimabi vastased antikehad (vt lõik 4.4: „Infusioonireaktsioonid ja ülitundlikkus”).

Infektsioonid

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

Kliinilistes uuringutes ravitiinfektsioone 36% infliksimabiga ravi saanud patsientidest, võrreldes 25% platseeborühma patsientidega.

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

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

Pahaloomulised kasvaja ja lümfo proliferatiivsed haigused

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

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

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

Keskmise raskusega või raske KOK-ga patsientidega (aktiivsed suitsetajad või varem olnud suitsetajad) läbi viidud eksperimentaalses kliinilises uuringus raviti 157 täiskasvanud patsienti reumatoidartriidi ja Crohni tõve korral kasutatavate infliksimabi annustega. Üheksal nimetatud patsientidest tekkisid pahaloomulised kasvaja, ühel neist lümfoom. Jälgimisperioodi pikkuse mediaanoli 0,8 aastat (esinemissagedus 5,7% [95% CI 2,65...10,6%]). 77 kontrollisiku hulgas registreeriti üks pahaloomuline kasvaja (jälgimisperioodi pikkuse mediaan 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).

Infliksimabiga 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 infliksimabi CHF korral, esines infliksimabiga 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 kongestiivse südamepuudulikkusega patsienti (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon $\leq 35\%$) kolme infliksimabi infusiooniga 5 mg/kg või 10 mg/kg või platseeboga 6 nädalat. 38 nädala jooksul surid infliksimabiga ravitud 101 patsiendist 9 (neist 2 ravitud annusega 5 mg/kg ja 7 annusega 10 mg/kg) ja platseeboga ravitud 49 patsiendist suri 1.

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

Hepatobiliaarsed kõrvaltoimed

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

Tabel 2
Suurenenud ALAT aktiivsusega patsientide hulk kliinilistes uuringutes

Näidustus	Patsientide arv ³		Jälgimisperioodi mediaan (nädalad) ⁴		≥ 3 x ULN		≥ 5 x ULN	
	platseebo	Infliksimab	platseebo	Infliksimab	platseebo	Infliksimab	platseebo	Infliksimab
Reumatoidartriit 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%
Anküloseeriv spondüliit	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Psoriaatiline artriit	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Naastuline psoriaas	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

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

Antinuklearsed antikehad (ANA)/kaheahelalise DNA (dsDNA) vastased antikehad

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

Lapsed

Juveniilse reumatoidartriidi patsiendid

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

Infusioonireaktsioonid

Infusioonireaktsioonid ilmsesid 35%-l juveniilse reumatoidartriidiga patsientidest, kellele manustati ravimit 3 mg/kg kohta võrreldes 17,5%-ga patsientidest, kellele manustati 6 mg/kg kohta. 3 mg/kg kohta Remsima't saanud patsientide infliksimabirühmas esines 4-l patsiendil 60-st tõsine infusioonireaktsioon ja 3-l patsiendil teatati võimaliku anafülaktilise reaktsiooni esinemisest (nendest 2 oli arvestatud tõsiste infusioonireaktsioonide hulka). 6 mg/kg kohta saanud patsientide rühmas esines 2-l patsiendil 57-st tõsine infusioonireaktsioon, ühel juhul oli tegu võimaliku anafülaktilise reaktsiooniga (vt lõik 4.4).

Immunogeensus

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

Infektsioonid

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

Crohni tõvega lapsed

REACH uuringus (vt lõik 5.1) esines Crohni tõvega lastel järgnevaid kõrvaltoimeid sagedamini kui täiskasvanud patsientidel: aneemia (10,7%), veri väljaheites (9,7%), leukopeenia (8,7%), nahaõhetus (8,7%), viirusinfektsioon (7,8%), neutropeenia (6,8%), 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 3-1 (2,9%) lapsel.

Infektsioonid

REACH uuringus täheldati infektsioonide esinemist 56,3%-l randomiseeritud infliksimabiga ravitud patsientidest. Infektsioone esines sagedamini isikutel, kes said infusioonravi iga 8 nädala järel võrreldes nendega, kes said seda iga 12 nädala järel (vastavalt 73,6% ja 38,0%), säilitusravi rühmas esines tõsiseid infektsioone iga 8 nädala järel infusioonravi saanud isikutest kolmel ja iga 12 nädala järel infusioonravi saanutest neljal isikul. Kõige sagedamini täheldati ülemiste hingamisteede infektsiooni ja farüngiiti ning kõige sagedasemaks tõsiseks infektsiooniks oli abstsess. Kolmel juhul esines kopsupõletikku (üks tõsine juht) ja kahel juhul vöötohatist (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 rühmas 4-1 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 4-1 (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 rühmas 13/22 (59%), kes said ravi iga 8 nädala järel ja 14/23 (60,9%), kes said ravi iga 12 nädala järel. Hingamisteede infektsioonidest esines kõige sagedamini ülemiste hingamisteede infektsiooni (7/60 [12%]) ja farüngiiti (5/60 [8%]). Raskeid infektsioone esines 12%-l (7/60) kõigest 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 kasvavaid, sealhulgas hepatospleenilist T-rakulist lümfoomi, mööduvaid kõrvalekaldeid maksaensüümide aktiivsuses, luupusesarnaseid sündroome ja positiivseid autoantikehasid (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Muud erirühmad

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 müügiloa 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, tuumorekrosifaktori alfa (TNF-alfa) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB02.

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

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

Infliksimab pärsib TNF α funktsionaalset aktiivsust mitmetes *in vitro* katsetes. Infliksimab vältib transgeensel hiirel inimese TNF α pideva ekspressiooni tulemusena tekitatud polüartriiti ja võimaldas erosiivsete liigeste paranemist, kui ravimit manustati 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 toimel marrasnaha põletik ja normaliseerus keratinotsüütide diferentseerumisprotsess psoriaatilistes naastudes. Psoriaatilise artriidi korral vähendas lühiajaline ravi infliksimabiga T-rakkude arvu ning veresoonte hulka sünooviumis ja psoriaatilises nahas.

Enne infliksimabi manustamist ja neli nädalat pärast seda võetud koolonbiopsiate histoloogilisel hindamisel ilmnis, et mõõdetav TNF_{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. Infliksimabravi saanud patsientide perifeerse vere mononukleaarsete rakkude (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) proliferatiivne vastus ärritusele ei vähenenud võrreldes ravi mittesaavate patsientidega. Infliksimabravi järel ei täheldatud ka märkimisväärsed muutusi stimuleeritud PBMC-de tsütokiini tootmises. Soole limaskestast biopsiast saadud lamina propria mononukleaarsete rakkude analüüs näitas, et infliksimabiga 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 limaskestast endoskoopilised uuringud infliksimabravi saanud patsientidel on näidanud limaskestast paranemist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit täiskasvanutel

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

Uuringu esmased tulemusnäitajadolid 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: vähemalt 20% paranemine (ACR20) nii valulike kui turses liigeste arvus ja järgnevalt 5-st kriteeriumist kolmes: (1) hindaja üldine hinnang, (2) patsiendi üldine hinnang, (3) funktsiooni/vaegurluse mõõtmine, (4) valu analoogskaala (*visual analogue pain scale*, VAS) ja (5) erütrotsüütide sedimentatsiooni aste või C-reaktiivne valk. ACR-N kasutab samu kriteeriumeid kui ACR20, arvestades turses liigeste arvu ja valulike liigeste arvu madalaimat ning ülejäänud ACR-vastuse 5 komponendi keskmist protsentuaalset paranemist. Struktuurset 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).

Platseebokontrolliga ATTRACT uuringus hinnati 30., 54. ja 102. nädalal ravivastust 428-l aktiivse reumatoidartriidiga patsiendil, kes ei allunud metotreksaadi ravile. Ligikaudu 50% patsientidest olid III staadiumi liigespuudulikkusega. Patsiendid said kas platseebot, infliksimabi 3 mg/kg või 10 mg/kg nädalatel 0, 2 ja 6 ja seejärel igal 4. või 8. 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 rühmades võrreldes patsientidega, keda oli ravitud ainult metotreksaadiga.

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

54. nädalal saadud tulemused püsisid 102 nädalat. Ravi katkestanute arvukuse tõttu ei ole võimalik määrata toimeerinevuse 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 1 x 8 näd	3 mg/kg 1 x 4 näd	10 mg/kg 1 x 8 näd	10 mg/kg 1 x 4 näd	
Patsiendid ACR20 vastusega/ hinnatud patsiendid (%) ^c	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Kogu skoor ^d (van der Heijde modifitseeritud Sharp skoor)						
Muutus algtasemest (keskmine ± SD ^e)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
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 ^e (hinnatud patsiendid)	87	86	85	87	81	339
Keskmine ± SD ^e	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

a kontroll = kõik patsiendid aktiivse RA-ga vaatamata metotreksaatravile stabiilsete annustega 6 kuud enne uuringusse lülitamist. Uuringu vältel raviti neid samade annustega. Stabiilsetes annustes suukaudsete kortikosteroidide (≤ 10 mg päevas) ja/või 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 rühma puhul vs. kontroll

d suuremad väärtused näitavad rohkem liigeskahjustusi.

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

ASPIRE uuringus hinnati 54. nädalal ravivastust 1004-l varasemalt metotreksaadiga ravimata, varase (haigus kestnud ≤ 3 aasta, keskmiselt 0,6 aastat) aktiivse reumatoidartriidiga patsiendil (keskmine turses ja valulike liigete hulga mediaan vastavalt 19 ja 31). Kõik patsiendid said metotreksaati (20 mg/nädalas optimeeritud 8. nädalaks) ja kas platseebot, 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 progresseerumismäära vähenemine oli 30. ja 54. nädalal infliksimab + metotreksaati 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 ± SD ^a	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Totaalse van der Heijde modifitseeritud Sharp skoori muutus algtasemest				
Keskmine ± SD ^a	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediaan	0,43	0,00	0,00	0,00
HAQ paranemine algtasemega võrreldes ajavahemikus 30. kuni 54. nädalani ^c				
Keskmine ± SD ^d	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

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

b suuremad väärtused näitavad rohkem liigeskahjustusi.

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

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

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

Crohni tõbi täiskasvanutel

Crohni tõve mõõdukalt kuni ägedalt aktiivse vormi induktsioonravi

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

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

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

Crohni tõve mõõdukalt kuni ägedalt aktiivse vormi säilitusravi täiskasvanutel

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

573-st randomiseeritud patsiendist saavutas 335 (58%) kliinilise ravivastuse nädalaks 2. Need patsiendid klassifitseeriti kui 2. nädalal ravivastuse saavutanud ning lisati esmaanalüüsi (vt tabel 5). Patsientide hulgast, kes klassifitseeriti kui Nädal 2 ravivastuse mitte-saavutanud, saavutas kliinilise ravivastuse 6. 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 kaastulemusnäitajaks oli kliinilises remissioonis patsientide hulk ($CDAI < 150$) nädalaks 30 ning aeg ravivastuse kadumiseni nädalaks 54. Kortikosteroidi annuste vähendamine oli lubatud pärast 6-ndat nädalat.

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

	ACCENT I (nädal 2 ravivastuse saavutanud)		
	Platseebo säilitusravi (n = 110)	Infliksimab säilitusravi 5 mg/kg (n = 113) (p-väärtus)	Infliksimab säilitusravi 10 mg/kg (n = 112) (p-väärtus)
Mediaan aeg ravivastuse kadumiseni nädalaks 54	19 nädalat	38 nädalat (0,002)	> 54 nädalat (< 0,001)
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 infliksimabravile 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 immunosuppressantidega ravimata ja haiguse kestvuse mediaaniga 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 monoterapiana, infliksimabi monoterapiana või infliksimabi ja AZA-t kombineeritud teraapiana. 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 teraapiana (43,9%, $p < 0,001$) ja rühmas, kus saadi infliksimabi monoterapiana (30,1%, $p = 0,023$), võrreldes rühmaga, kus saadi AZA-t monoterapiana (16,5%).

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

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

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

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

Crohni tõve fistulitega aktiivse vormi induktsioonravi

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

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

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

Crohni tõve fistulitega aktiivse vormi säilitusravi

Infliksimabi kordusinfusioonide efektiivsust Crohni tõve fistulitega vormi põdevatel patsientidel uuriti 1-aastases kliinilises uuringus (ACCENT II). Kokku 306 patsienti said 3 annust infliksimabi 5 mg/kg nädalatel 0, 2 ja 6. Algväärtusena esinesid 87%-l patsientidest perianaalsed fistulid, 14%-l abdominaalsed fistulid ja 9%-l rektovaginaalsed fistulid. Mediaan CDAI skoor oli 180. 14. 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
Mediaanne aeg ravivastuse kadumiseni nädalaks 54	14 nädalat	> 40 nädalat	< 0,001
Nädal 54			
Fistulite ravivastus (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Fistulite täielik 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

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

Infliksimabi 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-ndal nädalal (22,3% vs 7,2%, $p < 0,001$, ACT 1 & ACT 2 ühendatud andmed) kui ka 54-ndal nädalal (21,0% vs 8,9%, $p = 0,022$, ACT 1 andmed).

ACT 1 ja ACT 2 uuringute ning nende laiend-uuringute ühendatud andmed, mida analüüsiti alates algväärtusest kuni nädalani 54, näitasid haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimiste ning kirurgiliste protseduuride arvu langust infliksimabi ravi korral. Haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimiste arv oli märkimisväärselt madalam 5 ja 10 mg/kg infliksimabi ravirühmas võrreldes platseeborühmaga (hospitaliseerimiste keskmine arv 100 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 intravenoosete 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 mitmekeskuselises, 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 topelt-pime faas, sai 70 patsienti nädalatel 0, 2, 6 kas infliksimabi annuses 5 mg/kg või platseebot (mõlemas rühmas 35 patsienti). 12. nädalal lülitati platseebot patsiendid ümber infliksimabile annuses 5 mg/kg iga 6 nädala järel kuni nädalani 54. Pärast uuringu esimese aasta möödumist jätkas 53 patsienti avatud uuringus nädalani 102.

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

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

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

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

Psoriaatiline artriit täiskasvanutel

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

Esimeses kliinilises uuringus (IMPACT) hinnati infliksimabi efektiivsust ja ohutust 104-l aktiivse polüartikulaarse psoriaatilise artriidiga patsiendil. 16-nädalase topeltpimedas uuringufaasi ajal said patsiendid kas 5 mg/kg infliksimabi või platseebot nädalatel 0, 2, 6 ja 14 (mõlemas rühmas 52 patsienti). 16. 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 rühmas oli 100 patsienti). 16-ndal nädalal lülitati 47 platseebot patsienti, kellel

täheldati < 10% paranemist nii turses kui valulike liigeste osas, 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 ümberlülitujaid 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 aktiivsusnäitajate vähenemine (nagu turses liigeste hulk, valulike/õrnade liigeste arv, daktüliit ja entesopaatia esinemine) oli jälgitav infliksimabiga ravitud patsientide hulgas.

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

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

Psoriaas täiskasvanutel

Infliksimabi tõhusust hinnati kahes mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus: SPIRIT ja EXPRESS. Mõlemas uuringus osalenud patsientidel esines naastuline psoriaas (Kehapinna [BSA] $\geq 10\%$ ja psoriaasipinna ning raskusastme indeksi [PASI] skoor ≥ 12). Mõlema uuringu

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

EXPRESS-i uuring hindas infliksimabi induktsioon- ja säilitusravi tõhusust 378-l naastulise psoriaasiga patsiendil. Patsientidele manustati 5 mg/kg infliksimabi või platseebot 0., 2. ja 6. nädalal. Sellele järgnes säilitusravi iga 8 nädala järel kuni 22. nädalani platseeborühmas ning 46. nädalani infliksimabirühmas. 24. nädalal viidi platseeborühma patsiendid üle infliksimabi induktsioonravile (5 mg/kg), millele järgnes säilitusravi (5 mg/kg). Kuuene psoriaasi hinnati kuuene 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 rühmas esines ilmne PASI 50 saavutanute osakaal esimesel visiidil (2. nädal) ja PASI 75 saavutanute osakaal teisel visiidil (6. nädal). Efektiivsus oli sarnane patsientide alarühmas, kes said eelnevalt süsteemset ravi võrreldes uuringu üldpopulatsiooniga.

Tabel 10

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

	Platseebo → Infliksimab 5 mg/kg (24ndal nädalal)	Infliksimab 5 mg/kg
10. nädal		
N	77	301
$\geq 90\%$ paranemine	1 (1,3%)	172 (57,1%) ^a
$\geq 75\%$ paranemine	2 (2,6%)	242 (80,4%) ^a
$\geq 50\%$ 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
$\geq 90\%$ paranemine	1 (1,3%)	161 (58,3%) ^a
$\geq 75\%$ paranemine	3 (3,9%)	227 (82,2%) ^a
$\geq 50\%$ 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
$\geq 90\%$ paranemine	34 (50,0%)	127 (45,2%)
$\geq 75\%$ paranemine	52 (76,5%)	170 (60,5%)
$\geq 50\%$ paranemine	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA puhas (0) või minimaalne (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA puhas (0), minimaalne (1), või kerge (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
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 ravirühma kohta võrreldes kontrolliga.
b $n = 292$.
c analüüs põhines patsientidel, kellel oli algväärtusena küüne psoriaas (81,8% patsientidest). Keskmised NAPSI skoori algväärtused olid 4,6 infliksimabi ja 4,3 platseebo rühmas.

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

Lapsed

Crohni tõbi lastel (6- kuni 17-aastased)

REACH uuringus said 112 mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega (mediaanne pediaatriline CDAI 40) patsienti (6- kuni 17-aastased, mediaanne vanus 13,0 aastat), kellel tavapärase raviga ei saadud küllaldast ravivastust, nädalatel 0, 2 ja 6 infliksimabi 5 mg/kg. Kõik patsiendid pidid saama stabiilsetes annustes 6-MP-d, AZA-t või MTX-i (35% said ravi alustamisel ka kortikosteroide). Patsiendid, kellel uurija täheldas 10. nädalal kliinilist ravivastust, randomiseeriti uuringusse ja nad said säilitusravina kas 8 või 12 nädala järel 5 mg/kg infliksimabi. Kui ravivastus säilitusravi ajal kadus, lubati suurendada annust (10 mg/kg) ja/või lühendada annustamisintervalli (8 nädalani). Seda kasutati kolmekümne kahe (32) uuringus osalenud lapse puhul (9 patsienti 8-nädalase annustamisintervalliga ja 23 patsienti 12-nädalase annustamisintervalliga säilitusravi rühmas). Nendest patsientidest saadi pärast raviskeemi muutust kliiniline ravivastus kahekümne neljal patsiendil (75,0%). Patsientide hulk, kellel 10. nädalal saadi kliiniline vastus, oli 88,4% (99/112). Patsientide hulk, kellel 10. nädalal saavutati kliiniline remissioon, oli 58,9% (66/112). 30. nädalal oli kliinilise remissiooni saavutanud patsientide hulk 8-nädalase annustamisintervalliga säilitusravi rühmas (59,6%, 31/52) suurem kui 12-nädalase annustamisintervalliga rühmas (35,3%, 18/51, $p = 0,013$). 54. nädalal olid need näitajad vastavalt 8- ja 12-nädalase annustamisintervalliga säilitusravi rühmades 55,8% (29/52) ja 23,5% (12/51) ($p < 0,001$). Andmed fistulite kohta saadi PCDAI skooridest. 22 patsiendist, kellel olid ravi alguses fistulid, paranesid need 8- ja 12-nädalase annustamisintervalliga säilitusravi ühendatud rühmades 10, 30 ja 54 nädalaga täielikult vastavalt 63,6%-l (14/22), 59,1%-l (13/22) ja 68,2%-l (15/22).

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

Haavandiline koliit lastel (6- kuni 17-aastased)

Infliksimabi efektiivsust ja ohutust hinnati multitsentrilises, randomiseeritud, avatud, paralleelrühmaga kliinilises uuringus (C0168T72) 60 lapsel vanuses 6 kuni 17 eluaastat (mediaanvanus 14,5 aastat), kellel oli mõõdukas kuni raske aktiivne haavandiline koliit (Mayo skoor 6 kuni 12; endoskoopia alamskoor ≥ 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 ravimpreparaati ja nad jäid ohutusalasale jälgimisele. 8. nädalal randomiseeriti 45 patsienti, kes said 5 mg/kg infliksimabi iga 8 või 12 nädala järel säilitusravina.

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

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

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

Muud näidustused lastel

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Ühekordses annuses 3, 5 või 10 mg/kg oli keskmine C_{max} vastavalt 77, 118 ja 277 $\mu\text{g/ml}$. 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 infliksimabi manustamist annuses 5 mg/kg iga 8 nädala järel oli pediaatriliste patsientide (vanuses 6 aastat kuni 17 aastat) eeldatav tasakaaluseisundi ekspositsioon infliksimabile (kõveraalne kontsentratsiooni-aja kõver tasakaaluseisundis, AUC_{ss}) ligikaudu 20% madalam kui täiskasvanute eeldatav ravimpreparaadi tasakaaluseisundi ekspositsiooni mediaan. 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 arengutoksilisuse 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 korduvtoksilisuse 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 tundub kasvajate initsiaatorite ja/või promootorite mõjul ei suurene.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Polüsorbaat 80
Naatriumdiveinikfosfaatmonohüdraat
Dinaatriumfosfaatdihüdraat

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Enne manustamiskõlblikuks muutmist:

5 aastat temperatuuril 2°C...8°C.

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

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist:

Lahjendatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 60 päeva jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ning lisaks sellele pärast külmpapist väljavõtmist 24 tunni jooksul temperatuuril on 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 muutmise/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmpapis (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.

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

1. Vajalik annuse suurus ja vajaminevate Remsima viaalide hulk tuleb välja arvutada. Iga Remsima viaal sisaldab 100 mg infliksimabi. Kasutamiskõlblikuks muutmise käigus võib lahuses moodustuda vaht. Valmistatud lahusel tuleb lasta 5 minutit seista. Lahus peab olema värvitu või helekollakas ja opalestseeruv. Kuna infliksimab on valk, võivad lahuses moodustuda mõned väikesed läbipaistvad osakesed. Lahust ei tohi kasutada, kui on märgata hägustumist, värvuse muutumist või võõrkehi.
2. Iga Remsima viaali sisu tuleb aseptilistes tingimustes lahustada 10 ml süstevees, kasutades selleks 21 G (0,8 mm) või peenema nõelaga süstalt. Viaali kaitse tuleb eemaldada ja kork 70%-lise alkoholiga niisutatud lapiga puhtaks pühkida. Nõel tuleb suruda läbi viaali kummist punnkorgi keskosa ja süstevee juga vastu viaali klaasseina juhtida. Lahust tuleb viaali õrnalt keerutades liigutada, et pulber lahustuks. Pikaajalist ja jõulist raputamist tuleb vältida. VIAALI EI TOHI LOKSUTADA! Kasutamiskõlblikuks muutmise käigus võib lahuses moodustuda vaht. Valmistatud lahusel tuleb lasta 5 minutit seista. Lahus peab olema värvitu või helekollakas ja opalestseeruv. Kuna infliksimab on valk, võivad lahuses moodustuda mõned väikesed läbipaistvad osakesed. Lahust ei tohi kasutada, kui on märgata hägustumist, värvuse muutumist või võõrkehi.
3. Kogu kasutamiseks valmistatud Remsima-lahus tuleb lahjendada 250 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusesse. Ärge lahjendage manustamiskõlblikuks muudetud Remsima-lahust ühegi teise lahusega. Lahjendamiseks tuleb esmalt eemaldada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi sisaldavast 250 ml-st klaaspudelist või infusioonikotist Remsima-lahusega võrdne maht naatriumkloriidi lahust. Vajalik kogus valmistatud Remsima-lahust tuleb aeglaselt 250 ml infusioonipudelis või –kotti lisada ning ettevaatlikult segada. 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 Remsima ettevalmistamisel.
4. Lahus tuleb infundeerida perioodi jooksul, mis ei tohi olla lühem soovituslikust infusiooniajast (vt lõik 4.2). Preparaadi manustamiseks tohib kasutada ainult steriilset, mittepürogeenset, madala valgusiduvusega filtrit (poori suurus 1,2 mikromeetrit 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...8°C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes (vt lõik 6.3 eespool). Järele jäänud infusioonilahust ei tohi säilitada järgmiseks kasutamiskorraks.
5. Enne ravimi manustamist tuleb Remsima't visuaalselt kontrollida, et ei esineks tahkeid osakesi ja värvuse muutusi. Lahust ei tohi kasutada kui on märgata hägustumist, värvuse muutumist või muid võõrkehi.
6. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/853/001
EU/1/13/853/002
EU/1/13/853/003
EU/1/13/853/004
EU/1/13/853/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.09.2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21.06.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Remsima 120 mg süstelahus süstlis
Remsima 120 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Remsima 120 mg süstelahus süstlis

Üks 1 ml üheannuseline süstel sisaldab 120 mg infliksimabi*.

Remsima 120 mg süstelahus pen-süstlis

Üks 1 ml üheannuseline pen-süstel sisaldab 120 mg infliksimabi*.

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

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

45 mg sorbitooli 1 ml kohta

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).
Selge kuni läbipaistmatu, värvitu kuni helepruun lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

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

- täiskasvanud patsientidel, kui ravivastus haigust modifitseerivate ravimitega (HMR), sh metotreksaadiga on ebapiisav;
- eelnevalt metotreksaadi või teiste HMR-idega ravimata raske, ägeda ja progresseeruva haigusega täiskasvanud patsientidel.

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

Crohni tõbi

Remsima on näidustatud:

- mõõduka kuni raske Crohni tõve aktiivse vormi raviks täiskasvanud patsientidel, kui vaatamata täielikule ja küllaldasele kortikosteroid- ja/või immunosupressiivsele ravile puudub ravivastus; või juhul, kui nende suhtes esineb talumatus või vastunäidustused.
- Fistulitega Crohni tõve aktiivse vormi raviks täiskasvanud patsientidel, kui vaatamata täielikule ja küllaldasele tavaravile (sh antibiootikumid, drenaaz ja immunosupressioon) puudub ravivastus.

Haavandiline koliit

Remsima on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavaravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile (6-MP) või asatiopriinile (AZA) on ebapiisav, või juhul, kui sellise ravi suhtes esineb talumatus või vastunäidustus.

Anküloseeriv spondüliit

Remsima on näidustatud raske, aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavaravile on ebapiisav.

Psoriaatiline artriit

Remsima on näidustatud aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kui ravivastus eelnenud HMR-ravile on ebapiisav. Remsima't tuleks manustada:

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

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

Psoriaas

Remsima on näidustatud keskmise kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel muu süsteemse raviga, sh tsüklosporiini, metotreksaadi või psoraleen ja ultraviolet-A kiirgusega (PUVA), ei saavutatud ravivastust, ravi on vastunäidustatud või talumatu (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Remsima'ga tohib alustada ning teostada haiguste, milleks Remsima on näidustatud, diagnoosimise- ja ravikogemusega spetsialisti järelevalve all. Patsientidele, keda ravitakse Remsima'ga, peab andma pakendi infolehe ja patsiendi meeldetuletuskaardi. Kasutusjuhised on toodud pakendi infolehes.

Järgnevaid Remsima süsteid, nahaaluste süstete tehnika korrektse koolituse järgselt, võivad patsiendid teha ise, kui arsti arvates on see sobiv ja vastavalt vajadusele on võimalik meditsiiniline järelevalve. Hinnata tuleb patsiendi sobivust koduseks subkutaanseks kasutuseks. Patsiendil tuleb paluda teavitada tervishoiutöötajat enne järgmise annuse manustamist, kui tekivad allergilise reaktsiooni sümptomid. Tõsiste allergiliste reaktsioonide tekkimisel tuleb patsientidel kohe pöörduda arsti poole (vt lõik 4.4).

Ravi ajal Remsima'ga tuleb optimiseerida teiste ravimite kasutamist, sh kortikosteroidid ja immunosupresseeriv ravi.

Kontrollida tuleb ravimi etikette, veendumaks, et patsiendile manustatakse õige ravimvorm (intravenoosne või subkutaanne). Remsima subkutaanne ravimvorm ei ole mõeldud intravenoosseks manustamiseks, seda tohib manustada ainult subkutaanse süstena.

Annustamine

Täiskasvanud (≥ 18 aastat)

Reumatoidartriit

Subkutaanselt manustatavat ravi Remsima'ga tuleb alustada koos infliksimabi algannustega, mis võivad olla intravenoossed või subkutaansed. Subkutaanse algannuse kasutamisel tuleb Remsima't manustada 120 mg subkutaanse süstena, seejärel lisaks subkutaanse süstena 1, 2, 3, ja 4 nädalat pärast

esimest annust ja manustada edaspidi iga 2 nädala järel. Kui ravi alustamiseks manustatakse infliksimabi algannus intravenooselt, tuleb 2-nädalase vahega manustada infliksimabi 3 mg/kg kaks intravenooset annust. Esimest subkutaanselt manustatavat ravi Remsima'ga tuleb alustada säilitusravina 4 nädalat pärast teist intravenooset manustamist. Remsima subkutaanse ravimvormi soovitatav säilitusannus on 120 mg iga 2 nädala järel.

Remsima't tuleb manustada samaaegselt metotreksaadiga.

Olemasolevad andmed näitavad, et tavaliselt saavutatakse kliiniline ravivastus 12 ravinädala jooksul. Kui esimese 12 ravinädala jooksul ei ole terapeutilist efekti ilmnenud, tuleb nendel patsientidel ravi jätkamist hoolikalt kaaluda (vt lõik 5.1)

Crohni tõve mõõdukalt kuni ägedalt aktiivne vorm

Ravi subkutaanselt manustatava Remsima'ga tuleb alustada kui säilitusravi 4 nädalat pärast kahte 2-nädalase vahega manustatud infliksimabi 5 mg/kg intravenooset annust. Remsima subkutaanse ravimvormi soovitatav annus on 120 mg iga 2 nädala järel. Kui patsient ei reageeri ravile pärast 2 intravenooset infliksimabi annust, ravi infliksimabiga ei jätkata. Olemasolevad andmed ei toeta edasist ravi infliksimabiga, kui patsiendid ei ole alates esimesest infusioonist 6 nädala jooksul ravile reageerinud.

Crohni tõve fistulitega aktiivne vorm

Remsima 120 mg subkutaanse süstena 4 nädalat pärast kaht 2-nädalase vahega manustatud infliksimabi 5 mg/kg intravenooset annust. Remsima subkutaanse ravimvormi soovitatav annus on 120 mg iga 2 nädala järel. Ravi infliksimabiga ei jätkata, kui patsient ei ole pärast 6 annust ravile reageerinud (s.o. 2 intravenooset infusiooni ja 4 subkutaanset süsti).

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

Haavandiline koliit

Ravi subkutaanselt manustatava Remsima'ga tuleb alustada kui säilitusravi 4 nädalat pärast kahte 2-nädalase vahega manustatud infliksimabi 5 mg/kg intravenooset annust. Remsima subkutaanse ravimvormi soovitatav annus on 120 mg iga 2 nädala järel.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 14 ravinädala jooksul, s.o. 2 intravenooset infusiooni ja 4 subkutaanset süsti (vt lõik 5,1). Kui selle aja jooksul ei ole terapeutilist efekti ilmnenud, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Anküloseeriv spondüliit

Ravi subkutaanselt manustatava Remsima'ga tuleb alustada kui säilitusravi 4 nädalat pärast kahte 2-nädalase vahega manustatud infliksimabi 5 mg/kg intravenooset annust. Remsima subkutaanse ravimvormi soovitatav annus on 120 mg iga 2 nädala järel. Kui patsient ei reageeri ravile esimese 6 nädala jooksul (s.o. pärast 2 intravenooset infusiooni), raviinfliksimabiga ei jätkata.

Psoriaatiline artriit

Ravi subkutaanselt manustatavat Remsima'ga tuleb alustada kui säilitusravi 4 nädalat pärast kahte 2-nädalase vahega manustatud infliksimabi 5 mg/kg intravenooset annust. Remsima subkutaanse ravimvormi soovitatav annus on 120 mg iga 2 nädala järel.

Psoriaas

Ravi subkutaanselt manustatava Remsima'ga tuleb alustada kui säilitusravi 4 nädalat pärast kahte 2-nädalase vahega manustatud infliksimabi 5 mg/kg intravenooset annust. Remsima subkutaanse ravimvormi soovitatav annus on 120 mg iga 2 nädala järel. Kui patsient ei reageeri ravile 14 nädala jooksul (s.o. 2 intravenooset infusiooni ja 5 subkutaanset süsti), ravi infliksimabiga ei jätkata.

Crohni tõve ja reumatoidartriidi kordusravi

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

Haavandilise koliidi kordusravi

Lähtuvalt intravenoosse infliksimabi kasutamise kogemustest, kordusravi ohutus ja efektiivsus teisiti kui 8-nädalaste intervallidega ei ole tõestatud (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Anküloseeriva spondüliidi kordusravi

Lähtuvalt intravenoosse infliksimabi kasutamise kogemustest, kordusravi ohutus ja efektiivsus teisiti kui 6- kuni 8-nädalaste intervallidega ei ole tõestatud (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Psoriaatilise artriidi kordusravi

Lähtuvalt intravenoosse infliksimabi kasutamise kogemustest, 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 intravenoosse infliksimabi annusega 20 nädalat kestnud pausi järel näitavad, et ravimi tõhusus on vähenenud ning kerge ja keskmise raskusega infusioonireaktsioonide esinemissagedus on ravimi manustamise põhirežiimiga võrreldes suurenenud (vt lõik 5.1).

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

Kordusravi erinevatel näidustustel

Säilitusravi katkestamise ning ravi taasalustamise vajaduse korral ei ole soovitatav intravenoosse infliksimabi reinduktsiooni režiimi kasutada (vt lõik 4.8). Selles olukorras tuleb infliksimabi kasutamist taasalustada üheainsa intravenoosse infliksimabi annusega, mille järel manustatakse eespool kirjeldatud subkutaanse infliksimabi soovitatavaid säilitusannuseid, mida antakse 4 nädalat pärast infliksimabi viimast intravenoosset annust.

Üleminek Remsima subkutaanselt ravimvormilt ja ravimvormile vastavalt näidustustele

Infliksimabi intravenooselt säilitusravilt subkutaansele ravile üleminekul võib subkutaanset ravimvormi manustada 8 nädalat pärast viimaseid infliksimabi intravenoosseid infusioone.

Puudub piisav teave nende patsientide üleviimise kohta subkutaansele ravimvormile, kes said intravenoosseid infliksimabi infusioone suuremas annuses kui 3 mg/kg reumatoidartriidi või 5 mg/kg Crohni tõve korral iga 8 nädala järel.

Teave Remsima subkutaanselt ravimvormilt intravenoossele ravimvormile ülemineku kohta puudub.

Vahelejäänud annus

Kui patsientidel jääb Remsima subkutaanse ravimvormi süste vahele, tuleb vahelejäänud süste teha kohe, kui vahelejäänud annusest on möödas kuni 7 päeva, ja seejärel jätkata algset annustamist. Kui annus hilineb 8 päeva või rohkem, tuleb patsiendil jätta annus vahele ning oodata järgmise ettenähtud annuseni ning seejärel jätkata algset annustamist.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole spetsiifilisi uuringuid infliksimabiga läbi viidud. Infliksimabi intravenoosete ravimvormide kliinilistes uuringutes ei täheldatud suuri vanusega seotud erinevusi kliirensi ja jaotusruumala osas (sama eeldatakse ka subkutaanse ravimvormi korral). Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Lisainformatsiooni infliksimabi kasutamise ohutuse kohta eakatel patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Neeru- ja/või maksakahjustus

Infliksimabi ei ole selles patsientide populatsioonis uuritud. Annustamissoovitusi ei saa anda (vt lõik 5.2).

Lapsed

Remsima subkutaanse ravi ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ei ole uuritud. Andmed puuduvad. Seega on Remsima't soovitatav subkutaanselt kasutada ainult täiskasvanutel.

Manustamisviis

Remsima 120 mg süstelahus süstlis või pen-süstlis on mõeldud ainult subkutaanseks manustamiseks. Kasutusjuhised on toodud pakendi infolehes. Kahe algse intravenoosse infusiooni korral seoses infusiooniga tekkida võivate reaktsioonide riski vähendamiseks võib patsiente eelnevalt ravida antihistamiinikumide, hüdrokortisooni ja/või paratsetamooliga ning infusioonikiirust võib vähendada, eriti kui patsientidel on varem esinenud infusioonireaktsioone (vt lõik 4.4). Arst peab tagama esimese subkutaanse süste manustamise järgselt patsientidele korrektse järelkontrolli süsteemsete süstereaktsioonide ja lokaalsete süstekoha reaktsioonide suhtes.

4.3 Vastunäidustused

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

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

Mõõdukas 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.

Süsteemsed süstereaktsioonid / lokaalsed süstekoha reaktsioonid / ülitundlikkus

Infliksimabi kasutamisel võib tekkida süsteemne süstereaktsioon, anafülaktiline šokk ja hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioon (vt lõik 4.8).

Äge reaktsioon, kaasa arvatud anafülaktiline reaktsioon, ilmneb mõne sekundi või mõne tunni jooksul alates infliksimabi manustamise algusest. Ägeda reaktsiooni tekkimisel tuleb kohe pöörduda meditsiinilise abi poole. Seetõttu peavad esmased intravenoossed manustamised toimuma kohas, kus on tagatud esmaabivahendite (nagu adrenaliin, antihistamiinid, kortikosteroidid ja kunstlik ventilatsioon) kohene olemasolu. Patsientidele võib kergete ja mööduvate reaktsioonide vältimiseks ennetavalt manustada näiteks antihistamiinikume, hüdrokortisooni ja/või paratsetamooli.

Lokaalsed süstekoha reaktsioonid, mis on eelkõige kerged kuni mõõdukad, hõlmavad järgmisi infliksimabi subkutaanse raviga seoses teavitatud reaktsioone, mis piirduvad süstepiirkonnaga: erüteem, valu, sügelus, turse, induratsioon, verevalum, hematoom, ödeem, külmatunne, paresteesia, veritsus, ärritus, lööve, haavand, urtikaaria, villid süstekohal ja kooriku teke. Enamik neist reaktsioonidest tekivad kohe või 24 tunni jooksul subkutaansetest süstest. Enamik neist reaktsioonidest laheneb spontaanselt ilma ravita.

Kui ravimit manustada intravenoosse infusioonina, võivad tekkida infliksimabivastased antikehad, mis on seotud infusioonireaktsioonide sagenemisega. Raske allergiline reaktsioon moodustas väikese osa infusioonireaktsioonidest. Täheldatud on ka seost infliksimabivastaste antikehade tekke ja ravivastuse kestuse vähenemise vahel infliksimabi intravenoosel manustamisel. Samaaegne immunomodulaatorite manustamine vähendas infliksimabivastaste antikehade teket ja vähendas infusioonireaktsioonide sagedust, kui infliksimabi manustati intravenooselt. Samaaegse immunomoduleeriva ravi toime oli parem episoodilist ravi saavatel patsientidel, kui säilitusravi patsientidel. Patsientidel, kes katkestavad immunosuppressantide võtmise enne ravi infliksimabiga või ravi ajal, on nende antikehade tekke tõenäosus suurem. Seerumis ei ole infliksimabi antikehad alati määratavad. Tõsiste reaktsioonide ilmnemisel tuleb rakendada sümptomaatilist ravi ja sellisel juhul ei tohi infliksimabi edaspidi manustada (vt lõik 4.8).

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

Infektsioonid

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

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

Tuumornekroosifaktor alfa (TNF_{α}) toimib põletiku vahendajana ja moduleerib rakulist immuunvastust. Uuringud näitavad, et TNF_{α} on vajalik rakusisestest infektsioonidest vabanemiseks. Kliiniline kogemus näitab, et mõnedel infliksimabi 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.

Infliksimabiga ravitud patsientidel on täheldatud tuberkuloosi, bakteriaalseid infektsioone, sh sepsist ning pneumooniat, invasiivseid seen-, viirus- ning teisi oportunistlikke infektsioone. Mõned nendest infektsioonidest on lõppenud surmaga; kõige sagedamini teatatud oportunistlike infektsioonide hulka suremusmääraga > 5% kuuluvad pneumotsüstoos, kandidiaas, listerioos ja aspergilloos.

Patsiente, kellel tekib infliksimabiga ravi ajal uus infektsioon, peab hoolikalt jälgima ja nad peavad läbima täieliku diagnostilise hindamise. Kui patsiendil tekib uus tõsine infektsioon või sepsis, tuleb

infliksimabi manustamine katkestada ja alustada sobivat antimikroobset või seentevastast ravi, kuni infektsioon on saadud kontrolli alla.

Tuberkuloos

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

Enne infliksimabiga ravi alustamist peab kõiki patsiente uurima nii aktiivse kui mitte-aktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes. Tuleb võtta üksikasjalik anamnees, mis peab sisaldama kirjeldust patsiendi tuberkuloosi kulust või varasematest võimalikest tuberkuloosikontaktidest ja eelnevast ja/või hetkel toimuvast immunosupresseerivast ravist. Kõikidele patsientidele tuleb teha vastavad sõeltestid (nt tuberkuliini nahatest, rindkere röntgen ja/või gammainterferooni vabanemise test) (süüa 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 infliksimabiga ravi alustada (vt lõik 4.3).

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

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

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

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

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

Infliksimabi ravil olevaid kõiki 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 infliksimabiga ravitavatel patsientidel tekib tõsine süsteemne haigus, tuleb kahtlustada invasiivse seeninfektsiooni, näiteks aspergilloos, kandidiaas, pneumotsüstoos, histoplasmoos, koktsidiodomükoos või blastomükoos ning nende patsientide uurimisel tuleb varakult konsulteerida arstiga, kellel on teadmisi invasiivsete seeninfektsioonide diagnoosimisest ja ravist.

Invasiivsed seeninfektsioonid võivad esineda organismis pigem levinud, mitte lokaalse haigusena, ja mõnedel aktiivse infektsiooniga patsientidel võivad antigeeni ja antikeha testid olla negatiivsed. Diagnostilise uuringu käigus tuleb kaaluda sobiva empiirilise seeninfektsiooni ravi võimalust ning arvestada nii tõsise seeninfektsiooni kui ka seeninfektsiooni ravi riske.

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

Crohni tõve fistulitega vorm

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

B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsioon

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

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

Hepatobiliaarsed kõrvaltoimed

Infliksimabi turuletulekujärgselt 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 infliksimabiga ravi katkestada ning uurida põhjalikult kõrvalkalde tekke põhjusti.

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 etanertsepti monoterapiaga ei täheldatud. Etanertsepti ja anakinra kombinatsioonraviga esinenud kõrvaltoimete olemus viitab võimalusele, et samasugune toksilisus võib ilmned ka anakinra ja teiste TNF α inhibiitorite kombineerimisel. Seetõttu ei ole infliksimabi ja anakinra kombineerimine soovitatav.

TNF-alfa inhibiitori ja abatsepti samaaegne manustamine

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

Samaaegne manustamine koos teiste bioloogiliste preparaatidega

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

Bioloogiliste HMR-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 patsientidele soovitatav teha enne Remsima'ga ravi alustamist kõik plaanipärased vaksineerimised kehtiva vaksineerimiskava kohaselt. 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], infliksimab 3 mg/kg [n = 27] või infliksimab 6 mg/kg [n = 46]) võrreldaval osakaalul patsientidest polüvalentse pneumokokkvaktsiini tiitrite efektiivne kahekordne tõus, mis näitab, et infliksimab ei mõjuta T-rakkudest sõltumatut rakulist immuunvastust. Kirjanduses avaldatud uuringuandmed erinevatel näidustustel kasutamise kohta (nt reumatoidartriit, psoriaas, Crohni tõbi) viitavad aga, et mitte-elusvaktsiinide manustamine TNF-vastaste ravimite (sh infliksimab) kasutamise ajal võib põhjustada madalamat immuunvastust võrreldes patsientidega, kes TNF-vastast ravi ei saa.

Elusad vaktsiinid/terapeutilised nakkusetekitajad

Andmeid on piiratud elus vaktsiiniga vaksineerimise reaktsiooni või elus vaktsiinidega sekundaarselt ülekantud infektsioonide kohta anti-TNF ravi saavatel patsientidel. Elusvaktsiinide kasutamine võib põhjustada kliinilisi infektsioone, sh levivaid infektsioone. Elusvaktsiinide manustamine infliksimabi 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 elusvaktsiinide 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 nakkusetekitajad

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

Autoimmuunsusprotsessid

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

Neuroloogilised kõrvaltoimed

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

Pahaloomulised ja lümfoproliferatiivsed haigused

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

Eksperimentaalses kliinilises uuringus täheldati infliksimabi kasutamisel keskmise raskusega või raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel pahaloomuliste kasvajate sagedasemat esinemist infliksimabravi saanud patsientidel võrreldes kontrollpatsientidega. Kõik uuritud patsiendid olid kroonilised suitsetajad. Ettevaatusega tuleb ravi määrata patsientidele, kellel esineb kroonilise suitsetamise tõttu suurem pahaloomuliste 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 pahaloomuline kasvaja või kui kaalutakse jätkuravi patsientidel, kellel on väljakujunenud pahaloomuline kasvaja.

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

Kuigi subkutaanne manustamine ei ole näidustatud alla 18-aastastel lastel, tuleb siiski meeles pidada, et TNF-i blokeerivate ravimitega, sh infliksimabiga (ravi alustamine \leq 18-aastastel) ravitud laste, noorukite ja noorte täiskasvanute (kuni 22-aastased) hulgas on turuletulekujärgselt teatatud pahaloomulistest kasvajatest, milledest mõned on lõppenud surmaga. Ligikaudu pooled neist olid lümfoomid. Teistel juhtudel oli tegu erinevate pahaloomuliste kasvajatega ja sealhulgas harva esinevad immuunsupressiooniga seotud pahaloomulised kasvajakasvaja. Ei saa välistada pahaloomuliste kasvajate tekkimise riski TNF-i blokaatoritega ravitud patsientidel.

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

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

Rootsi riiklikust tervishoiuregistrist saadud andmete põhjal tehtud populatsiooni retrospektiivse kohortuuringu käigus täheldati emakakaelavähi esinemise suurenemist reumatoidartriidiga naistel, kes said infliksimabi, võrreldes üldpopulatsiooniga või naistega, kes ei olnud bioloogilist ravi saanud; arvestusse kuulusid ka üle 60-aastased. Infliksimabi 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 ravi infliksimabiga mõjutaks düsplaasia või käärsoole vähi tekkeriski.

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

Südamepuudulikkus

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

Hematoloogilised reaktsioonid

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

Muud hoiatused

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

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

Erirühmad

Eakad

Tõsiste infektsioonide esinemissagedus infliksimabiga 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).

Naatriumi ja sorbitooli sisaldus

Remsima sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba” ja 45 mg sorbitooli ühes ml (igas 120 mg annuses).

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. Seerumis infliksimabi ja infliksimabivastaste antikehade seerumi määramiseks kasutatud analüüsi meetodite piiratuse tõttu on tulemused siiski ebaselged.

Kortikosteroidid nähtavasti infliksimabi farmakokineetikat kliiniliselt oluliselt ei mõjuta.

Infliksimabi kombineerimine teiste bioloogiliste preparaatidega (sh anakinra ja abataseptiga), mida kasutatakse samade seisundite ravimiseks kui infliksimabi, ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Soovitatav on elus vaktsiine samaaegselt infliksimabiga 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).

Soovitatav on terapeutilisi nakkusetekitajaid samaaegselt infliksimabiga mitte manustada (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

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

Rasedus

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

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

Remsima'l võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Infliksimabi kasutamise ajal võib esineda pearinglust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ülemiste hingamisteede infektsioon oli kõige sagedasem kõrvaltoime, mida täheldati infliksimabi kliinilistes uuringutes ja mis esines 25,3%-l infliksimabi saanud patsientidest, võrreldes 16,5%-ga kontrollrühma patsientidest. Kõige tõsisemad TNF-blokaatorite kasutamisega seotud kõrvaltoimed, millest on teatatud infliksimabi kasutamisel, on muuhulgas järgmised: B-hepatiidi 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, Merkli raku kartsinoom, melanoom, sarkoidoos/sarkoiditaoline reaktsioon, soole või perianaalne abstsess (Crohni tõve puhul) ja tõsised infusioonireaktsioonid (vt lõik 4.4).

Remsima subkutaanse ravimvormi ohutusprofiil aktiivse reumatoidartriidiga patsientidel (hinnati vastavalt 168 patsiendil subkutaanse infliksimabi rühmas ja 175 patsiendil intravenoosse infliksimabi rühmas), aktiivse Crohni tõvega patsientidel (hinnati vastavalt 59 patsiendil subkutaanse infliksimabi rühmas ja 38 patsiendil intravenoosse infliksimabi rühmas) ja aktiivse haavandilise koliidiga patsientidel (hinnati vastavalt 38 patsiendil subkutaanse infliksimabi rühmas ja 40 patsiendil intravenoosse infliksimabi rühmas) oli üldiselt sarnane intravenoosse ravimvormi ohutusprofiiliga.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

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

Tabel 1

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgelt esinenud intravenoosse infliksimabi kõrvaltoimed

<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
Väga sage:	Viirusinfektsioon (nt gripp, herpesviiruse infektsioon).
Sage:	Bakteriaalsed infektsioonid (nt sepsis, tselluliit, abstsess).
Aeg-ajalt:	Tuberkuloos, seeninfektsioonid (nt kandidiaas, onühhomükoos).
Harv:	Meningiit, oportunistlikud infektsioonid (nagu invasiivsed seeninfektsioonid [pneumotsüstoos, histoplasmoos, aspergilloos, koktsidoidmükoos, krüptokokkoos, blastomükoos], bakteriaalsed infektsioonid [atüüpiline mükobakteriaalne listerioos, salmonelloos] ja viirusinfektsioonid [tsütomegaloviirus]), parasiitinfektsioonid, B-hepatiidi viiruse reaktiivatsioon.
Teadmata:	vaktsiiniga seotud läbimurdeinfektsioon (pärast üsasisest kokkupuudet infliksimabiga).*
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</i>	
Harv:	Lümfoom, mitte-Hodgkini tüüpi lümfoom, Hodgkini tõbi, leukeemia, melanoom, emakakaelavähk.
Teadmata:	Hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (peamiselt noorukitel ja noortel täisealistel meestel, kellel on Crohni tõbi ja haavandiline koliit), Merkeli raku kartsinoom, Kaposi sarkoom.
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Sage:	Neutropeenia, leukopeenia, aneemia, lümfadenopaatia.
Aeg-ajalt:	Trombotsütopeenia, lümfopeenia, lümfotsütoos.
Harv:	Agranulotsütoos (sh üsasiselt infliksimabiga kokku puutunud imikud), trombootiline trombotsütopeeniline purpura, pantsütopeenia, hemolüütiline aneemia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur.
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Sage:	Allergiline respiratoorne sümptom.
Aeg-ajalt:	Anafülaktiline reaktsioon, luupusetaoline sündroom, seerumtõbi või seerumtõvele sarnanev reaktsioon.
Harv:	Anafülaktiline šokk, vaskuliit, sarkoidile sarnanev reaktsioon.
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Aeg-ajalt:	Düslipideemia.
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Sage:	Depressioon, unetus.
Aeg-ajalt:	Amneesia, ärrituvus, segasusseisund, unisus, närvilisus.
Harv:	Apaatia.
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Väga sage:	Peavalu.
Sage:	Pearinglus, peapööritus, hüpesteesia, paresteesia.
Aeg-ajalt:	Krambihood, neuropaatia.
Harv:	Pöörduv müeliit, kesknärvisüsteemi demüeliniseerivad häired (<i>sclerosis multiplex</i> 'i sarnane haigus ja optiline neuuriit), perifeersed demüeliniseerivad häired (nagu Guillain-Barré sündroom, krooniline inflammatoorne demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia).
Teadmata:	Tserebrovaskulaarne sündmus lähedases ajalises seoses infusiooniga.
<i>Silma kahjustused</i>	
Sage:	Konjunktiviit.
Aeg-ajalt:	Keratiit, periorbitaalne turse, odraiva.
Harv:	Endoftalmiit.
Teadmata:	Lühiajaline nägemise kaotus, mis tekib infusiooni ajal või 2 tunni jooksul pärast seda.

<i>Südamehäired</i>	
Sage:	Tahhükardia, palpitatsioon.
Aeg-ajalt:	Südamepuudulikkus (teke või ägenemine), arütmia, sünkoop, bradükardia.
Harv:	Tsüanoos, perikardiaalne efusioon.
Teadmata:	Müokardi isheemia/müokardi infarkt.
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Sage:	Hüpotensioon, hüpertensioon, ekhümoos, kuumahood, nahaõhetus.
Aeg-ajalt:	Perifeerne isheemia, tromboflebiit, hematoom.
Harv:	Vereringe häired, petehhiad, vasospasm.
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Väga sage:	Ülemiste hingamisteede infektsioon, sinusiit.
Sage:	Alumiste hingamisteede infektsioon (nt bronhiit, pneumoonia), düspnoe, epistaksis.
Aeg-ajalt:	Kopsuturse, bronhospasm, pleuriit, pleura efusioon.
Harv:	Interstitsiaalne kopsuhaigus (sh kiirelt progresseeruv haigus, kopsufibroos ja pneumoniit).
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage:	Kõhuvalu, iiveldus.
Sage:	Gastrointestinaalne verejooks, kõhulahtisus, düspepsia, gastroösofageaalne refluks, kõhukinnisus.
Aeg-ajalt:	Intestinaalne perforatsioon, intestinaalne stenoos, divertikuliit, pankreatiit, keiliit.
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Sage:	Maksafunktsiooni häired, transaminaaside taseme tõus.
Aeg-ajalt:	Hepatiit, maksarakkude kahjustus, sapipõie põletik.
Harv:	Autoimmuunne hepatiit, kollatõbi.
Teadmata:	Maksapuudulikkus.
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Sage:	Psoriaasi teke või halvenemine, sealhulgas mädavilliline psoriaas (peamiselt pihud ja tallad), urtikaaria, lööve, sügelus, hüperhidroos, nahakuivus, fungaaldermatiit, 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.
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
Sage:	Artralgia, müalgia, seljavalu.
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Sage:	Kuseteede infektsioon.
Aeg-ajalt:	Püelonefriit.
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
Aeg-ajalt:	Vaginiit.
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Väga sage:	Infusioonireaktsioon, valu.
Sage:	Valu rinnus, väsimus, palavik, süstekoha reaktsioon, külmavärinad, turse.
Aeg-ajalt:	Paranemise aeglustumine.
Harv:	Granulomatoosne kahjustus.
<i>Uuringud</i>	
Aeg-ajalt:	Autoantikehade esinemine.
Harv:	Normist erinev komplemendi faktor.

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süsteemsed süstereaktsioonid ja süsteipiirkonna lokaalsed reaktsioonid täiskasvanud patsientidel, kellele manustati Remsima subkutaanset ravimvormi

Remsima subkutaanse ravimvormi ohutusprofiili kombinatsioonis metotreksaadiga hinnati I/III faasi paralleelrühmaga uuringus aktiivse reumtoidartriidiga patsientidel. Ohutuspopulatsioon hõlmas 168 patsienti Remsima subkutaanses rühmas ja 175 patsienti Remsima intravenooses rühmas. Täiendavat teavet uuringu kohta vt lõik 5.1.

Süsteemsete süstereaktsioonide (nt lööve, sügelus, punetus ja ödeem) esinemissagedus oli 1,2 patsienti 100 patsiendiaasta kohta Remsima subkutaanses rühmas (alates 6. nädalast) ja 2,1 patsienti 100 patsiendiaasta kohta Remsima intravenooses rühmas patsientidel, kes läksid üle Remsima subkutaansele ravimvormile (alates 30. nädalast). Kõik süsteemsed süstereaktsioonid olid kerge kuni mõõduka raskusega.

Lokaalsete süstekoha reaktsioonide (nt süstekoha erüteem, valu, sügelus ja turse) esinemissagedus oli 17,6 patsienti 100 patsiendiaasta kohta Remsima subkutaanses rühmas (alates 6. nädalast) ja 21,4 patsienti 100 patsiendiaasta kohta nendel, kes läksid üle Remsima subkutaansele manustamisele (alates 30. nädalast). Enamik nendest reaktsioonidest olid kerge kuni mõõduka raskusega ning lahenesid spontaanselt päeva jooksul ravita.

Crohni tõve aktiivse vormiga ja aktiivse haavandilise koliidiga patsientidega läbi viidud I faasi uuringus koosnes ohutuspopulatsioon 97-st patsiendist, kes kuulusid subkutaanse Remsima rühma (59 patsienti Crohni tõve aktiivse vormiga ja 38 patsienti aktiivse haavandilise koliidiga) ja 78-st patsiendist, kes kuulusid intravenoosse Remsima rühma (38 patsienti Crohni tõve aktiivse vormiga ja 40 patsienti aktiivse haavandilise koliidiga) uuringu 1. ja 2. osas. Uuringu üksikasjad vt lõik 5.1.

Süsteemsete reaktsioonide (nt iiveldus ja peapööritus) esinemissagedus süstile oli 2,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta subkutaanse Remsima rühmas (6. nädalal) ja süsteemsetest reaktsioonidest ei teatatud intravenoosse Remsima rühmas patsientidel, kes viidi üle Remsima subkutaansele manustamisele (30. nädalal).

Paiksete süstekoha reaktsioonide (nt süstekoha erüteem, valu, kihelus, verevalum) esinemissagedus oli 23,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta subkutaanse Remsima rühmas (6. nädalal) ja 7,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta intravenoosse Remsima rühma patsientidel, kes viidi üle Remsima subkutaansele manustamisele (30. nädalal). Kõik reaktsioonid olid kerged kuni mõõdukad ja enamused lahenesid spontaanselt mõne päeva jooksul ilma ravita.

Ravimi turustamisperioodi kogemuste põhjal on infliksimabi manustamisega seostatud anafülaksia sarnaste reaktsioonide, sh larüngaalse/farüngaalse turse ja ägeda bronhospasmi ning krampide teket (vt lõik 4.4). On teatatud lühiajalisest nägemise kaotusest, mis tekib infliksimabi intravenoosse 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.

Hilist tüüpi ülitundlikkus

Kliinilistes uuringutes on hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioone esinenud aeg-ajalt ning need on juhtunud alla 1-aastase infliksimabivaba intervalli järgselt. Intravenoosse infliksimabiga tehtud 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 hilst tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide tekke kohta enam kui 1-aastase infliksimabivaba intervalli järgselt on piiratud, kuid olemasolevate andmete alusel suureneb risk hilst tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks infliksimabivaba intervalli pikenedes (vt lõik 4.4).

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

Immunogeensus

Intravenoosne ravimvorm

Infliksimabivastaste antikehadega patsientidel oli infusioonireaktsioonide teke ligikaudu 2...3 korda tõenäolisem. Samaaegne immunosuppressantide kasutamine vähendas infusioonireaktsioonide sagedust.

Kliinilistes uuringutes nii ühe- kui mitmekordsete infliksimabi annustega vahemikus 1...20 mg/kg, määrati infliksimabivastased antikehad 14%-l immunosupressiivset ravi saaval patsiendil, ja 24%-l patsiendil, kes ei saanud immunosupressiivset ravi. Soovitavat kordusravi koos metotreksaadiga saavatel reumatoidartriidi patsientidel tekkisid infliksimabivastased antikehad 8%-l patsientidest. Psoriaatilise artriidi patsientidel, kellele manustati annusena 5 mg/kg koos ja ilma metotreksaadita, 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: „Süsteemsed süstereaktsioonid / lokaalsed süstekoha reaktsioonid / ülitundlikkus”).

Kuna immunogeensusu analüüsid on analüüsispetsiifilised, võib käesolevas lõigus teatatud infliksimabi-vastaste antikehade esinemissageduse võrdlemine teistes uuringutes leitud antikehade esinemissagedusega olla eksitav.

Subkutaanne ravimvorm

Säilitusravi saavatel reumatoidartriidiga patsientidel oli infliksimabivastaste antikehade esinemissagedus infliksimabi subkutaanse manustamise järgselt suurem kui intravenoosse infliksimabi puhul ning infliksimabivastastel antikehadel ei olnud olulist mõju ravi efektiivsusele (määrati haiguse aktiivsuse skooriga 28 liigeses [DAS28] ja Ameerika Reumatoloogiakolledži kriteeriumite 20 [ACR20] järgi) ega ohutusprofiilile.

Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel, kes saavad säilitusravi, ei olnud infliksimabi-vastaste antikehade esinemissagedus suurem patsientidel, kes said subkutaanset infliksimabi võrreldes nendega, kes said intravenooset infliksimabi ning infliksimabi-vastastel antikehadel ei olnud olulist mõju efektiivsusele (mõõdetud kliinilise ravivastuse ja kliinilise remissiooniga, vastavalt Crohni tõvega patsientide CDAI skoorile ja haavandilise koliidiga patsientide Mayo osalisele skoorile) ega ohutusprofiilile.

Infektsioonid

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

Kliinilistes uuringutes raviti infektsioone 36% infliksimabiga ravi saanud patsientidest, võrreldes 25% platseeborühma patsientidega.

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

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

Pahaloomulised kasvaja ja 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 pikaajalise kuni 5 aastat kestnud ohutusalase jälgimisperioodi jooksul, mis hõlmas 6234 patsiendiaastat (3210 patsienti), on teatatud 5 lümfoomi juhusist ning 38 mitte-lümfoomse pahaloomulise kasvaja esinemisest.

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

Keskmise raskusega või raske KOK-ga patsientidega (aktiivsed suitsetajad või varem olnud suitsetajad) läbi viidud eksperimentaalses kliinilises uuringus raviti 157 täiskasvanud patsienti reumatoidartriidi ja Crohni tõve korral kasutatavate infliksimabiga annustega. Üheksal nimetatud patsientidest tekkisid pahaloomulised kasvaja, ühel neist lümfoom. Jälgimisperioodi pikkuse mediaan oli 0,8 aastat (esinemissagedus 5,7% [95% CI 2,65...10,6%]. 77 kontrollisiku hulgas registreeriti üks pahaloomuline kasvaja (jälgimisperioodi pikkuse mediaan 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).

Infliksimabiga 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 infliksimabi CHF korral, esines infliksimabiga 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 kongestiivse südamepuudulikkusega patsienti (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon \leq 35%) kolme infliksimabi infusiooniga 5 mg/kg või 10 mg/kg või platseeboga 6 nädalat. 38 nädala jooksul surid infliksimabiga ravitud 101 patsiendist 9 (neist 2 ravitud annusega 5 mg/kg ja 7 annusega 10 mg/kg) ja platseeboga ravitud 49 patsiendist suri 1.

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

Hepatobiliaarsed kõrvaltoimed

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

Tabel 2
Suurenenud ALAT aktiivsusega patsientide hulk kliinilistes uuringutes intravenoosse infliksimabiga

Näidustus	Patsientide arv ³		Jälgimisperioodi mediaan (nädalad) ⁴		≥ 3 x ULN		≥ 5 x ULN	
	platseebo	Infliksimab	platseebo	Infliksimab	platseebo	Infliksimab	platseebo	Infliksimab
Reumatoidartriit 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%
Haavandiline koliit	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Anküloseeriv spondüliit	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Psoriaatiline artriit	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Naastuline psoriaas	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

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

Antinukleaarsed antikehad (ANA)/ kaheahelalise DNA (dsDNA) vastased antikehad

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

Teised erirühmad

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

Ühekordses intravenoosses annuses on infliksimabi manustatud kuni 20 mg/kg, mille toksilist toimet ei ilmnenud. Lisaks ei ole toksilist toimet ilmnenud korduvate Remsima subkutaansete annuste kuni 240 mg manustamisel. Remsima üleannustamisel ei ole spetsiifilist ravi. Üleannustamise korral tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ning tagada toetavad meetmed vajaduspõhiselt.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

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 vältis transgeensel hiirel inimese TNF α pideva ekspressiooni tulemusena tekitatud polüartriiti ja võimaldas erosiivsete liigeste paranemist, kui ravimit manustati 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 hemoglobiinitaseme võrreldes algväärtusega tõusnud. Perifeerse vere lümfotsüüdid ei näidanud märgatavat arvulist vähenemist ega *in vitro* mitogeensele ärritusele proliferatiivse vastuse nõrgenemist võrreldes ravimata patsientide rakkudega. Psoriaasiga patsientidel vähenes infliksimabiga ravi toimet marrasnahka põletik ja normaliseerus keratinotsüütide diferentseerumisprotsess psoriaatilistes naastudes. Psoriaatilise artriidi korral

vähendas lühiajaline ravi infliksimabiga T-rakkude arvu ning veresoonte hulka sünooviumis ja psoriaatilises nahas.

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit täiskasvanutel

Intravenoosne ravimvorm

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

Uuringu esmased tulemusnäitajad olid sümptomite vähenemine ACR kriteeriumite järgi (ATTRACT uuringus ACR20, ASPIRE uuringus ACR-N), struktuursete liigeskahjustuste preventsoon ja füüsilise funktsiooni paranemine. Haiguse tunnuste ja sümptomite vähenemine oli defineeritud järgnevalt: vähemalt 20% paranemine (ACR20) nii valulike kui turses liigete arvu ja järgnevast 5-st kriteeriumist kolmes: (1) hindaja üldine hinnang, (2) patsiendi üldine hinnang, (3) funktsiooni/vaegurluse mõõtmine, (4) valu analoogskaala (*visual analogue pain scale*, VAS) ja (5) erütrotsüütide sedimentatsiooni aste või C-reaktiivne valk. ACR-N kasutab samu kriteeriumeid kui ACR20, arvestades turses liigete arvu ja valulike liigete arvu madalaimat protsentuaalset paranemist ning ACR-vastuse ülejäänud 5 komponendi mediaani 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).

Platseebokontrolliga ATTRACT uuringus hinnati 30., 54. ja 102. nädalal ravivastust 428-l aktiivse reumatoidartriidiga patsiendil, kes ei allunud metotreksaadi ravile. Ligikaudu 50% patsientidest olid III staadiumi liigespuudulikkusega. Patsiendid said kas platseebot, infliksimabi 3 mg/kg või 10 mg/kg nädalatel 0, 2 ja 6 ja seejärel igal 4. või 8. 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 rühmades võrreldes patsientidega, keda oli ravitud ainult metotreksaadiga.

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

54. nädalal saadud tulemused püsisid 102 nädalat. Ravi katkestanute arvukuse tõttu ei ole võimalik määrata toime 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 1 x 8 näd	3 mg/kg 1 x 4 näd	10 mg/kg 1 x 8 näd	10 mg/kg 1 x 4 näd	
Patsiendid ACR20 vastusega/ hinnatud patsiendid (%) ^c	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Kogu skoor ^d (van der Heijde modifitseeritud Sharp skoor)						
Muutus algtasemest (keskmine ± SD ^e)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
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 ^e (hinnatud patsiendid)	87	86	85	87	81	339
Keskmine ± SD ^e	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

a kontroll = kõik patsiendid aktiivse RA-ga vaatamata metotreksaatravile stabiilsete annustega 6 kuud enne uuringusse lülitamist. Uuringu vältel raviti neid samade annustega. Stabiilsetes annustes suukaudsete kortikosteroidide (≤ 10 mg päevas) ja/või 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 rühma puhul vs. kontroll

d suuremad väärtused näitavad rohkem liigeskahjustusi.

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

ASPIRE uuringus hinnati 54. nädalal ravivastust 1004-l varasemalt metotreksaadiga ravimata, varase (haigus kestnud ≤ 3 aasta, keskmiselt 0,6 aastat) aktiivse reumatoidartriidiga patsiendil (turses ja valulike liigete hulga mediaan vastavalt 19 ja 31). Kõik patsiendid said metotreksaati (20 mg/nädalas optimeeritud 8. nädalaks) ja kas platseebot, 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 progresseerumise 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 ± SD ^a	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Totaalse van der Heijde modifitseeritud Sharp skoori muutus algtasemest				
Keskmine ± SD ^a	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediaan	0,43	0,00	0,00	0,00
HAQ paranemine algtasemega võrreldes ajavahemikus 30. kuni 54. nädalani ^c				
Keskmine ± SD ^d	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

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

b suuremad väärtused näitavad rohkem liigeskahjustusi.

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

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

Andmed annuse tiitrimise kohta reumatoidartriidi korral saadi uuringutest ATTRACT, ASPIRE ja START. START oli randomiseeritud, mitmekeskuseline, topeltpime, 3-rühmaga, paralleel-rühmaga ohutuse uuring. Ühes uuringurühmas (rühm 2, $n = 329$) oli ebapiisava 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%) vajas ainult ühte 1,5 mg/kg kohta annuse kohandamist.

Subkutaanne ravimvorm

Subkutaanse infliksimabi efektiivsust reumatoidartriidiga patsientidel hinnati randomiseeritud paralleelrühmadega I/III faasi uuringus, mis koosnes kahest osast: 1. osas leiti subkutaanse infliksimabi optimaalne annus ja 2. osas näidati topeltpimedas uuringus subkutaanse infliksimabi võrdvärsust võrreldes intravenoosse infliksimabi raviga.

Uuringu 2. osas said 357 patsiendist 2 Remsima 3 mg/kg intravenoosset annust nädalatel 0 ja 2, 167 patsient said randomiseeritud Remsima 120 mg subkutaanset annust nädalal 6 ja seejärel iga 2 nädala järel kuni nädalani 54. 176 patsienti randomiseeriti saama Remsima't 3 mg/kg intravenooselt nädalatel 6, 14 ja 22 ning seejärel viidi need patsiendid üle Remsima 120 mg subkutaansele ravimvormile nädalal 30, mida nad said iga 2 nädala järel kuni nädalani 54. Samaaegselt anti metotreksaati.

Uuringu peamiseks tulemusnäitajaks oli DAS28 (CRV) ravierinevuse muutus algväärtusest nädalal 22. Ravierinevuse hinnanguliseks väärtuseks oli 0,27, mis vastas kahepoolse 95% usaldusvahemiku [CI] alumisele piirväärtusele 0,02 (95% CI: 0,02, 0,52), mis oli suurem eelnevalt määratud mitteinferioorsusest piirist -0,6, mis näitas Remsima subkutaanse ravimvormi mitteinferioorsust Remsima intravenoosse ravimvormi suhtes.

Teiste efektiivsuse tulemusnäitajate analüüs näitas, et Remsima subkutaanse ravimvormi efektiivsusprofiil oli Remsima intravenoosse ravimvormiga võrreldes RA patsientidel üldiselt võrreldav seoses haiguse aktiivsusega, mida mõõdeti DAS28 (CRP ja ESR) ja ACR vastusega kuni nädalani 54. DAS28 (CRP) ja DAS28 (ESR) keskmine skoor vähenes algväärtusest järk-järgult igal ajapunktil kuni nädalani 54 igas ravirühmas (vt vastavalt tabelid 5 ja 6).

Tabel 5
Keskmesid (SD) tegelikud DAS28 väärtused (CRP and ESR)

Visiit	DAS28 (CRP)		DAS28 (ESR)	
	Remsima i.v.	Remsima s.c.	Remsima i.v.	Remsima s.c.
	3 mg/kg ^b (N=174)	120 mg (N=165)	3 mg/kg ^b (N=174)	120 mg (N=165)
Algväärtus	5,9 (0,8)	6,0 (0,8)	6,6 (0,8)	6,7 (0,8)
Nädal 6	4,1 (1,2)	4,0 (1,2)	4,8 (1,3)	4,6 (1,2)
Nädal 22	3,5 (1,2) ^a	3,3 (1,1) ^a	4,1 (1,3)	4,0 (1,1)
Nädal 54	2,9 (1,2) ^b	2,8 (1,1)	3,4 (1,3) ^b	3,4 (1,2)

a DAS28 (CRV) algväärtusest erinevuse keskmise muutuse kahepoolne 95% CI nädalal 22 ületas eelnevalt määratud mitteinferioorsuse piiri -0,6

b Remsima i.v. vahetati Remsima s.c. vastu nädalal 30

Tabel 6
Patsiendid, kes saavutasid kliinilise ravivastuse ACR kriteeriumite järgi

Visiit	ACR20		ACR50		ACR70	
	Remsima i.v.	Remsima s.c.	Remsima i.v.	Remsima s.c.	Remsima i.v.	Remsima s.c.
	3 mg/kg ^a (N=174)	120 mg (N=165)	3 mg/kg ^a (N=174)	120 mg (N=165)	3 mg/kg ^a (N=174)	120 mg (N=165)
Nädal 6	103 (59,2%)	107 (64,8%)	45 (25,9%)	47 (28,5%)	18 (10,3%)	19 (11,5%)
Nädal 22	137 (78,7%)	139 (84,2%)	90 (51,7%)	85 (51,5%)	49 (28,2%)	46 (27,9%)
Nädal 54	125 (71,8%) ^a	132 (80,0%)	101 (58,0%) ^a	108 (65,5%)	68 (39,1%) ^a	77 (46,7%)

a Remsima i.v. vahetati Remsima s.c. vastu nädalal 30

Reumatoidartriidiga patsientidel ei ole tehtud kliinilisi uuringuid subkutaanselt manustatava Remsima 120 mg annusega ilma intravenoosse infliksimabi algannuseta. Kuid populatsiooni farmakokineetiline ja farmakokineetiline/farmakodünaamiline mudel ja simulatsioon prognoosisid võrreldavat ekspositsiooni infliksimabile (AUC 8 nädala jooksul) ning efektiivsust (DAS28 ja ACR20 ravivastus) alates 6. nädalast reumatoidartriidiga patsientidel, keda raviti 120 mg Remsima'ga ilma intravenoosse infliksimabi algannuseta, võrreldes intravenoosselt manustatud Remsima 3 mg/kg annusega 0., 2. ja 6. nädalal ning seejärel iga 8 nädala järel.

Crohni tõbi täiskasvanutel

Intravenoosne ravimvorm

Crohni tõve mõõdukalt kuni ägedalt aktiivse vormi induktsioonravi

Infliksimabi intravenoosse ravimvormi ühekordse annuse efektiivsust hinnati randomiseeritud, topelpimedas, 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 vähenemisenä ≥ 70 punkti algväärtusest 4-nädalase perioodi jooksul ilma, et manustatavate ravimite kogust oleks suurendatud või patsienti Crohni tõve tõttu opereeritud. Patsiente, kellel ilmses kliiniline efekt neljandal nädalal, jälgiti kuni kaheteistkümnenda nädalani. Teisene

tulemusnäitaja hõlmas patsientide hulkahulka, kes olid neljandal nädalal kliinilises remissioonis (CDAI < 150) ja kliinilise vastuse püsimit.

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

Intravenoosse infliksimabi korduvate infusioonide efektiivsust hinnati 1-aastases kliinilises uuringus (ACCENT I).

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

573-st randomiseeritud patsiendist saavutas 335 (58%) kliinilise ravivastuse nädalaks 2. Need patsiendid klassifitseeriti kui 2. nädalal ravivastuse saavutanud ning lisati esmaanalüüsi (vt tabel 7). 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 kaastulemusnäitajaks oli kliinilises remissioonis patsientide hulk (CDAI < 150) nädalaks 30 ning aeg ravivastuse kadumiseni nädalaks 54. Kortikosteroidi annuste vähendamine oli lubatud pärast 6-ndat nädalat.

Tabel 7
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 infliksimabi 5 mg/kg säilitusravile, reageerisid infliksimabiravile 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 immunosuppressantidega ravimata ja haiguse kestvuse mediaaniga 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 monoterapiana, infliksimabi monoterapiana või infliksimabi ja AZA-t kombineeritud teraapiana. 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 8. 26. nädalal oli paranenud limaskestaga patsientide osakaal märgatavalt suurem rühmas, kus saadi infliksimabi ja AZA-t kombineeritud teraapiana (43,9%, $p < 0,001$) ja rühmas, kus saadi infliksimabi monoterapiana (30,1%, $p = 0,023$), võrreldes rühmaga, kus saadi AZA-t monoterapiana (16,5%).

Tabel 8
Kortikosteroidivabas kliinilises remissioonis patsientide hulk 26. nädalal, SONIC

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

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

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

Crohni tõve fistulitega aktiivse vormi induktsioonravi

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

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

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

Crohni tõve fistulitega aktiivse vormi säilitusravi

Infliksimabi kordusinfusioonide efektiivsust Crohni tõve fistulitega vormi põdevatel patsientidel uuriti 1-aastases kliinilises uuringus (ACCENT II). Kokku 306 patsienti said 3 annust intravenooset infliksimabi 5 mg/kg nädalatel 0, 2 ja 6. Algväärtusena esinesid 87%-l patsientidest perianaalsed fistulid, 14%-l abdominaalsed fistulid ja 9%-l rektovaginaalsed fistulid. Mediaan CDAI skoor oli 180. 14. 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 9). Kortikosteroidi annuste vähendamine oli lubatud pärast 6. nädalat.

Tabel 9
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
Mediaanne aeg ravivastuse kadumiseni nädalaks 54	14 nädalat	> 40 nädalat	< 0,001
Nädal 54			
Fistulite ravivastus (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Fistulite täielik 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.

Subkutaanne ravimvorm

Subkutaanse infliksimabi efektiivsust Crohni tõve aktiivse vormiga ja aktiivse haavandilise koliidiga patsientidel hinnati avatud, randomiseeritud, paralleelrühmadega I faasi uuringus, mis koosnes kahest osast. 1. osas määrati subkutaanse infliksimabi optimaalne annus ja 2. osas demonstreeriti selle farmakokineetika mitte-inferioorsust kui võrrelda ravi subkutaanse infliksimabiga raviga intravenoosse infliksimabiga.

Uuringu 1. osasse kaasati 45 Crohni tõve aktiivse vormiga patsienti saama 2 annust Remsima't 5 mg/kg intravenoosselt 0. ja 2. nädalal, mille järel randomiseeriti 44 patsienti nelja kohorti saama Remsima't 5 mg/kg intravenoosselt (n = 13) 6. nädalal ja iga 8 nädala järel kuni 54. nädalani, Remsima't 120 mg subkutaanselt (n = 11), Remsima't 180 mg subkutaanselt (n = 12) või Remsima't 240 mg subkutaanselt (n = 8) 6. nädalal ja iga 2 nädala järel kuni 54. nädalani.

Uuringu 2. osas randomiseeriti 136 patsiendi hulgast (57 Crohni tõve aktiivse vormiga patsienti ja 79 aktiivse haavandilise koliidiga patsienti), keda oli kaasatud saama 2 annust Remsima't 5 mg/kg intravenoosselt 0. ja 2. nädalal, 66 patsienti (28 Crohni tõve aktiivse vormiga patsienti ja 38 aktiivse haavandilise koliidiga patsienti) saama Remsima't 120/ 240 mg subkutaanselt 6. nädalal ja iga 2 nädala järel kuni 54. nädalani, samas kui 65 patsienti (25 Crohni tõve aktiivse vormiga patsienti ja 40 aktiivse haavandilise koliidiga patsienti) randomiseeriti saama Remsima't 5 mg/kg intravenoosselt 6., 14. ja 22. nädalal ja siis viidi üle Remsima 120/ 240 mg subkutaansele ravimvormile 30 nädalal, mida manustati iga 2 nädala järel kuni 54. nädalani. Remsima 120/ 240 mg subkutaanse ravimvormi annus määrati 6. nädalal mõõdetud patsiendi kehakaalu alusel neile, kes said subkutaanset Remsima't ja 30. nädalal mõõdetud kehakaalu alusel neile, kes viidi üle subkutaansele ravimvormile (subkutaanne Remsima 120 mg patsientidele < 80 kg; 240 mg patsientidele ≥ 80 kg).

Crohni tõve aktiivse vormiga patsientidel olid deskriptiivse efektiivsuse tulemused pärast Remsima 120 mg subkutaanse ravimvormi manustamist üldiselt samaväärsed Remsima 5 mg/kg intravenoosse ravimvormi manustamisele kliinilise ravivastuse põhjal (CDAI-70 ravivastus, mis on CDAI skoori vähenemine ≥ 70 punkti võrra ja CDAI-100 ravivastus, mis on ≥ 100 punkti algväärtusest), kliinilise remissiooni põhjal (määratletud absoluutse CDAI-skoorina < 150 punkti) ja endoskoopiliste uuringute põhjal (endoskoopiline ravivastus määratletud Crohni tõve lihtsa endoskoopilise aktiivsuse skoori (SES-CD) ≥ 50% vähenemisena algväärtusest ja endoskoopiline remissioon, määratletud absoluutse SES-CD skoorina ≤ 2 punkti).

Haavandiline koliit täiskasvanutel

Intravenoosne ravimvorm

Intravenoosse infliksimabi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes (ACT 1 ja ACT 2) randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga (Mayo skoor 6 kuni 12; endoskoopia alamskoor ≥ 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, infliksimabi 5 mg/kg või infliksimabi 10 mg/kg nädalatel 0, 2, 6, 14 ja 22 ning uuringus ACT 1 nädalatel 30, 38 ja 46. Kortikosteroidid olid lubatud pärast 8. nädalat.

Tabel 10
Kliiniline ravivastus, kliiniline remissioon ja limaskesta paranemine nädalaks 8 ja 30.
Kombineeritud andmed uuringutest ACT 1 & 2.

	Platseebo	Infliksimab		Kombineeritud
		5 mg/kg	10 mg/kg	
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%

	Platseebo	Infliksimab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Kombineeritud
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.

Infliksimabi 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-ndal nädalal (22,3% vs 7,2%, $p < 0,001$, ACT 1 & ACT 2 ühendatud andmed) kui ka 54-ndal nädalal (21,0% vs 8,9%, $p = 0,022$, ACT 1 andmed).

ACT 1 ja ACT 2 uuringute ning nende laiend-uuringute ühendatud andmed, mida analüüsiti alates algväärtusest kuni nädalani 54, näitasid haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimiste ning kirurgiliste protseduuride arvu langust infliksimabi ravi korral. Haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimiste arv oli märkimisväärselt madalam 5 ja 10 mg/kg infliksimabi ravirühmas võrreldes platseeborühmaga (hospitaliseerimiste keskmine arv 100 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 intravenoosete 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

haigusspetsiifilise näitaja, IBDQ ning 36-osalise skoori (SF-36) statistiliselt olulises paranemises.

Subkutaanne ravimvorm

Subkutaanse infliksimabi efektiivsust aktiivse haavandilise koliidiga patsientidel hinnati avatud, randomiseeritud, paralleelrühmadega I faasi uuringu 2. osas. Uuringu üksikasjad vt lõik 5.1 – Crohni tõbi, subkutaanne ravimvorm.

Aktiivse haavandilise koliidiga patsientidel olid kirjeldavad efektiivsuse tulemused pärast Ramsima 120 mg subkutaanse ravimvormi manustamist üldiselt samaväärsed Remsima 5 mg/kg intravenoosse ravimvormi manustamisele kliinilise ravivastuse põhjal (Mayo koguskoori vähenemine vähemalt 3 punkti algväärtusest ja vähemalt 30% võrra, või Mayo osalise skoori vähenemine vähemalt 2 punkti algväärtusest koos kaasneva rektaalse veritsemise alamskoori vähenemisega vähemalt 1 punkt algväärtusest, või rektaalse veritsemise absoluutne alamskoor 0 või 1), kliinilise remissiooni põhjal (määratletud Mayo koguskoorina ≤ 2 punkti, kus ükski alamskoor ei ole rohkem kui 1 punkt, või Mayo osaline skoor ≤ 1 punkt) ja limaskesta paranemise põhjal (määratletud absoluutse endoskoopilise alamskoorina 0 või 1 Mayo skoorimise süsteemis).

Anküloseeriv spondüliit täiskasvanutel

Intravenoosne ravimvorm

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

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

Teises kliinilises uuringus (ASSERT) randomiseeriti 279 patsienti saama kas platseebot (rühm 1, $n = 78$) või infliksimabi annuses 5 mg/kg (rühm 2, $n = 201$) nädalatel 0, 2 ja 6 ning iga 6 nädala järel kuni nädalani 24. Seejärel jätkasid kõik patsiendid infliksimabiga iga 6 nädala järel kuni nädalani 96. Rühm 1 sai infliksimabi annuses 5 mg/kg kohta. Rühmas 2 said patsiendid, kellel 2-1 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-ndaks nädalaks oli ASAS 20 (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*) saavutanuid platseebogrupis 15/78 (19%) ja 123/201 (61%) infliksimabi annuses 5 mg/kg saanute rühmas ($p < 0,001$). 95 patsienti rühmast 2 jätkasid annusega 5 mg/kg iga 6 nädala järel. 102-ks nädalaks olid 80 patsienti ikka veel infliksimabravil ning nende hulgas oli ASAS 20 saavutanuid 71 (89%).

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

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

Psoriaatiline artriit täiskasvanutel

Intravenoosne ravimvorm

Infliksimabi intravenoosse ravimvormi 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 104-1 aktiivse polüartikulaarse psoriaatilise artriidiga patsiendil. 16-nädalase topeltpimedate 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 200-1 aktiivse psoriaatilise artriidiga patsiendil (≥ 5 turses liigest ja ≥ 5 valulikke liigest). Nelikümmend kuus protsenti patsientidest jätkasid metotreksaadi stabiilse annustamisega (≤ 25 mg/nädalas). 24-nädalase topeltpimedate faasi käigus said patsiendid 0-, 2., 6., 14. ja 22. nädalal kas 5 mg/kg kohta infliksimabi või platseebot (mõlemas rühmas oli 100 patsienti). 16-ndal nädalal lülitati 47 platseebot saanud patsienti, kellel täheldati $< 10\%$ paranemist nii turses kui valulike liigeste osas, 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 11:

Tabel 11
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 ümberlülitujaid 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 hõlmatusel oli $\geq 3\%$ algväärtusest uuringus IMPACT 2.

** PASI 75 ravivastus uuringus IMPACT, mitte arvestatud madala N väärtuse tõttu; $p < 0,001$ infliksimab vs platseebot 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 $0,82 \pm 2,62$ platseeborühmas võrreldes $-0,70 \pm 2,53$ infliksimabi rühmas; $p < 0,001$), vähendas infliksimab ravi võrreldes platseeboga perifeerse liigeskahjustuse progresseerumise määra. Nädalaks 54 jäi keskmine kogu modifitseeritud vdH-S skoori muutus infliksimabi rühmas alla 0.

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

Psoriaas täiskasvanutel

Intravenoosne ravimvorm

Infliksimabi intravenoosse ravimvormi 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 esmaseks tulemusnäitajaks oli algväärtusest $\geq 75\%$ paranenud PASI skoori paranemisega patsientide protsent kümnendaks nädalaks.

SPIRIT hindas infliksimabi induktsioonravi tõhusust 249-1 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 infliksimabirühmas 71,7%, 5 mg/kg infliksimabirühmas 87,9% ja platseeborühmas 5,9% ($p < 0,001$). 26. nädalaks ehk 20 nädalat pärast viimast induktsioonannust oli PASI 75 saavutanud patsiente 5 mg/kg rühmas 30% ning 3 mg/kg rühmas 13,8%. 6. ja 26. nädala vahelisel perioodil psoriaasi sümptomid järk-järgult taastusid ning keskmine haiguse taastekke aeg oli > 20 nädalat. Vastupidiseid efekte ei täheldatud.

EXPRESS-i uuring hindas infliksimabi induktsioon- ja säilitusravi tõhusust 378-1 naastulise psoriaasiga patsiendil. Patsientidele manustati 5 mg/kg infliksimabi või platseebot 0., 2. ja 6. nädalal. Sellele järgnes säilitusravi iga 8 nädala järel kuni 22. nädalani platseeborühmas ning 46. nädalani infliksimabirühmas. 24. nädalal viidi platseeborühma patsiendid üle infliksimabi induktsioonravile (5 mg/kg), millele järgnes säilitusravi (5 mg/kg). Kuuene psoriaasi hinnati kuuene 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 12. Infliksimabiga ravitud patsientide rühmas esines ilmne PASI 50 saavutanute osakaal esimesel visiidil (2. nädal) ja PASI 75 saavutanute osakaal teisel visiidil (6. nädal). Efektiivsus oli sarnane patsientide alarühmas, kes said eelnevalt süsteemset ravi võrreldes uuringu üldpopulatsiooniga.

Tabel 12

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

	Platseebo \rightarrow Infliksimab 5 mg/kg (24ndal nädalal)	Infliksimab 5 mg/kg
10. nädal		
N	77	301
$\geq 90\%$ paranemine	1 (1,3%)	172 (57,1%) ^a

	Platseebo → Infliksimab 5 mg/kg (24ndal nädalal)	Infliksimab 5 mg/kg
≥ 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 ravirühma kohta võrreldes kontrolliga.

b $n = 292$.

c analüüs põhines patsientidel, kellel oli algväärtusena küüne psoriaas (81,8% patsientidest).

Keskmsed NAPSI skoori algväärtused olid 4,6 infliksimabi ja 4,3 platseebo rühmas.

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

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Infliksimabi ühekordsete subkutaansete süstete 120, 180 ja 240 mg manustamisel suurenesid ligikaudu proportsionaalselt maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ja AUC. Näiv jaotusruumala lõppfaasis (keskmine V_d 7,3 kuni 8,8 liitrit) ei olnud sõltuvuses manustatud annusest.

Tervetele osalejatele manustatud infliksimabi subkutaansete ühekordsete annuste 120, 180 ja 240 mg, järgselt olid väärtused vastavalt 10,0, 15,1 ja 23,1 $\mu\text{g/ml}$ ning kõikide annuste puhul tuvastati infliksimab seerumis veel vähemalt 12 nädalat.

Subkutaanse infliksimabi biosaadavus, mida hinnati populatsiooni farmakokineetika mudelis, oli 62% (95% CI: 60%...64%).

Iga 2 nädala järel (alates nädalast 6 pärast 2 infliksimabi intravenooset annust nädalatel 0 ja 2) 120 mg infliksimabi subkutaansel manustamisel aktiivse reumatoidartriidiga patsientidele, keda raviti samaaegselt metotreksaadiga, oli mediaanne (CV%) C_{trough} tase nädalal 22 (tasakaaluolekus) 12,8 µg/ml (80,1%).

Iga 2 nädala järel (alates nädalast 6 pärast 2 infliksimabi intravenooset annust nädalatel 0 ja 2) 120 mg infliksimabi subkutaansel manustamisel aktiivse Crohni tõvega ja aktiivse haavandilise koliidiga patsientidele, oli mediaanne (CV%) C_{trough} tase nädalal 22 (tasakaaluolekus) 20,1 µg/ml (48,9%).

Aktiivse reumatoidartriidi, Crohni tõve aktiivse vormi ja aktiivse haavandilise koliidiga patsientidega tehtud kliiniliste uuringute ja populatsiooni farmakokineetika mudeli põhjal, oleks C_{trough} tase tasakaaluolekus kõrgem pärast 120 mg infliksimabi subkutaanset manustamist iga 2 nädala järel, võrreldes 5 mg/kg infliksimabi intravenoosse manustamisega iga 8 nädala järel.

Reumatoidartriidiga patsientide subkutaanse algannusega infusioonravi puhul oli eeldatav mediaanne AUC 17 400 µg·h/ml nädalatel 0 kuni 6, mis oli ligikaudu 1,8 korda madalam kui intravenoosse infliksimabi algannustega infusioonravi eeldatav mediaanne AUC (32 100 µg·h/ml). Seevastu nädalatel 6 kuni 14 olid subkutaanse algannuse ja intravenoosse algannusega infusioonravi eeldatavad mediaansed AUC väärtused võrdväärsed (vastavalt 19 600 ja 18 100 µg h/ml).

Eritumine

Infliksimabi eritumise rajad ei ole teada. Muutmata kujul infliksimab ei ole uriinis määratav. Suuri ajast või kaalust sõltuvaid erinevusi kliirensis või jaotusruumalas ei ole reumatoidartriidi patsientidel täheldatud.

Tervete osalejatega uuringutes oli subkutaanselt manustatud Remsima 120 mg keskmine (\pm standardhälve) näiv kliirens 19,3 \pm 6,9 ml/h.

RA patsientidel oli 120 mg subkutaanse Remsima keskmine (\pm standardhälve) näiv kliirens tasakaaluolekus 18,8 \pm 8,3 ml/h. Aktiivse Crohni tõvega ja aktiivse haavandilise koliidiga patsientidel oli 120 mg subkutaanse Remsima korral keskmine (\pm standardhälve) näiv kliirens tasakaaluolekus 16,1 \pm 6,9 ml/h.

Keskmine lõplik poolväärtusaeg jäi vahemikku 11,3...13,7 ööpäeva subkutaanse infliksimabi 120, 180 ja 240 mg annuste juures, mida manustati tervetele osalejatele.

Eirirühmad

Eakad

Subkutaanselt süstitud infliksimabi farmakokineetikat ei ole eakatel uuritud.

Lapsed

Remsima subkutaanne manustamine ei ole soovitatav ja lastele subkutaanselt manustatud Remsima kasutuse kohta ei ole andmeid.

Maksa- ja neerukahjustus

Maksa- või neeruhaigusega patsientidel ei ole uuringuid infliksimabiga läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Infliksimab reageerib ainult inimese ja šimpansi, mitte teiste liikide TNF $_{\alpha}$ -ga. Seetõttu on traditsioonilised mittekliinilised andmed ohutuse kohta infliksimabi puhul vähesed. Hiirtega tehtud arengutoksilisuse uuringutes, kus kasutati analoogilist hiire TNF $_{\alpha}$ funktsionaalset aktiivsust

selektiivselt inhibeerivaid antikehi, ei täheldatud ravi toksilisust emasloomale, embrüotoksilisust ega teratogeensust. Fertiilsuse ja üldise paljunemisfunktsiooni 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 korduvtoksilisuse 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 tundud kasvajate initsiaatorite ja/või promootorite mõjul ei suurene.

Uus-Meremaa valged jänesed, kellele manustati Remsima't subkutaanselt, talusid ravi hästi kontsentratsiooni juures, mida kasutatakse inimestel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Atseethape
Naatriumatsetaatrihüdraat
Sorbitool
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda. Hoida ravimpreparaat välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ravimit võib hoida temperatuuril kuni 25°C kuni 28 päeva. Kui 28 päeva jooksul ravimit ära ei kasutata, tuleb see hävitada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Remsima 120 mg süstelahus süstlis

Remsima 120 mg süstelahus ühekordselt kasutatavas süstlis (I tüüpi klaas) kolvikorgi (fluroteegiga kaetud elastomeer) ja jäiga nõelakaitsega nõelaga.

Pakendid:

- 1 süstel (1 ml steriilne lahus) 2 alkoholipadjakesega.
- 2 süstlit (1 ml steriilne lahus) 2 alkoholipadjakesega.
- 4 süstlit (1 ml steriilne lahus) 4 alkoholipadjakesega.
- 6 süstlit (1 ml steriilne lahus) 6 alkoholipadjakesega.

Remsima 120 mg süstelahus automaatse nõelakaitsega süstlis

Remsima 120 mg süstelahus ühekordselt kasutatavas automaatse nõelakaitsega süstlis. Süstal on

valmistatud I tüüpi klaasist, millel on kolvikork (fluoroteegiga kaetud elastomeer) ja jäiga nõelakaitsega nõel.

Pakendid:

- 1 automaatse nõelakaitsega süstel (1 ml steriilne lahus) 2 alkoholipadjakesega.
- 2 automaatse nõelakaitsega süstel (1 ml steriilne lahus) 2 alkoholipadjakesega.
- 4 automaatse nõelakaitsega süstel (1 ml steriilne lahus) 4 alkoholipadjakesega.
- 6 automaatse nõelakaitsega süstel (1 ml steriilne lahus) 6 alkoholipadjakesega.

Remsima 120 mg süstelahus süstlis

Remsima 120 mg süstelahus ühekordselt kasutatavas pen-süstlis. Pen-süstlis olev süstal on valmistatud I tüüpi klaasist, millel on kolvikork (fluoroteegiga kaetud elastomeer) ja jäiga nõelakaitsega nõel.

Pakendid:

- 1 pen-süstel (1 ml steriilne lahus) 2 alkoholipadjakesega.
- 2 pen-süstlit (1 ml steriilne lahus) 2 alkoholipadjakesega.
- 4 pen-süstlit (1 ml steriilne lahus) 4 alkoholipadjakesega.
- 6 pen-süstlit (1 ml steriilne lahus) 6 alkoholipadjakesega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Remsima on selge kuni läbipaistmatu, värvitu kuni helepruun lahus. Mitte kasutada, kui lahus on hägune, esineb värvimuutus või lahuses on nähtav sade.

Asetage pärast kasutamist süstel/pen-süstel automaatse nõelakaitsega/pen-süstliga torkeriistadele mõeldud konteinerisse ja käideldge vastavalt kohalikele nõuetele. Süsteseadet ei tohi korduvkasutada. Hoidke seda ravimitlaste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/853/006
EU/1/13/853/007
EU/1/13/853/008
EU/1/13/853/009
EU/1/13/853/010
EU/1/13/853/011
EU/1/13/853/012
EU/1/13/853/013
EU/1/13/853/014
EU/1/13/853/015
EU/1/13/853/016
EU/1/13/853/017

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.11.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

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

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

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

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd
35 Tuas South Avenue 6,
Singapore 637377, Singapur

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Iirimaa

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Saksamaa

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Prantsusmaa

Kymos, SL
Ronda De Can Fatjó 7B, Parc Tecnològic del Vallès,
Cerdanyola del Vallès,
Barcelona, 08290,
Hispaania

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

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 punktis 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 Remsima't
- Meeldetuletus, et vajalik on üles kirjutada ravimi nimi ja partii number
- Korraldus kirjutada üles tuberkuloosi sõeltestide tüüp, kuupäev ja tulemus
- Teave, et ravi Remsima'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
- Ravimi määranud arsti kontaktandmed

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Remsima 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
infliksimab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 100 mg infliksimabi.
Pärast lahustamist sisaldab üks milliliiter 10 mg infliksimabi.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, polüsorbaat 80, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat ja dinaatriumfosfaatdihüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

1 vial
2 viaali
3 viaali
4 viaali
5 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi 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

Kõlblik kuni, 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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/853/001 1 viaal
EU/1/13/853/002 2 viaali
EU/1/13/853/003 3 viaali
EU/1/13/853/004 4 viaali
EU/1/13/853/005 5 viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Remsima 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Remsima 100 mg kontsentraadi pulber
infliximab
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosne pärast lahustamist ja lahjendamist

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

AUTOMAATSE NÕELAKAITSEGA SÜSTLI VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Remsima 120 mg süstelahus süstlis
infliksimab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 1 ml üheannuseline süstel sisaldab 120 mg infliksimabi.

3. ABIAINED

Abiained: atseethape, naatriumatsetaatrihüdraat, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel 2 alkoholipadjakesega
1 süstel nõelakaitse ja 2 alkoholipadjakesega
2 süstlit 2 alkoholipadjakesega
2 süstlit nõelakaitse ja 2 alkoholipadjakesega
4 süstlit 4 alkoholipadjakesega
4 süstlit nõelakaitse ja 4 alkoholipadjakesega
6 süstlit 6 alkoholipadjakesega
6 süstlit nõelakaitse ja 6 alkoholipadjakesega

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/853/006 1 süstel
EU/1/13/853/009 1 süstel automaatse nõelakaitsega
EU/1/13/853/007 2 süstlit
EU/1/13/853/010 2 süstlit automaatse nõelakaitsega
EU/1/13/853/008 4 süstlit
EU/1/13/853/011 4 süstlit automaatse nõelakaitsega
EU/1/13/853/015 6 süstlit
EU/1/13/853/016 6 süstlit automaatse nõelakaitsega

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Remsima 120 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
AUTOMAATSE NÕELAKAITSEGA SÜSTLI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Remsima 120 mg süstevedelik
infliksimab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTIINUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

120 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PEN-SÜSTLI VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Remsima 120 mg süstelahus pen-süstlis
infliksimab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 1 ml üheannuseline pen-süstel sisaldab 120 mg infliksimabi.

3. ABIAINED

Abiained: atseethape, naatriumatsetaatrihüdraat, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 pen-süstel 2 alkoholipadjakesega
2 pen-süstlit 2 alkoholipadjakesega
4 pen-süstlit 4 alkoholipadjakesega
6 pen-süstlit 6 alkoholipadjakesega

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult..

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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/853/012 1 pen-süstel
EU/1/13/853/013 2 pen-süstlit
EU/1/13/853/014 4 pen-süstlit
EU/1/13/853/017 6 pen-süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Remsima 120 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PEN-SÜSTLI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Remsima 120 mg süstevedelik
inflksimab
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

120 mg

6. MUU

Remsima

Infliksimab

Patsiendi meeldetuletuskaart

Näidake seda kaarti kõikidele teid ravivatele arstidele.

See patsiendi meeldetuletuskaart sisaldab olulist ohutusala informatsiooni, mida te peate silmas pidama enne Remsima-ravi ja ka kogu ravi vältel.

Patsiendi nimi:

Arsti nimi:

Arsti telefoninumber:

Uue kaardi kasutuselevõtmisel hoidke praegust kaarti alles 4 kuud pärast Remsima viimast annust, et saaksite seda vajadusel vaadata.

Palun märkige kindlasti üles ravimi nimetus ja partii number.

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

Remsima-ravi alguse kuupäev:

Praegused manustamised:

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

Ravimi nimi:

Partii number:

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

Test:

Test:

Kuupäev:

Kuupäev:

Tulemus:

Tulemus:

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

Allergiaste loetelu:

Teiste ravimite loetelu:

Infektsioonid

Enne ravi Remsima'ga

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

Ravi ajal Remsima'ga

- Teatage kohe oma arstile, kui teil on infektsiooni nähud. Nähtude hulka kuuluvad palavik, väsimuse tunne, (pidev) köha, 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 Remsima't 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 Remsima annuse manustamist ja raseduse korral 12 kuud pärast lapse sündi. Kõrvaltoimed võivad tekkida kaua aega pärast viimast annust.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Remsima 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber infliksimab

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 Patsiendimeeldetuletuskaardi, mis sisaldab olulist ohutusalast informatsiooni, mida te peate silmas pidama enne ravi Remsima'ga ja kogu ravi vältel.
- Uue kaardi kasutuselevõtmisel hoidke praegust kaarti alles 4 kuud pärast Remsima viimast annust, et saaksite seda vajadusel vaadata.
- 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 Remsima ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Remsima kasutamist
3. Kuidas Remsima't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Remsima't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Remsima ja milleks seda kasutatakse

Remsima sisaldab toimeainet infliksimabi. Infliksimab on monoklonaalne antikeha – teatud tüüpi valk, mis organismis kinnitub teatud sihtmärkide (nimetatakse TNF (tuumorinekroosifaktor) alfa) külge.

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

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

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

- Crohni tõve korral
- haavandilise koliidi korral.

Remsima toimib, kinnitades valikuliselt TNF alfa külge ja blokeerides selle toimet. TNF-alfa osaleb organismi põletikulistes protsessides, TNF alfat 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 Remsima't, mida te võtate koos 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 Remsima't 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 Remsima't eesmärgiga:

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

Psoriaas

Psoriaas on naha põletikuline haigus. Kui teil on mõõdukas kuni raskekujuline naastuline psoriaas, antakse teile esmalt teisi ravimeid või teisi raviseid, nagu valgusravi. Kui need ravimid või ravid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Remsima't eesmärgiga vähendada haigusnähte ja sümptomeid.

Haavandiline koliit

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

Crohni tõbi

Crohni tõbi on soole põletikuline haigus. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Remsima't eesmärgiga:

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

2. Mida on vaja teada enne Remsima kasutamist

Teile ei tohi Remsima't manustada

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

Ärge kasutage Remsima't, kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, rääkige neist oma arstiga, enne kui teile manustatakse Remsima't.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ravi või ravi ajal Remsima'ga pidage nõu oma arstiga, kui teil on:

Eelnev kogemus mis tahes infliksimabi sisaldava ravimiga

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

Infektsioonid

- Rääkige oma arstile enne Remsima manustamist, kui teil on infektsioon, isegi kui see on väga väike.
- Rääkige oma arstile enne Remsima manustamist, kui te kunagi olete elanud või reisinud piirkonnas, kus sellised infektsioonid nagu histoplasmoos, koktsidioidmükooos või blastomükooos 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 Remsima'ga. Kui olete 65-aastane või vanem, on teil risk suurem.
- Need infektsioonid võivad olla tõsised ning nende hulka võivad kuuluda tuberkuloos, viiruste, seente, bakterite või teiste keskkonna mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid ning sepsis, mis võib olla eluohtlik.

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad Remsima'ga ravi jooksul infektsiooninähud. Nähtude hulka kuuluvad palavik, kõha, gripitaolised nähud, halb enesetunne, punane või kuum nahk, haavad või probleemid hammastega. Teie arst võib soovitada Remsima'ga ravi ajutiselt peatada.

Tuberkuloos

- Väga tähtis on, et informeeriks te oma arsti, kui teil on kunagi olnud tuberkuloos või kui te olete olnud lähedases kontaktis inimesega, kellel on või on olnud tuberkuloos.
- Teie arst kontrollib teid, et näha, kas teil on tuberkuloos. infliksimabiga 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 tuberkuloosiravimitega, enne kui teile manustatakse Remsima't.

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

B-hepatiidi viirus

- Rääkige oma arstile enne Remsima 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 blokaatoritega, nagu Remsima, võib põhjustada B-hepatiidi viiruse reaktiveerumist patsientidel, kes on selle viiruse kandjad. See võib mõnedel juhtudel olla eluohtlik.
- Kui teil tekib B-hepatiidi reaktivatsioon, peab teie arst võib-olla ravi lõpetama ja võib teile anda ravimeid, näiteks tõhusaid viirusvastaseid ravimeid koos toetava raviga.

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 Remsima-ravi ajal. Nähtude hulka kuuluvad hingeldus või jalgade paistetused.

Vähk ja lümfoom

- Rääkige oma arstile enne Remsima 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 kasutavad Remsima't, võib olla suurenenud risk lümfoomi või muu vähi tekkeks.

- Mõnedel TNF-blokaatoritega, sh infliksimabiga, 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 vohandeid.
- Mõnel naisel, kes on reumatoidartriidi tõttu saanud ravi infliksimabiga, on tekkinud emakakaelavähk. Naistel, sh üle 60 aasta vanustel naistel, kes kasutavad Remsima't, võib arst soovitada regulaarseid emakakaelavähi sõeluuringuid.

Kopsuhaigus või krooniline suitsetamine

- Rääkige oma arstile enne Remsima 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 Remsima kasutamisega olla suurenenud kasvaja tekkerisk.

Närvisüsteemi haigus

- Enne kui teile manustatakse Remsima't, rääkige oma arstile, kui teil on või on kunagi olnud probleem, mis mõjutab teie närvisüsteemi. Siia kuuluvad hulgiskleroos, Guillan-Barré sündroom, kui teil on krambihood või teil on diagnoositud optiline neuriit.

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

Ebanormaalsed naha uurised

- Rääkige oma arstile, kui teil on nahas mistahes ebanormaalseid uurised (fistulid), enne kui teile manustatakse Remsima't.

Vaktsineerimised

- Rääkige oma arstiga, kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teil plaanitakse seda teha.
- Te peate tegema soovitatavad vaktsineerimised enne ravi alustamist Remsima'ga. Remsima kasutamise ajal võib teile teha teatud vaktsineerimisi, kuid teile ei tohi manustada elusvaktsiine (vaktsiine, mis sisaldavad elus nõrgestatud haigusetekiitajaid), sest need võivad põhjustada infektsioone.
- Kui te saite raseduse ajal Remsima't, võib ka teie lapsel esimesel eluaastal esineda kõrge risk infektsiooni tekkeks elusvaktsiini manustamise tagajärjel. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Remsima kasutamisest, et nad saaksid otsustada, millal tohib teie last vaktsineerida, sh elusvaktsiinidega nagu BCG vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks).
- Kui te imetate, on tähtis rääkida oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele, et te kasutate Remsima'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 kavatakse anda terapeutilisi nakkusetekitajaid (nt BCG instillatsioon vähi raviks).

Kirurgilised operatsioonid või hambaravi protseduurid

- Rääkige oma arstile, kui teil on plaanis mistahes kirurgilised operatsioonid või hambaravi protseduurid.
- Rääkige oma kirurgile või hambaarstile, et te saate ravi Remsima'ga, näidates talle oma patsiendi meeldetuletuskaarti.

Maksaprobleemid

- Mõnedel Remsima't saavatel patsientidel on tekkinud tõsised maksaprobleemid.
- Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad maksaprobleemide sümptomid ravi ajal Remsima'ga. Nähtudeks on silmade ja naha kollasus, tumepruuni värvusega uriin, valu või turse paremal ülakõhus, liigesevalud, nahalööbed või palavik.

Vererakkude väike arv

- Mõnedel Remsima't saavatel patsientidel ei pruugi kehas tekkida piisavalt vererakkusid, mis aitavad võidelda infektsioonidega või aidata peatada verejooksu.
- Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal Remsima'ga 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 Remsima't saavatel patsientidel on tekkinud sümptomid, mis viitavad luupuseniemelisele immuunsüsteemi haigusele.
- Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal Remsima'ga 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 infliksimab, saanud lastel ja noorukitel esines vähi juhtumeid, sealhulgas ebatavalist tüüpi, mis mõnel korral lõppesid surmaga.
- Infliksimabi saanud lastel tekkis infektsioone sagedamini kui täiskasvanutel.
- Lastel peavad soovitatavad vaksineerimised olema teostatud enne ravi alustamist Remsima'ga. Ravi ajal Remsima'ga tohib lastele teha teatud vaksineerimisi, kuid elusvaktsiine ei tohi Remsima't kasutamise ajal manustada.

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

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

Muud ravimid ja Remsima

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

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

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

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

Remsima kasutamise ajal ei tohi te saada elusvaktsiine. Kui kasutasite Remsima't raseduse ajal või kui te saate Remsima'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, pidage nõu oma arsti või apteekriga enne Remsima 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. Remsima't tohib kasutada raseduse või imetamise ajal üksnes juhul kui teie arst peab seda hädavajalikuks.
- Te peate vältima rasestumist, kui teid ravitakse Remsima'ga ja 6 kuud pärast seda, kui teil lõpetatakse Remsima-ravi. Vestelge oma arstiga rasestumisvastaste vahendite kasutamisest selle ravi ajal.
- Kui te saite raseduse ajal Remsima't, võib teie lapsel esineda kõrgenenud risk infektsiooni tekkeks.
- On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Remsima kasutamisest enne, kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiini. Kui saite raseduse ajal Remsima't, 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 elusvaktsiine, 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 Remsima'i, enne kui teie lapsele manustatakse mis tahes vaktsiini. Imetamise ajal ei tohi teie laps saada elusvaktsiine, välja arvatud juhul kui teie lapse arst soovib teisiti.
- On leitud, et lastel, kes on sündinud raseduse ajal infliksimabiga ravi saanud naistele, on valgete vereliblede arv tugevasti langenud. Kui teie lapsel on pidevalt palavikud või nakkused, võtke viivitamatult ühendust oma lapse arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Remsima sisaldab naatriumi

Remsima sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”. Kuid enne Remsima manustamist segatakse see naatriumi sisaldava lahusega. Rääkige oma arstile, kui olete madala naatriumisaldusega dieedil.

3. Kuidas Remsima't 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 Remsima't manustatakse

- Remsima't manustab teile arst või haiglaõde.

- Teie arst või haiglaõde valmistavad ravimi infusiooniks s ette.
- Ravim manustatakse infusioonina (tilgana) 2 tunni jooksul ühte teie veenidest, tavaliselt teie käsivarrel. Pärast kolmandat ravi võib teie arst otsustada teile Remsima annuse manustada 1 tunni jooksul.
- Teid jälgitakse sel ajal, kui teile Remsima't manustatakse ja ka 1 kuni 2 tunni jooksul pärast seda.

Kui palju Remsima't manustatakse

- Arst otsustab teie annuse ja selle, kui sageli teile Remsima't manustatakse. See sõltub teie haigusest, kehakaalust ja sellest, kui hästi teie haigus allub Remsima'le.
- 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

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

Kui teile manustatakse liiga palju Remsima't

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

Kui te unustate või jätate Remsima infusiooni vahele

Kui te unustate või jätate vahele kokkulepitud Remsima manustamise, leppige kokku uus aeg niipea kui võimalik.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Informeerige oma arsti kohe, 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 värinad rinnus, kiire või aeglane südame löögisagedus 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 nahasõlmekesed, sünnimärkide või naha värvuse muutused või ebatavaline veritsus tupest.

- **Kopsuhaiguse nähud**, nagu köhimine, hingamisraskused või pitsitustunne rinnus.
- **Närvisüsteemi haiguse nähud (sh silmaprobleemid)**, nagu insuldi nähud (järsku tekkiv tuimus või nõrkus näos, käes või jalas, 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), krambid, mistahes kehaosa kihelustunne/tuimus või käte või jalgade nõrkus, silmanägemise muutused, nagu kahelinägemine 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 kõha, 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.

Remsima kasutamisel on esinenud järgmised kõrvaltoimed:

Väga sage: võivad mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st

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

Sage: võivad mõjutada 1 kuni 10 inimest 100-st

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

Aeg-ajalt: võivad mõjutada 1 kuni 10 inimest 1000-st

- Verevarustuse puudulikkus, veeni turse
- Verekogumid väljaspool veresooni (hematoom) või verevalumite teke
- Nahaprobleemid, nagu villide teke, soolatuükad, naha ebatavaline 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
- Krambid, 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.

Harv: võivad mõjutada kuni 1 inimest 1000-st

- Verevähi tüüp (lümfoom)
- Teie veri ei varusta teie organismi piisavalt hapnikuga, vereringeprobleemid, nagu veresoonte ahenemine
- Ajukelme põletik (менингит)
- Infektsioonid nõrgenenud immuunsüsteemi tõttu
- B-hepatiidi infektsioon, kui teil on minevikus olnud B-hepatiidi
- 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 epidermaalnekroolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos
- Teised nahaprobleemid, nagu multiformne erüteem, villid ja naha irdumine või mädakolded (furunkuloos)
- Tõsised närvisüsteemi häired, nagu transversaalskleroos, hulgiskleroosi sarnane haigus, nägemisnärvipõletik või Guillain-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
- Lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakasvilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel).

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- Väik lastel ja täiskasvanutel
- Harv verevähk, mis puudutab enamasti teismelisi poisse või noori mehi (hepatospleeniline T-raku lümfoom)
- Maksapuudulikkus
- Merkli raku kartsinoom (üks nahavähi tüüp)
- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena
- Dermatomiüosiidiks (lihaskõrge, millega kaasneb nahalööve) nimetatava seisundi halvenemine
- Südameinfarkt
- Insult
- Ajutine nägemise kaotus infusiooni ajal või 2 tunni jooksul pärast infusiooni
- Infektsioon pärast elusvaktsiini saamist, sest immuunsüsteem on nõrgenenud.

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel, kes said infliksimabiga ravi Crohni tõve tõttu, esines kõrvaltoimete osas teatud erinevusi võrreldes Crohni tõvega täiskasvanutega, kes said infliksimab'i. Kõrvaltoimed, mida lastel esines sagedamini, olid järgmised: punaste 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 Remsima't säilitada

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

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2°C...8°C).
- Seda ravimit võib hoida 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 kõlblikkusaaja või karbile trükitud kõlblikkusaaja (kumb varasem on) jooksul.
- Kui Remsima on infusiooniks ette valmistatud, soovitatatakse see manustada niipea kui võimalik (3 tunni jooksul). Siiski, kui lahus on valmistatud bakterivabades tingimustes, võib seda hoida kuni 60 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 Remsima sisaldab

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

Kuidas Remsima välja näeb ja pakendi sisu

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

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

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Iirimaa

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Saksamaa

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Prantsusmaa

Kymos, SL
Ronda De Can Fatjó 7B, Parc Tecnològic del Vallès,
Cerdanyola del Vallès,
Barcelona, 08290,
Hispaania

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Тél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

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

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: + 356 2093 9800
info@mint.com.mt

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: +31 20 888 7300

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: + 34 93 700 25 25

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tel: +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Via Luigi Galvani, 24 - 20124 Milano (MI)
Tel: +39 0247 927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: + 357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Muud teabeallikad

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Patsientidele, keda ravitakse Remsima'ga, peab andma patsiendi meeldetuletuskaardi.

Kasutamise ja käsitlemise juhend – säilitamistingimused

Hoida temperatuuril 2°C...8°C.

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

Kasutamise ja käsitlemise juhend – lahustamine, lahjendamine ja manustamine

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

1. Vajalik annuse suurus ja vajaminevate Remsima viaalide hulk tuleb välja arvutada. Iga Remsima viaal sisaldab 100 mg infliksimabi. Kasutamiskõlblik Remsima lahuse kogumaht tuleb välja arvutada.
2. Iga Remsima viaali sisu tuleb aseptilistes tingimustes lahustada 10 ml süstevees, kasutades selleks 21 G (0,8 mm) või peenema nõelaga süstalt. Viaali kaitse tuleb eemaldada ja kork 70%-lise alkoholiga niisutatud lapiga puhtaks pühkida. Nõel tuleb suruda läbi viaali kummist punnkorgi keskosa ja süstevee juga vastu viaali klaasseina juhtida. Lahust tuleb viaali õrnalt keerutades liigutada, et pulber lahustuks. Pikaajalist ja jõulist raputamist tuleb vältida. **VIAALI EI TOHI LOKSUTADA!** Kasutamiskõlblikuks muutmise käigus võib lahuses moodustuda vaht. Valmistatud lahusel tuleb lasta 5 minutit seista. Lahus peab olema värvitu või helekollakas ja opalestseeruv. Kuna infliksimab on valk, võivad lahuses moodustuda mõned väikesed läbipaistvad osakesed. Lahust ei tohi kasutada, kui on märgata hägustumist, värvuse muutumist või võõrkehi.
3. Kogu kasutamiseks valmistatud Remsima lahus tuleb lahjendada 250 ml-s 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusesse. Ärge lahjendage manustamiskõlblikuks muudetud Remsima lahust ühegi teise lahusega. Lahjendamiseks tuleb esmalt eemaldada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi sisaldavast 250 ml-st klaaspudelist või infusioonikotist Remsima-lahusega võrdne maht naatriumkloriidi lahust. Vajalik kogus valmistatud Remsima lahust tuleb aeglaselt 250 ml infusioonipudelis või –kotti lisada ning ettevaatlikult segada. 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 Remsima ettevalmistamisel.
4. Lahus tuleb infundeerida perioodi jooksul, mis ei tohi olla lühem soovituslikust infusiooniajast (vt lõik 3). Preparaadi manustamiseks tohib kasutada ainult steriilset, mittepürogeenset, madala valgusiduvusega filtrit (poori suurus 1,2 mikromeetrit 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...8°C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Järele jäänud infusioonilahust ei tohi säilitada järgmiseks kasutamiskorraks.

5. Enne ravimi manustamist tuleb Remsima't visuaalselt kontrollida, et ei esineks tahkeid osakesi ja värvuse muutusi. Lahust ei tohi kasutada kui on märgata hägustumist, värvuse muutumist või muid võõrkehi.
6. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Remsima 120 mg süstelahus süstlis infliksimab

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 Patsiendimeeldetuletuskaardi, mis sisaldab olulist ohutusosalast informatsiooni, mida te peate silmas pidama enne ravi Remsima'ga ja kogu ravi vältel.
- Uue kaardi kasutuselevõtmisel hoidke praegust kaarti alles 4 kuud pärast Remsima viimast annust, et saaksite seda vajadusel vaadata.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- 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 arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Remsima ja milleks seda kasutatakse

Remsima sisaldab toimeainet infliksimabi. Infliksimab on monoklonaalne antikeha – teatud tüüpi valk, mis organismis kinnitub teatud sihtmärkide (nimetatakse TNF (tuumorinekroosifaktor) alfa) külge.

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

- Reumatoidartriit
- Psoriaatiline artriit
- Anküloseeriv spondüliit (Behterevi tõbi)
- Psoriaas
- Crohni tõbi
- Haavandiline koliit.

Remsima toimib, kinnitades valikuliselt TNF alfa külge ja blokeerides selle toimet. TNF-alfa osaleb organismi põletikulistes protsessides, TNF alfat 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 Remsima't, mida te võtate koos 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 Remsima't 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 Remsima't eesmärgiga:

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

Psoriaas

Psoriaas on naha põletikuline haigus. Kui teil on mõõdukas kuni raskekujuline naastuline psoriaas, antakse teile esmalt teisi ravimeid või teisi raviseid, nagu valgusravi. Kui need ravimid või ravid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Remsima't eesmärgiga vähendada haigusnähte ja sümptomeid.

Haavandiline koliit

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

Crohni tõbi

Crohni tõbi on soole põletikuline haigus. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Remsima't eesmärgiga:

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

2. Mida on vaja teada enne Remsima kasutamist

Remsima't ei tohi kasutada

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

Ärge kasutage Remsima't, kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, rääkige neist oma arstiga, enne kui teile manustatakse Remsima't.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ravi või ravi ajal Remsima'ga pidage nõu oma arstiga, kui teil on:

Eelnev kogemus mis tahes infliksimabi sisaldava ravimiga

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

Lokaalsed süstekoha reaktsioonid

- Mõned patsiendid, kes said infliksimabi süste naha alla, kogesid lokaalseid süstekoha reaktsioone. Lokaalse süstekoha reaktsiooni tunnusteks on punetus, valu, sügelus, turse, kõvadustunne, verevalum, veritsus, külmatunne, torkimistunne, ärritus, lööve, haavand, nõgeslööve, villid ja kooriku teke süstekoha nahal.
- Enamus nendest reaktsioonidest on kerge kuni mõõduka raskusega, mis lahenevad enamasti iseenesest päeva jooksul.

Infektsioonid

- Rääkige oma arstile enne Remsima manustamist, kui teil on infektsioon, isegi kui see on väga väike.
- Rääkige oma arstile enne Remsima manustamist, kui te kunagi olete elanud või reisinud piirkonnas, kus sellised infektsioonid nagu histoplasmoos, koktsidioidmükooos või blastomükooos 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 Remsima'ga. Kui olete 65-aastane või vanem, on teil risk suurem.
- Need infektsioonid võivad olla tõsised ning nende hulka võivad kuuluda tuberkuloos, viiruste, seente, bakterite või teiste keskkonna mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid ning sepsis, mis võib olla eluohtlik.

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

Tuberkuloos

- Väga tähtis on, et informeerikssite 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. Infliksimabiga 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 tuberkuloosiravimitega, enne kui teile manustatakse Remsima't.

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

B-hepatiidi viirus

- Rääkige oma arstile enne Remsima kasutamist, 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 blokaatoritega, nagu Remsima, võib põhjustada B-hepatiidi viiruse reaktiveerumist patsientidel, kes on selle viiruse kandjad. See võib mõnedel juhtudel olla eluohtlik.
- Kui teil tekib B-hepatiidi reaktiivatsioon, peab teie arst võib-olla ravi lõpetama ja võib teile anda ravimeid, näiteks tõhusaid viirusvastaseid ravimeid koos toetava raviga.

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 Remsima'ga ravi ajal. Nähtude hulka kuuluvad hingeldus või jalgade paistetused.

Vähk ja lümfoom

- Rääkige oma arstile enne Remsima 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.
- Patsientidel, kes saavad Remsima't, võib olla suurenenud risk lümfoomi või muu vähi tekkeks.
- Mõnedel TNF-blokaatoritega, sh infliksimabiga, 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 vohandeid.
- Mõnel naisel, kes on reumatoidartriidi tõttu saanud ravi infliksimabiga, on tekkinud emakakaelavähk. Naistel, sh üle 60 aasta vanustel naistel, kes saavad Remsima' t, võib arst soovitada regulaarseid emakakaelavähi sõeluuringuid.

Kopsuhaigus või krooniline suitsetamine

- Rääkige oma arstile enne Remsima 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 Remsima kasutamisega olla suurenenud kasvaja tekkerisk.

Närvisüsteemi haigus

- Enne kui teile manustatakse Remsima't, rääkige oma arstile, kui teil on või on kunagi olnud probleem, mis mõjutab teie närvisüsteemi. Siia kuuluvad hulgiskleroos, Guillan-Barré sündroom, kui teil on krambihood või teil on diagnoositudoptiline neuriiit.
- Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad närvihaiguse sümptomid
- Remsima'ga ravi ajal. Nähtude hulka kuuluvad muutused nägemises, nõrkus kätes või jalgades, mistahes kehaosa tuimus või surin.

Ebanormaalsed naha uurised

- Rääkige oma arstile, kui teil on nahas mistahes ebanormaalseid uurised (fistulid), enne kui teile manustatakse Remsima't.

Vaktsineerimised

- Rääkige oma arstiga, kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teil plaanitakse seda teha.
- Te peate tegema soovitatavad vaktsineerimised enne ravi alustamist Remsima'ga. Remsima kasutamise ajal võib teile teha teatud vaktsineerimisi, kuid teile ei tohi manustada elusvaktsiine (vaktsiine, mis sisaldavad elus nõrgestatud haigusetekiitajad), sest need võivad põhjustada infektsiooni.
- Kui te saite raseduse ajal Remsima't, võib ka teie lapsel esimesel eluaastal esineda kõrge risk infektsiooni tekkeks elusvaktsiini manustamise tagajärjel. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Remsima kasutamisest, et nad saaksid otsustada, millal tohib teie last vaktsineerida, sh elusvaktsiinidega nagu BCG vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks).
- Kui te imetate, on tähtis rääkida oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele, et te kasutate Remsima'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 hambaraviprotseduurid

- Rääkige oma arstile, kui teil on plaanis mistahes kirurgilised operatsioonid või hambaraviprotseduurid.
- Rääkige oma kirurgile või hambaarstile, et te saate ravi Remsima'ga, näidates talle oma patsiendi meeldetuletuskaarti.

Maksaprobleemid

- Mõnedel Remsima't saavatel patsientidel on tekkinud tõsised maksaprobleemid.
- Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad maksaprobleemide sümptomid ravi ajal Remsima'ga. Nähtudeks on silmade ja naha kollasus, tumepruuni värvusega uriin, valu või turse paremal ülakõhus, liigesevalu, nahalööbed või palavik.

Vererakkude väike arv

- Mõnedel Remsima't saavatel patsientidel ei pruugi kehas tekkida piisavalt vererakkusid, mis aitavad võidelda infektsioonidega või aidata peatada verejooksu.
- Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal Remsima'ga 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 Remsima't saavatel patsientidel on tekkinud sümptomid, mis viitavad luupuseniemelisele immuunsüsteemi haigusele.
- Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal Remsima'ga sümptomid, mis viitavad luupusele. Nähtudeks on liigesevalu või lööve põskedel või käsivartel, mis on tundlik päikesevalguse suhtes.

Lapsed ja noorukid

Ärge kasutage seda ravimit lastele ja noorukitele alla 18 aasta vanustele, sest puuduvad andmed selle kohta, et see ravim toimiks ja oleks selles vanuses ohutu.

Muud ravimid ja Remsima

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

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

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

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

Remsima'i kasutamise ajal ei tohi te saada elusvaktsiine. Kui kasutate Remsima't raseduse ajal või kui te saate Remsima'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, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega enne Remsima 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. Remsima't tohib kasutada raseduse või imetamise ajal üksnes juhul kui teie arst peab seda hädavajalikuks.
- Te peate vältima rasestumist, kui teid ravitakse Remsima'ga ja 6 kuud pärast seda, kui teil lõpetatakse Remsima-ravi. Vestelge oma arstiga rasestumisvastaste vahendite kasutamisest selle ravi ajal.
- Kui te saite raseduse ajal Remsima't, võib teie lapsel esineda kõrgenenud risk infektsiooni tekkeks.
- On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Remsima kasutamisest enne, kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiini. Kui saite raseduse ajal Remsima't, 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 elusvaktsiine, 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 Remsima'i, enne kui teie lapsele manustatakse mis tahes vaktsiini. Imetamise ajal ei tohi teie laps saada elusvaktsiine, välja arvatud juhul kui teie lapse arst soovib teisiti.
- On leitud, et lastel, kes on sündinud raseduse ajal infliksimabiga 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

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

Remsima sisaldab naatriumi ja sorbitooli

Remsima sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba" ja 45 mg sorbitooli ühes 120 mg annuses.

3. Kuidas Remsima't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Reumatoidartriit

Arst alustab teie ravi kas kahe Remsima annusega 3 mg iga kehakaalu kg kohta, mis manustatakse intravenoosse infusioonina (antakse teile veeni kaudu 2 tunni jooksul), või ilma. Kui ravi alustatakse Remsima intravenoosse infusiooni annustega, manustatakse need 2-nädalase vahega intravenoosse infusioonina. Nelja nädala möödumisel viimasest intravenoossest infusioonist manustatakse teile Remsima't nahaaluse süstena (subkutaanne süste).

Remsima subkutaanse süste soovitatavaks annuseks on 120 mg iga kahe nädala järel hoolimata kehakaalust.

Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit (Behterevi tõbi) ja psoriaas

Arst alustab teie ravi kahe Remsima annusega 5 mg iga kehakaalu kg kohta, mis manustatakse intravenoosse infusioonina (antakse teile veeni kaudu 2 tunni jooksul). Need annused manustatakse 2-

nädalase vahega intravenoosse infusioonina. Nelja nädala möödumisel viimasest intravenoosest infusioonist manustatakse teile Remsima't nahaaluse süstena (subkutaanne süste).

Remsima subkutaanse süste soovitatavaks annuseks on 120 mg iga kahe nädala järel hoolimata kehakaalust.

Crohni tõbi ja haavandiline koliit

Arst alustab teie ravi kahe Remsima annusega 5 mg iga kehakaalu kg kohta, mis manustatakse intravenoosse infusioonina (antakse teile veeni kaudu 2 tunni jooksul). Need annused manustatakse 2-nädalase vahega intravenoosse infusioonina. Nelja nädala möödumisel viimasest intravenoosest infusioonist manustatakse teile Remsima't nahaaluse süstena (subkutaanne süste).

Remsima subkutaanse süste soovitatavaks annuseks on 120 mg iga kahe nädala järel hoolimata kehakaalust.

Kuidas Remsima't manustatakse

- Remsima 120 mg süstelahus manustatakse ainult nahaaluse süstena (subkutaanselt). Oluline on kontrollida ravimpreparaadi etikette, et tagada määratud ravimvormi õige kasutamine.
- Reumatoidartriidiga patsientidel võib arst soovitada Remsima ravi alustamist kas kahe Remsima intravenoosse infusiooni annusega või ilma. Crohni tõve, haavandilise koliidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artriidi või psoriaasiga patsientidel alustatakse Remsima ravi kahe Remsima infusiooni annusega.
- Kui Remsima ravi alustatakse ilma kahe Remsima intravenoosse infusiooni annuseta, on allpool toodud tabelis märgitud, kui tihti peate oma ravimit pärast esimest annust manustama.

2. annus	1 nädal pärast 1. annust
3. annus	2 nädalat pärast 1. annust
4. annus	3 nädalat pärast 1. annust
5. annus	4 nädalat pärast 1. annust
Edaspidised annused	6 nädalat pärast 1. annust ja seejärel iga 2 nädala järel

- Kui teie arst või meditsiiniõde manustab teile ravi alustamiseks kaks Remsima intravenoosse infusiooni annust, manustatakse need 2-nädalase vahega, ja esimese Remsima annuse subkutaanse süstena saate 4 nädalat pärast viimast intravenoosset infusiooni, seejärel saate Remsimat subkutaanse süstena iga 2 nädala järel.
- Esimene subkutaanne Remsima annus manustatakse arsti järelevalve all.
- Korrekse koolituse järgselt ja kui te tunnete, et teid on piisavalt koolitatud ja olete enesekindel ise Remsima't süstima, võib arst teil lubada järgmised Remsima annused ise kodus süstida.
- Kui teil on ise-süstimise kohta küsimusi, siis rääkige sellest oma arstiga. Selle infolehe lõpus on toodud täpsed „**Kasutusjuhised**“.

Kui te manustate liiga palju Remsima't

Kui te manustasite rohkem Remsima't kui oleks pidanud (kas liiga palju süstides ühel korral või sagedasti), siis võtke kohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Hoidke ravimi välispakend alati endaga kaasas, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Remsima't kasutada

Unustatud annus kuni 7 päeva

Kui te unustate Remsima annuse kuni 7 päeva jooksul, peate unustatud annuse kohe manustama. Järgmine annus manustage järgmisel algselt kavandatud kuupäeval ja seejärel jätkake algselt annustamist.

Unustatud annus 8 või enam päeva

Kui teil jääb Remsima annus kaheksa või enamaks päevaks vahele, ei tohi te pärast algset kavandatud annust unustatud annust manustada. Järgmine annus manustage järgmisel algselt kavandatud kuupäeval ja seejärel jätkake algselt annustamist.

Kui te ei ole kindel, millal Remsima't süstida, siis pidage nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Informeerige oma arsti kohe, 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.
- **Lokaalse süstekoha reaktsiooni nähud** nagu punetus, valu, sügelus, turse, kõvadustunne, verevalum, veritsemine, külmatunne, torkimistunne, ärritus, lööve, haavand, nõgeslööve, villide ja kooriku teke.
- **Südamehaiguse nähud**, nagu ebamugavustunne või valu rinnus, valu käsivarres, kõhuvalu, hingeldus, ärevus, joobnud tunne, pearinglus, minestus, higistamine, iiveldus, oksendamine, südamepekslemine või värinad rinnus, kiire või aeglane südame löögisagedus 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 nahasõlmekehed, sünnimärkide või naha värvuse muutused või ebatavaline veritsus tupest.
- **Kopsuhaiguse nähud**, nagu köhimine, hingamisraskused või pitsitustunne rinnus.
- **Närvisüsteemi haiguse nähud (sh 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, peeringlus, tasakaalu või koordineerimise kadu või tugev peavalu), krampid, mistahes kehaosa /tuimus või käte või jalgade nõrkus, silmanägemise muutused, nagu kahelinägemine 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, liigesevalud, 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.

Remsima kasutamisel on esinenud järgmised kõrvaltoimed:

Väga sage: võivad mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st

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

Sage: võivad mõjutada 1 kuni 10 inimest 100-st

- Muutused maksa töös, maksaensüümide aktiivsuse tõus (kajastuvad vereproovides)
- Kopsu- või rindkere infektsioonid, nagu bronhiit või kopsupõletik
- Raske või valulik hingamine, valu rinnus
- Verejooks maos või sooltes, kõhulahtisus, seedehäire, kõrvetised, kõhukinnisus
- Nõgestõve tüüpi lööve (nõgeslööve), sügelev lööve või nahakuivus
- Tasakaaluprobleemid või pearinglus
- Palavik, suurenenud higistamine
- Vereringeprobleemid, nagu madal või kõrge vererõhk
- Sinikate teke, kuumahood või ninaverejooks; soe, punane nahk (punetus)
- Väsimuse või nõrkuse tunne
- Bakteriaalsed nakkused, nagu veremürgitus, mädapaise või nahapõletik (tselluliit)
- Naha seeninfektsioon
- Vereprobleemid, nagu kehvveresus või madal valgete vereliblede arv
- Paistes lümfisõlmed
- Depressioon, uneprobleemid
- Silmaprobleemid, sh punetavad silmad ja põletikud
- Kiire südame löögisagedus (tahhükardia) või südamekloppimine
- 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
- Kül mavärinad, vedeliku kogunemine naha alla, mis põhjustab turset
- Tuimus või kihelustunne.

Aeg-ajalt: võivad mõjutada 1 kuni 10 inimest 1000-st

- Verevarustuse puudulikkus, veeni turse
- Verekogumid väljaspool veresooni (hematoom) või verevalumite teke
- Nahaprobleemid, nagu villide teke, soolatuükad, naha ebatavaline 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
- Krambid, 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.

Harv: võivad mõjutada kuni 1 inimest 1000-st

- Verevähi tüüp (lümfoom)
- Teie veri ei varusta teie organismi piisavalt hapnikuga, vereringeprobleemid, nagu veresoonte ahenemine
- Ajukelme põletik (meningiit)
- Infektsioonid nõrgenenud immuunsüsteemi tõttu
- B-hepatiidi infektsioon, kui teil on minevikus olnud B-hepatiidi
- 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 epidermaalnekroolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos
- Teised nahaprobleemid, nagu multiformne erüteem, villid ja naha irdumine või mädakolded (furunkuloos)
- Tõsised närvisüsteemi häired, nagu transversaalskleroos, hulgiskleroosi sarnane haigus, nägemisnärvipõletik või Guillain-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 valgeverelibled arv
- Väikesed punased või lillad täpid nahal, mis on tingitud nahaalusest veritsusest
- Kõrvalekalded immuunsüsteemi töös osaleva verevalgu (komplementi faktor) väärtustes
- Lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakasvilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel).

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- Vähk
- Harv verevähk, mis puudutab enamasti 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
- Dermatomiüosiidiks (lihasnõrkus, millega kaasneb nahalööve) nimetatava seisundi halvenemine
- Südameinfarkt
- Insult
- Ajutine nägemise kaotus infusiooni ajal või 2 tunni jooksul pärast infusiooni

- Infektsioon pärast elusvaktsiini saamist, sest immuunsüsteem on nõrgenenud.

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 Remsima't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast märgit „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida ravimpreparaat välispakendis, valguse eest kaitstult.
- Seda ravimit võib hoida originaalpakendis väljaspool külmkappi temperatuuril kuni 25 °C ühekordselt kuni 28 päeva 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.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Remsima sisaldab

- Toimeaine on infliksimab. Üks 1 ml üheannuseline süstel sisaldab 120 mg infliksimabi.
- Teised koostisosad on atseethape, naatriumatsetaatrihüdraat, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi.

Kuidas Remsima välja näeb ja pakendi sisu

Remsima on selge kuni läbipaistmatu, värvitu kuni helepruun lahus, mis on saadaval ühekordseks kasutamiseks mõeldud süstlina.

Iga pakend sisaldab 1 süstlit 2 alkoholipadjakesega, 2 süstlit 2 alkoholipadjakesega, 4 süstlit 4 alkoholipadjakesega või 6 süstlit 6 alkoholipadjakesega.

Iga pakend sisaldab 1 süstlit automaatse nõelakaitsega ja 2 alkoholipadjakesega, 2 süstlit automaatse nõelakaitse ja 2 alkoholipadjakesega, 4 süstlit automaatse nõelakaitse ja 4 alkoholipadjakesega või 6 süstlit automaatse nõelakaitse ja 6 alkoholipadjakesega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Iirimaa

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Saksamaa

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Prantsusmaa

Kymos, SL
Ronda De Can Fatjó 7B, Parc Tecnològic del Vallès,
Cerdanyola del Vallès,
Barcelona, 08290,
Hispaania

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800
info@mint.com.mt

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

BIANEE A.E.

Τηλ: +30 210 8009111 – 120

España

Kern Pharma, S.L.

Tel: +34 93 700 25 25

France

Celltrion Healthcare France SAS

Tél: + 33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

OKTAL PHARMA d.o.o.

Tel: +385 1 6595 777

oktal-pharma@oktal-pharma.hr

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungverjaland

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.

Via Luigi Galvani, 24 - 20124 Milano (MI)

Tel: +39 0247 927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: + 357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungārija

Österreich

Astro-Pharma GmbH

Tel: +43 1 97 99 860

office@astropharma.at

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Węgry

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos

Farmacêuticos,

Sociedade Unipessoal, Lda.

Tel: +351 214 200 290

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

Slovenija

OKTAL PHARMA d.o.o.

Tel: +386 1 519 29 22

info@oktal-pharma.si

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.

Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungern

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Tel: +353 1 223 4026

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}**Muud teabeallikad**Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

7. Kasutusjuhised

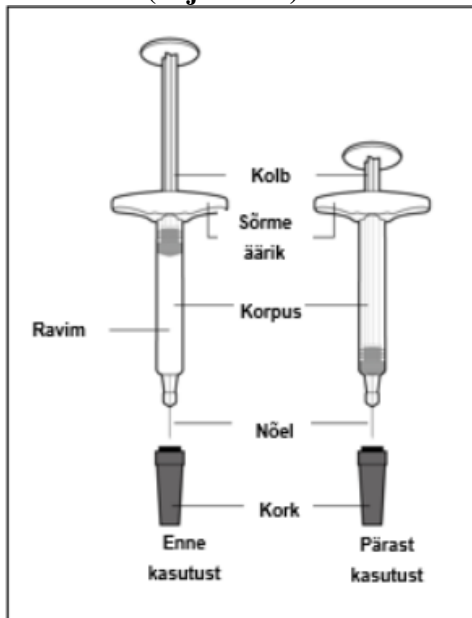
Enne Remsima süstli kasutamist lugege hoolikalt toodud kasutusjuhiseid. Kui teil on Remsima süstli kasutamise kohta küsimusi, siis pidage nõu tervishoiutöötajaga.

Oluline teave

- Kasutage süstlit **AINULT siis**, kui tervishoiutöötaja on teid koolitanud, kuidas süstet ette valmistada ja teha.
- Küsige tervishoiutöötajalt, kui tihti te peate süsteid tegema.
- Iga süste tegemisel vahetage süstekohta. Iga uus süstekoht peab olema vähemalt 3 cm eelmisest süstekohast eemal.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui see kukkus maha või on nähtavalt kahjustatud. Kahjustatud süstel ei pruugi korrektselt toimida.
- **Ärge** korduvkasutage süstlit.
- **Ärge** kunagi raputage süstlit.

Remsima süstli kohta

Süstli osad (vt joonis A):



Joonis A

- **Ärge** eemaldage korki enne, kui olete valmis süstet tegema. Korgi eemaldamise järgselt ei tohi süstlile uuesti korki tagasi peale panna.

Süsteks ettevalmistamine

1. Koguge süsteks vajaminevad vahendid kokku.

- a. Valmistage ette puhas lame pind, nagu laud või kapipealne, hästi valgustatud kohas.
- b. Võtke süstel pakendist, mida säilitatakse külmpapiks, välja süstlit selle korpuse keskosast hoides.
- c. Veenduge, et teil on olemas järgmised tarvikud:
 - süstel;
 - alkoholitups
 - vatitups või marli*
 - plaaster*
 - teravate tarvikute käitlemise konteiner*.

**Neid ei ole pakendis kaasas.*

2. Kontrollige süstlit.

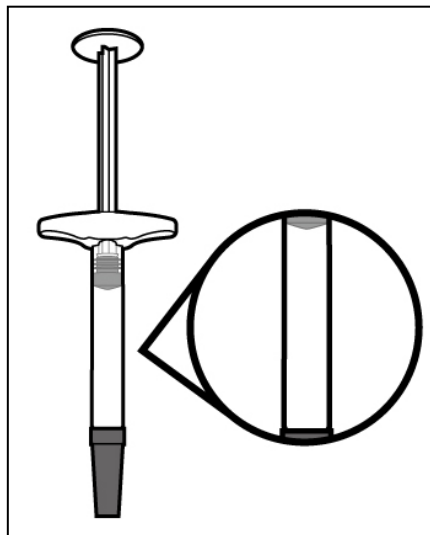
Ärge kasutage süstlit, kui:

- see on mõranenud või kahjustatud.
- aegumiskuupäev on möödunud.

3. Kontrollige ravimit (vt joonis B).

Vedelik peab olema selge, värvitu või helepruun. Ärge kasutage süstlit, kui vedelik on hägune, selle värv on muutunud või see sisaldab osakesi.

Märkus: vedelikus võivad olla õhumullid. See on normaalne.



Joonis B

4. Oodake 30 minutit.

- a. Jätke süstel 30 minutiks toatemperatuurile, et lasta sel soojeneda.

Ärge soojendage süstlit soojusallikatega, nagu kuum vesi või mikrolaineahi.

5. Valige süstekoht (vt joonis C).

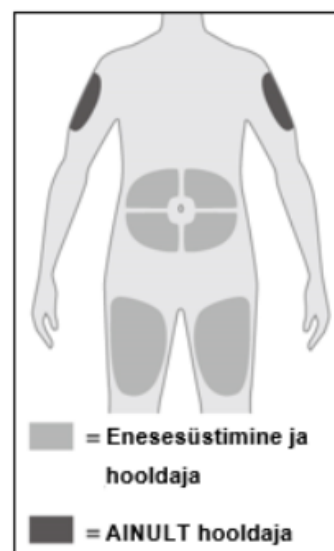
- a. Valige süstekoht. Te võite süstida:

- reite esiossa.
- kõhtu, v.a 5 cm naba ümbruses (naba).
- käsivarte väliskülgedesse (AINULT hooldaja).

Ärge süstige nahka, mis on 5 cm kaugusel nabast või mis on hell, kahjustatud, sinikatega kaetud või armistunud.

Märkus: muutke süstekohta iga kord, kui te süste teete.

Iga uus süste peaks olema vähemalt 3 cm eelmisest süstekohtast kaugemal.



Joonis C

6. Peske käed.

- a. Peske käed seebi ja veega ning loputage neid põhjalikult.

7. Puhastage süstekoht.

- a. Puhastage süstekohta alkoholitupsuga.
b. Laske nahal enne süstet kuivada.

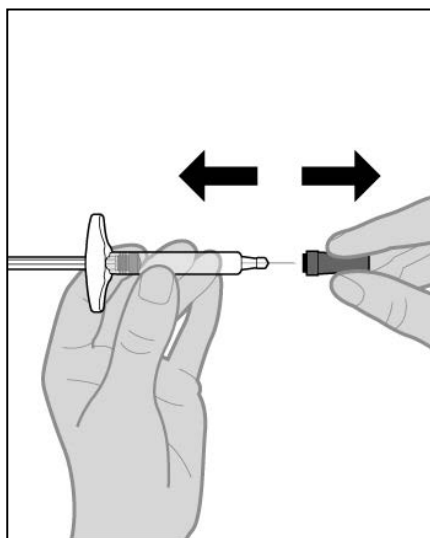
Ärge puhuge süstekohale ega puudutage seda enne süste tegemist.

Tehke süste

8. Eemaldage kork (vt joonis D).

a. Tõmmake kork otse ära ning asetage see kõrvale.
Ärge puudutage nõela. Vastasel juhul võite saada nõelatorke vigastuse.

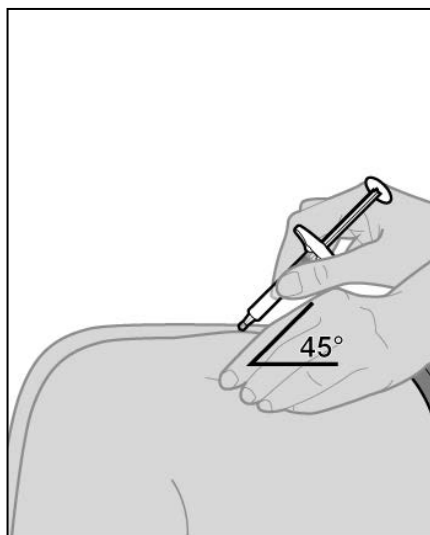
Märkus: Mõne tilga vedeliku eraldumine nõelast on normaalne.



Joonis D

9. Sisestage süstel süste kohta (vt joonis E).

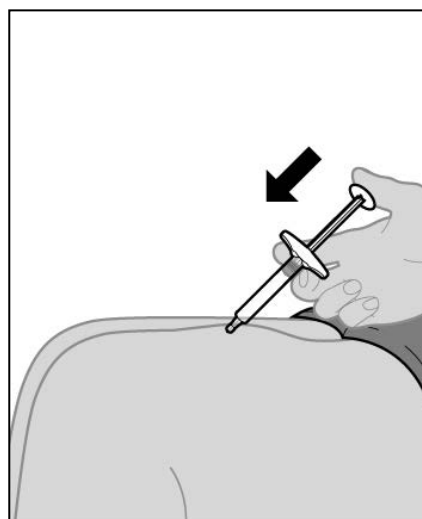
- Hoidke süstlit ühe käega selle korpusest pöidla ja nimetissõrme vahel.
- Teise käega näpistage kergelt puhastatud nahavolti.
- Sisestage kiirelt ja „viskelaadse” liigutusega nõel täielikult nahavolti 45-kraadise nurga all.



Joonis E

10. Tehke süste (vt joonis F).

- Nõela sisestamise järgselt laske nahk näppude vahelt lahti.
- Lükake kolb aeglaselt alla lõpuni, kuni süstel on tühi.

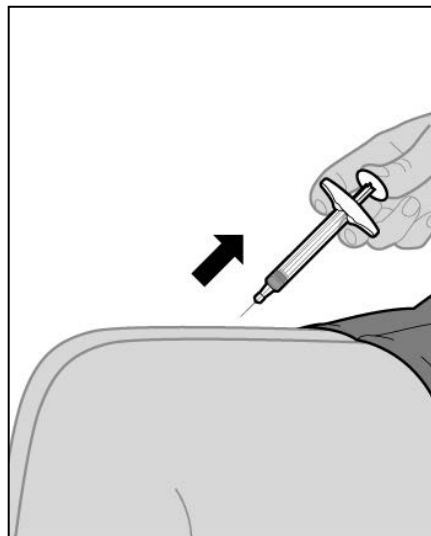


Joonis F

11. Eemaldage nõel süstekohast (vt joonis G).

- Eemaldage nõel nahast sama nurga all, kui see oli sisestamisel.
- Vajutage süstekohale õrnalt vatitups või marli ning hoidke 10 sekundit.
- Vajadusel pange peale plaaster.

Ärge hõõruge süste kohta.



Joonis G

Süste järgselt

12. Süstli käitlemine (vt joonis H).

- Pange kasutatud süstel selleks mõeldud teravate esemete käitlemise konteinerisse kohe pärast kasutust.
- Kui teil ei ole selleks mõeldud teravate esemete käitlemise konteinerit, siis võite kasutada olmekonteinerit:
 - mis on valmistatud paksust plastikust;
 - mida on võimalik tihedalt sulgeda, millel on läbistamiskindel kaas, mida teravad esemed ei saa läbistada;
 - mis on kasutuse ajal püsti ja stabiilne;
 - mis on lekkekindel; ja
 - korrektselt sildistatud, hoiatades ohtlike jäätmete eest konteineris.
- Kui teravate esemete konteiner on täis saamas, siis tuleb see käidelda kohalike nõuete kohaselt.

Ärge asetage süstlile korki uuesti peale.

Märkus: hoida süstel ja teravate esemete käitlemise konteiner laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.



Joonis H

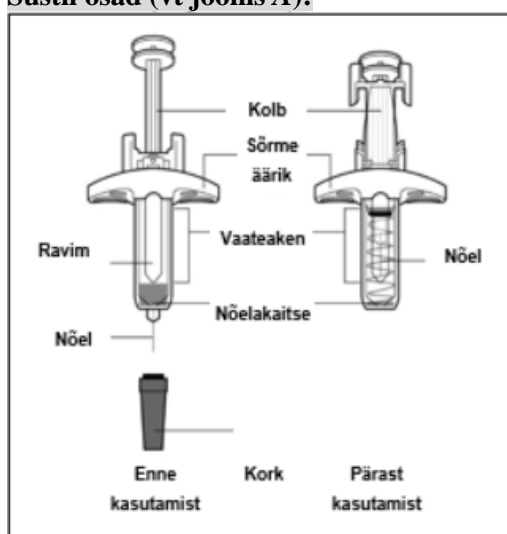
Enne Remsima süstli kasutamist lugege hoolikalt kasutusjuhiseid. Kui teil on Remsima süstli kasutamise kohta küsimusi, siis pidage nõu tervishoiutöötajaga.

Oluline teave

- Kasutage süstlit **AINULT siis**, kui tervishoiutöötaja on teid koolitanud, kuidas süstet ette valmistada ja teha.
- Küsige tervishoiutöötajalt, kui tihti te peate süsteid tegema.
- Iga süste tegemisel vahetage süstekohta. Iga uus süstekoht peab olema vähemalt 3 cm eelmisest süstekohest eemal.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui see kukkus maha või see on nähtavalt kahjustatud. Kahjustatud süstel ei pruugi korrektselt toimida.
- **Ärge** korduvkasutage süstlit.
- **Ärge** kunagi raputage süstlit.

Remsima süstli kohta

Süstli osad (vt joonis A):



Joonis A

- **Ärge** eemaldage korki enne, kui olete valmis süstet tegema. Korgi eemaldamise järgselt ei tohi süstlile uuesti korki tagasi peale panna.

Süsteks ettevalmistamine

1. Koguge süsteks vajaminevad vahendid kokku.

- Valmistage ette puhas lame pind, nagu laud või kapipealne, hästi valgustatud kohas.
- Võtke süstel pakendist, mida säilitatakse külmpapiks, välja süstlit selle korpuse keskosast hoides.
- Veenduge, et teil on olemas järgmised tarvikud:
 - süstel;
 - alkoholitups
 - vatitups või marli*
 - plaaster*
 - teravate tarvikute käitlemise konteiner*.

*Neid ei ole pakendis kaasas.

2. Kontrollige süstlit.

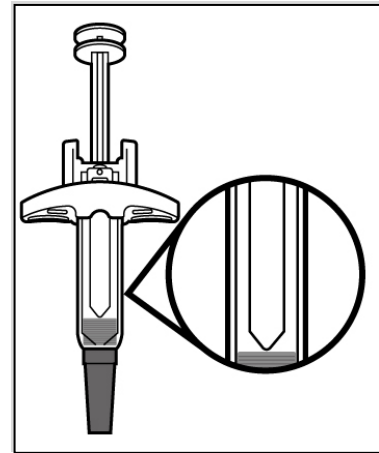
Ärge kasutage süstlit, kui:

- see on mõranenud või kahjustatud.
- aegumiskuupäev on möödunud.

3. Kontrollige ravimit (vt joonis B).

Vedelik peab olema selge, värvitu või helepruun. Ärge kasutage süstlit, kui vedelik on hägune, selle värv on muutunud või see sisaldab osakesi.

Märkus: vedelikus võivad olla õhumullid. See on normaalne.



Joonis B

4. Oodake 30 minutit.

- a. Jätke süstel 30 minutiks toatemperatuurile, et lasta sel soojeneda.

Ärge soojendage süstlit soojusallikatega nagu kuum vesi või mikrolaineahi.

5. Valige süstekoht (vt joonis C).

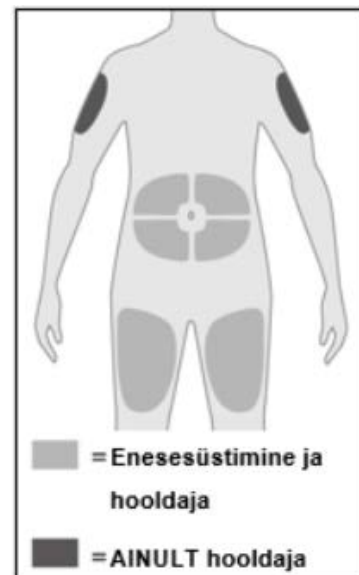
- a. Valige süstekoht. Te võite süstida:

- reite esiossa.
- kõhtu, v.a 5 cm naba ümbruses (naba).
- käsivarte väliskülgedesse (AINULT hooldaja).

Ärge süstige nahka, mis on 5 cm kaugusel nabast või mis on hell, kahjustatud, sinikatega kaetud või armistunud.

Märkus: muutke süstekohta iga kord, kui te süste teete.

Iga uus süste peaks olema vähemalt 3 cm eelmisest süstekohast kaugemal.



Joonis C

6. Peske käed.

- a. Peske käed seebi ja veega ning loputage neid põhjalikult.

7. Puhastage süstekoht.

- a. Puhastage süstekohta alkoholitupsuga.
- b. Laske nahal enne süstet kuivada.

Ärge puhuge süstekohale ega puudutage seda enne süste tegemist.

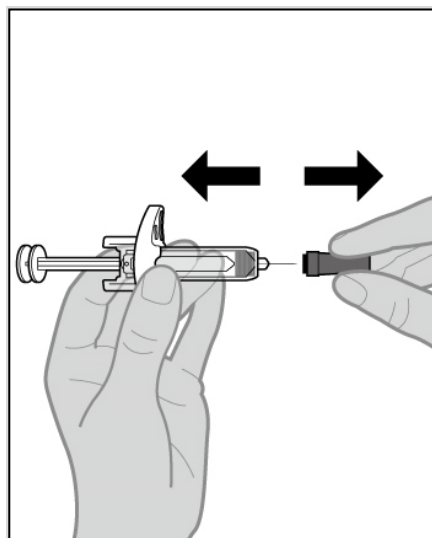
Tehke süste

8. Eemaldage kork (vt joonis D).

- a. Tõmmake kork otse ära ning asetage see kõrvale.

Ärge puudutage nõela. Vastasel juhul võite saada nõelatorke vigastuse.

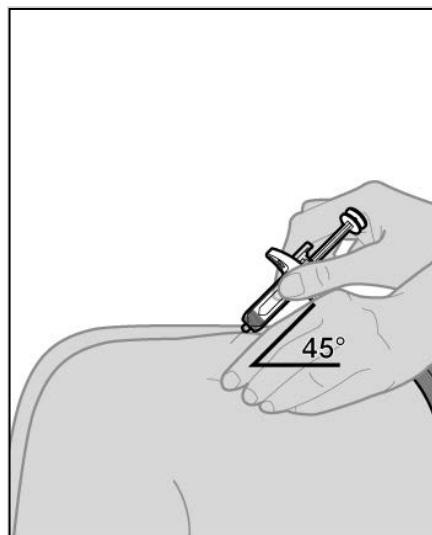
Märkus: Mõne tilga vedeliku eraldumine nõelast on normaalne.



Joonis D

9. Sisestage süstel süste kohta (vt joonis E).

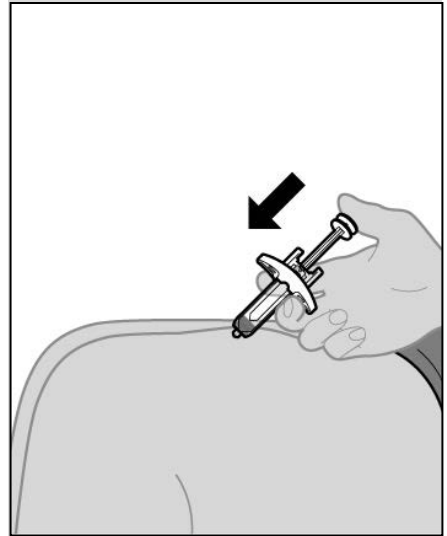
- a. Hoidke süstlit ühe käega selle korpusest pöidla ja nimetissõrme vahel.
- b. Teise käega näpistage kergelt puhastatud nahavolti.
- c. Sisestage kiirelt ja „viskelaadse” liigutusega nõel täielikult nahavolti 45-kraadise nurga all.



Joonis E

10. Tehke süste (vt joonis F).

- a. Nõela sisestamise järgselt laske nahk näppude vahelt lahti.
- b. Lükake kolb aeglaselt alla lõpuni kuni süstel on tühi.

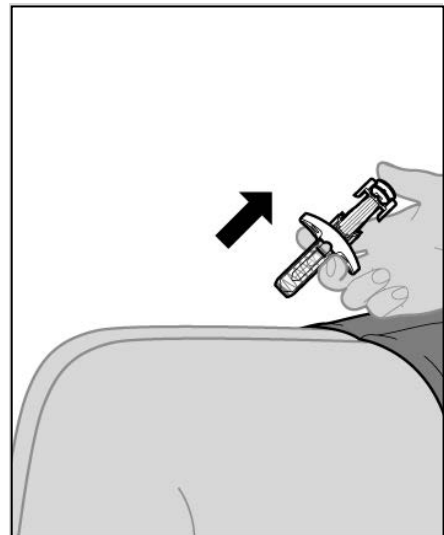


Joonis F

11. Eemaldage nõel süstekohast (vt joonis G).

- a. Eemaldage nõel nahast sama nurga all, kui see oli sisestamisel.
- b. Vajutage süstekohale õrnalt vatitups või marli ning hoidke 10 sekundit.
- c. Vajadusel pange peale plaaster.

Ärge hõõruge süstekohta.



Joonis G

Süste järgselt

12. Süstli käitlemine (vt joonis H).

- a. Pange kasutatud süstel selleks mõeldud teravate esemete käitlemise konteinerisse kohe pärast kasutust.
- b. Kui teil ei ole selleks mõeldud teravate esemete käitlemise konteinerit, siis võite kasutada olmekonteinerit:
 - mis on valmistatud paksust plastikust;
 - mida on võimalik tihedalt sulgeda, millel on läbistamiskindel kaas, mida teravad esemed ei saa läbistada;
 - mis on kasutuse ajal püsti ja stabiilne;
 - mis on lekkekindel; ja
 - korrektselt sildistatud, hoiatades ohtlike jäätmete eest konteineris.
- c. Kui teravate esemete konteiner on täis saamas, siis tuleb see käidelda kohalike nõuete kohaselt.

Ärge asetage süstlile korki uuesti peale.

Märkus: hoida süstel ja teravate esemete käitlemise konteiner laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.



Joonis H

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Remsima 120 mg süstelahus pen-süstlis infliksimab

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 Patsiendimeeldetuletuskaardi, mis sisaldab olulist ohutusalast informatsiooni, mida te peate silmas pidama enne ravi Remsima'ga ja kogu ravi vältel.
- Uue kaardi kasutuselevõtmisel hoidke praegust kaarti alles 4 kuud pärast Remsima viimast annust, et saaksite seda vajadusel vaadata.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- 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 arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Remsima ja milleks seda kasutatakse

Remsima sisaldab toimeainet infliksimabi. Infliksimab on monoklonaalne antikeha – teatud tüüpi valk, mis organismis kinnitub teatud sihtmärkide (nimetatakse TNF (tuumorinekroosifaktor) alfa) külge.

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

- Reumatoidartriit
- Psoriaatiline artriit
- Anküloseeriv spondüliit (Behterevi tõbi)
- Psoriaas
- Crohni tõbi
- Haavandiline koliit.

Remsima toimib, kinnitades valikuliselt TNF alfa külge ja blokeerides selle toimet. TNF-alfa osaleb organismi põletikulistes protsessides, TNF alfat 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 Remsima't, mida te võtate koostise 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 Remsima't 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 Remsima't eesmärgiga:

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

Psoriaas

Psoriaas on naha põletikuline haigus. Kui teil on mõõdukas kuni raskekujuline naastuline psoriaas, antakse teile esmalt teisi ravimeid või teisi raviseid, nagu valgusravi. Kui need ravimid või ravid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Remsima't eesmärgiga vähendada haigusnähte ja sümptomeid.

Haavandiline koliit

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

Crohni tõbi

Crohni tõbi on soole põletikuline haigus. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Remsima't eesmärgiga:

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

2. Mida on vaja teada enne Remsima kasutamist

Remsima't ei tohi manustada

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

Ärge kasutage Remsima't, kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, rääkige neist oma arstiga, enne kui teile manustatakse Remsima't.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ravi või ravi ajal Remsima'ga pidage nõu oma arstiga, kui teil on:

Eelnev kogemus mis tahes infliksimabi sisaldava ravimiga

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

Lokaalsed süstekoha reaktsioonid

- Mõned patsiendid, kes said infliksimabi süste naha alla, kogesid lokaalseid süstekoha

reaktsioone. Lokaalse süstekoha reaktsiooni tunnusteks on punetus, valu, sügelus, turse, kõvadustunne, verevalum, veritsus, külmatunne, torkimistunne, ärritus, lööve, haavand, nõgeslööve, villid ja kooriku teke süstekoha nahal.

- Enamus nendest reaktsioonidest on kerge kuni mõõduka raskusega, mis lahenevad enamasti iseenesest päeva jooksul.

Infektsioonid

- Rääkige oma arstile enne Remsima manustamist, kui teil on infektsioon, isegi kui see on väga väike.
- Rääkige oma arstile enne Remsima 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 Remsima'ga. Kui olete 65-aastane või vanem, on teil risk suurem.
- Need infektsioonid võivad olla tõsised ning nende hulka võivad kuuluda tuberkuloos, viiruste, seente, bakterite või teiste keskkonna mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid ning sepsis, mis võib olla eluohtlik.

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad Remsima's ravi jooksul infektsiooninähud. Nähtude hulka kuuluvad palavik, köha, gripitaolised nähud, halb enesetunne, punane või kuum nahk, haavad või probleemid hammastega. Teie arst võib soovitada Remsima's ga 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. Infliksimabiga 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 tuberkuloosiravimitega, enne kui teile manustatakse Remsima't.

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

B-hepatiidi viirus

- Rääkige oma arstile enne Remsima kasutamist, 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 blokaatoritega, nagu Remsima, võib põhjustada B-hepatiidi viiruse reaktiveerumist patsientidel, kes on selle viiruse kandjad. See võib mõnedel juhtudel olla eluohtlik.
- Kui teil tekib B-hepatiidi reaktiivatsioon, peab teie arst võib-olla ravi lõpetama ja võib teile anda ravimeid, näiteks tõhusaid viirusvastaseid ravimeid koos toetava raviga.

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 Remsima'ga ravi ajal. Nähtude hulka kuuluvad hingeldus või jalgade paistetused.

Vähk ja lümfoom

- Rääkige oma arstile enne Remsima 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.
- Patsientidel, kes võtavad Remsima't, võib olla suurenenud risk lümfoomi või muu vähi tekkeks.
- Mõnedel TNF-blokaatoritega, sh infliksimabiga, 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 vohandeid.
- Mõnel naisel, kes on reumatoidartriidi tõttu saanud ravi infliksimabiga, on tekkinud emakakaelavähk. Naistel, sh üle 60 aasta vanustel naistel, kes võtavad Remsima't, võib arst soovitada regulaarseid emakakaelavähi sõeluuringuid.

Kopsuhaigus või krooniline suitsetamine

- Rääkige oma arstile enne Remsima 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 Remsima kasutamisega olla suurenenud kasvaja tekkerisk.

Närvisüsteemi haigus

- Enne kui teile manustatakse Remsima't, rääkige oma arstile, kui teil on või on kunagi olnud probleem, mis mõjutab teie närvisüsteemi. Siia kuuluvad hulgiskleroos, Guillan-Barré sündroom, kui teil on krambihood või teil on diagnoositud optiline neuriiit.

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

Ebanormaalsed naha uurised

- Rääkige oma arstile, kui teil on nahas mistahes ebanormaalseid uurised (fistulid), enne kui teile manustatakse Remsima't.

Vaktsineerimised

- Rääkige oma arstiga, kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teil plaanitakse seda teha.
- Te peate tegema soovitatavad vaktsineerimised enne ravi alustamist Remsima'ga. Remsima kasutamise ajal võib teile teha teatud vaktsineerimisi, kuid teile ei tohi manustada elusvaktsiine (vaktsiine, mis sisaldavad elus nõrgestatud haigusetekiitajaid), sest need võivad põhjustada infektsioone.
- Kui te saite raseduse ajal Remsima't, võib ka teie lapsel esimesel eluaastal esineda kõrge risk infektsiooni tekkeks elusvaktsiini manustamise tagajärjel. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Remsima kasutamisest, et nad saaksid otsustada, millal tohib teie last vaktsineerida, sh elusvaktsiinidega nagu BCG vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks).
- Kui te imetate, on tähtis rääkida oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele, et te kasutate Remsima'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 mistahes kirurgilised operatsioonid või hambaravi protseduurid.
- Rääkige oma kirurgile või hambaarstile, et te saate ravi Remsima'ga, näidates talle oma patsiendi meeldetuletuskaarti.

Maksaprobleemid

- Mõnedel Remsima't saavatel patsientidel on tekkinud tõsised maksaprobleemid.
- Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad maksaprobleemide sümptomid ravi ajal Remsima'ga. Nähtudeks on silmade ja naha kollasus, tumepruuni värvusega uriin, valu või turse paremal ülakõhus, liigesevalu, nahalööbed või palavik.

Vererakkude väike arv

- Mõnedel Remsima't 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 Remsima'ga sümptomid, mis viitavad väikesele 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 Remsima't saavatel patsientidel on tekkinud sümptomid, mis viitavad luupuseniemelisele immuunsüsteemi haigusele.
- Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal Remsima'ga sümptomid, mis viitavad luupusele. Nähtudeks on liigesevalu või lööve põskedel või käsivartel, mis on tundlik päikesevalguse suhtes.

Lapsed ja noorukid

Ärge kasutage seda ravimit lastele ja noorukitele alla 18 aasta vanustele, sest puuduvad andmed selle kohta, et see ravim toimiks ja oleks selles vanuses ohutu.

Muud ravimid ja Remsima

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

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

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

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

Remsima kasutamise ajal ei tohi te saada elusvaktsiine. Kui kasutasite Remsima't raseduse ajal või kui te saate Remsima'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, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega enne Remsima kasutamist.

Rasedus, imetamine ja viljakus

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Remsima't tohib kasutada raseduse või imetamise ajal üksnes juhul kui teie arst peab seda hädavajalikuks.
- Te peate vältima rasedumist, kui teid ravitakse Remsima'ga ja 6 kuud pärast seda, kui teil lõpetatakse Remsima-ravi. Vestelge oma arstiga rasedumisvastaste vahendite kasutamisest selle ravi ajal.
- Kui te saite raseduse ajal Remsima't, võib teie lapsel esineda kõrgenenud risk infektsiooni tekkeks.
- On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Remsima kasutamisest enne, kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiini. Kui saite raseduse ajal Remsima't, 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 elusvaktsiine, 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 Remsima'i, enne kui teie lapsele manustatakse mis tahes vaktsiini. Imetamise ajal ei tohi teie laps saada elusvaktsiine, välja arvatud juhul kui teie lapse arst soovib teisiti.
- On leitud, et lastel, kes on sündinud raseduse ajal infliksimab ravisaanud 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

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

Remsima sisaldab naatriumi ja sorbitooli

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba" ja 45 mg sorbitooli ühes 120 mg annuses.

3. Kuidas Remsima't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Reumatoidartriit

Arst alustab teie ravi kas kahe Remsima annusega 3 mg iga kehakaalu kg kohta, mis manustatakse intravenoosse infusioonina (antakse teile veeni kaudu 2 tunni jooksul), või ilma. Kui ravi alustatakse Remsima intravenoosse infusiooni annustega, manustatakse need 2-nädalase vahega intravenoosse infusioonina. Nelja nädala möödumisel viimasest intravenoossest infusioonist manustatakse teile Remsima't nahaaluse süstena (subkutaanne süste).

Remsima subkutaanse süste soovitatavaks annuseks on 120 mg iga kahe nädala järel hoolimata kehakaalust.

Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit (Behterevi tõbi) ja psoriaas

Arst alustab teie ravi kahe Remsima annusega 5 mg iga kehakaalu kg kohta, mis manustatakse intravenoosse infusioonina (antakse teile veeni kaudu 2 tunni jooksul). Need annused manustatakse 2-

nädalase vahega intravenoosse infusioonina. Nelja nädala möödumisel viimasest intravenoosest infusioonist manustatakse teile Remsima't nahaaluse süstena (subkutaanne süste).

Remsima subkutaanse süste soovitatavaks annuseks on 120 mg iga kahe nädala järel hoolimata kehakaalust.

Crohni tõbi ja haavandiline koliit

Arst alustab teie ravi kahe Remsima annusega 5 mg iga kehakaalu kg kohta, mis manustatakse intravenoosse infusioonina (antakse teile veeni kaudu 2 tunni jooksul). Need annused manustatakse 2-nädalase vahega intravenoosse infusioonina. Nelja nädala möödumisel viimasest intravenoosest infusioonist manustatakse teile Remsima't nahaaluse süstena (subkutaanne süste).

Remsima subkutaanse süste soovitatavaks annuseks on 120 mg iga kahe nädala järel hoolimata kehakaalust.

Kuidas Remsima't manustatakse

- Remsima 120 mg süstelahus manustatakse ainult nahaaluse süstena (subkutaanselt). Oluline on kontrollida ravimpreparaadietikette, et tagada määratud ravimvormi õige kasutamine.
- Reumatoidartriidiga patsientidel võib arst soovitada Remsima ravi alustamist kas kahe Remsima intravenoosse infusiooni annusega või ilma. Crohni tõve, haavandilise koliidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artriidi või psoriaasiga patsientidel alustatakse Remsima ravi kahe Remsima infusiooni annusega.
- Kui Remsima ravi alustatakse ilma kahe Remsima intravenoosse infusiooni annuseta, on allpool toodud tabelis märgitud, kui tihti peate oma ravimit manustama pärast esimest annust manustama.

2. annus	1 nädal pärast 1. annust
3. annus	2 nädalat pärast 1. annust
4. annus	3 nädalat pärast 1. annust
5. annus	4 nädalat pärast 1. annust
Edaspidised annused	6 nädalat pärast 1. annust ja seejärel iga 2 nädala järel

- Kui teie arst või meditsiiniõde manustab teile ravi alustamiseks kaks Remsima intravenoosse infusiooni annust, manustatakse need 2-nädalase vahega, ja esimese Remsima annuse subkutaanse süstena saate 4 nädalat pärast viimast intravenoosset infusiooni, seejärel saate Remsimat subkutaanse süstena iga 2 nädala järel.
- Esimene subkutaanne Remsima annus manustatakse arsti järelevalve all.
- Korrektse koolituse järgselt ja kui te tunnete, et teid on piisavalt koolitatud ja olete enesekindel ise Remsima't süstima, võib arst teil lubada järgmised Remsima annused ise kodus süstida.
- Kui teil on ise-süstimise kohta küsimusi, siis rääkige sellest oma arstiga. Selle infolehelõpus on toodud täpsed „**Kasutusjuhised**“.

Kui te manustate liiga palju Remsima't

Kui te manustasite rohkem Remsima't kui oleks pidanud (kas liiga palju süstides ühel korral või sagedasti), siis võtke kohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Hoidke ravimi välispakend alati endaga kaasas, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Remsima't kasutada

Unustatud annus kuni 7 päeva

Kui te unustate Remsima annuse kuni 7 päeva jooksul, peate unustatud annuse kohe manustama. Järgmine annus manustage järgmisel algsest kavandatud kuupäeval ja seejärel jätkake algset annustamist.

Unustatud annus 8 või enam päeva

Kui teil jääb Remsima annus kaheksa või enamaks päevaks vahele, ei tohite pärast algset kavandatud annust unustatud annust manustada. Järgmine annus manustage järgmisel algselt kavandatud kuupäeval ja seejärel jätkake algset annustamist.

Kui te ei ole kindel, millal Remsima't süstida, siis pidage nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Informeerige oma arsti kohe, 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.
- **Lokaalse süstekoha reaktsiooni nähud** nagu punetus, valu, sügelus, turse, kõvadustunne, verevalum, veritsemine, külmatunne, torkimistunne, ärritus, lööve, haavand, nõgeslööve, villide ja kooriku teke.
- **Südamehaiguse nähud**, nagu ebamugavustunne või valu rinnus, valu käsivarres, kõhuvalu, hingeldus, ärevus, joobnud tunne, pearinglus, minestus, higistamine, iiveldus, oksendamine, südamepekslemine või värinad rinnus, kiire või aeglane südame löögisagedus 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.
- **Võimalikudvähktõve tunnused**, sh näiteks (loetelu ei ole ammendav) lümfisõlmede turse, kehakaalu langus, palavik, ebatavalised nahasõlmekehed, sünnimärkide või naha värvuse muutused või ebatavaline veritsus tupest.
- **Kopsuhaiguse nähud**, nagu köhimine, hingamisraskused või pitsitustunne rinnus.
- **Närvisüsteemi haiguse nähud (sh 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, mistahes kehaosa kihelustunne/tuimus või käte või jalgade nõrkus, silmanägemise muutused, nagu kahelinägemine 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, liigesevalud, 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.

Remsima kasutamisel on esinenud järgmised kõrvaltoimed:

Väga sage: võivad mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st

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

Sage: võivad mõjutada 1 kuni 10 inimest 100-st

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

Aeg-ajalt: võivad mõjutada 1 kuni 10 inimest 1000-st

- Verevarustuse puudulikkus, veeni turse
- Verekogumid väljaspool veresooni (hematoom) või verevalumite teke
- Nahaprobleemid, nagu villide teke, soolatiükad, naha ebatavaline 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
- Krambid, 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.

Harv: võivad mõjutada kuni 1 inimest 1000-st

- Verevähi tüüp (lümfoom)
- Teie veri ei varusta teie organismi piisavalt hapnikuga, vereringeprobleemid, nagu veresoonte ahenemine
- Ajukelme põletik (meningiit)
- Infektsioonid nõrgenenud immuunsüsteemi tõttu
- B-hepatiidi infektsioon, kui teil on minevikus olnud B-hepatiidi
- 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 epidermaalnekroolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos
- Teised nahaprobleemid, nagu multiformne erüteem, villid ja naha irdumine või mädakolded (furunkuloos)
- Tõsised närvisüsteemi häired, nagu transversaalskleroos, hulgiskleroosi sarnane haigus, nägemisnärvipõletik või Guillain-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 valgeverelibledede arv
- Väikesed punased või lillad täpid nahal, mis on tingitud nahaalusest veritsusest
- Kõrvalekalded immuunsüsteemi töös osaleva verevalgu (komplementi faktor) väärtustes
- Lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakasvilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel).

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- Vähk
- Harv verevähk, mis puudutab enamasti 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 (lihaskõrge, millega kaasneb nahalööve) nimetatava seisundi halvenemine

- Südameinfarkt
- Insult
- Ajutine nägemise kaotus infusiooni ajal või 2 tunni jooksul pärast infusiooni
- Infektsioon pärast elusvaktsiini saamist, sest immuunsüsteem on nõrgenenud.

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 teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Remsima't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast märgit „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida ravimpreparaat välispakendis, valguse eest kaitstult.
- Seda ravimit võib hoida originaalpakendis väljaspool külmkappi temperatuuril kuni 25 °C ühekordselt kuni 28 päeva 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.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Remsima sisaldab

- Toimeaine on infliksimab. Üks 1 ml üheannuseline pen-süstel sisaldab 120 mg infliksimabi.
- Teised koostisosad on atseethape, naatriumatsetaattriühdraat, sorbitool, polüsorbaat 80, süstevesi.

Kuidas Remsima välja näeb ja pakendi sisu

Remsima on selge kuni läbipaistmatu, värvitu kuni helepruun lahus, mis on saadaval ühekordselt kasutatava pen-süstlina.

Iga pakend sisaldab 1 pen-süstlit 2 alkoholipadjakesega, 2 pen-süstlit 2 alkoholipadjakesega, 4 pen-süstlit 4 alkoholipadjakesega või 6 pen-süstlit 6 alkoholipadjakesega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Iirimaa

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Saksamaa

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Prantsusmaa

Kymos, SL
Ronda De Can Fatjó 7B, Parc Tecnològic del Vallès,
Cerdanyola del Vallès,
Barcelona, 08290,
Hispaania

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800
info@mint.com.mt

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

BIANEE A.E.

Τηλ: +30 210 8009111 – 120

España

Kern Pharma, S.L.

Tel: +34 93 700 25 25

France

Celltrion Healthcare France SAS

Tél: + 33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

OKTAL PHARMA d.o.o.

Tel: +385 1 6595 777

oktal-pharma@oktal-pharma.hr

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungverjaland

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.

Via Luigi Galvani, 24 - 20124 Milano (MI)

Tel: +39 0247 927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: + 357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungārija

Österreich

Astro-Pharma GmbH

Tel: +43 1 97 99 860

office@astropharma.at

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Węgry

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos

Farmacêuticos,

Sociedade Unipessoal, Lda.

Tel: +351 214 200 290

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

Slovenija

OKTAL PHARMA d.o.o.

Tel: +386 1 519 29 22

info@oktal-pharma.si

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.

Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungern

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Tel: +353 1 223 4026

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}**Muud teabeallikad**Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

7. Kasutusjuhised

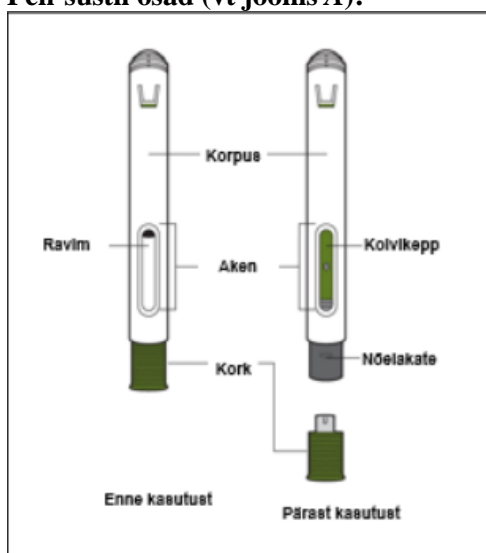
Enne Remsima pen-süstli kasutamist lugege hoolikalt toodud kasutusjuhiseid. Kui teil on Remsima pen-süstli kasutamise kohta küsimusi, siis pidage nõu tervishoiutöötajaga.

Oluline teave

- Kasutage pen-süstlit **AINULT siis**, kui tervishoiutöötaja on teid koolitanud, kuidas süstet ette valmistada ja teha.
- Küsige tervishoiutöötajalt, kui tihti te peate süsteid tegema.
- Iga süste tegemisel vahetage süstekohta. Iga uus süstekoht peab olema vähemalt 3 cm eelmisest süstekohast eemal.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui see kukkus maha või on nähtavalt kahjustatud. Kahjustatud pen-süstel ei pruugi korrektselt toimida.
- **Ärge** korduvkasutage pen-süstlit.
- **Ärge** kunagi raputage pen-süstlit.

Remsima pen-süstli kohta

Pen-süstli osad (vt joonis A):



Joonis A

- **Ärge** eemaldage korki enne, kui olete valmis süstet tegema. Korgi eemaldamise järgselt ei tohi pen-süstlile uuesti korki tagasi panna.

Süsteks ettevalmistamine

1. Koguge süsteks vajaminevad vahendid kokku.

- Valmistage ette puhas lame pind, nagu laud või kapipealne, hästi valgustatud kohas.
- Võtke pen-süstel välja pakendist, mida säilitatakse külmkapis.
- Veenduge, et teil on olemas järgmised tarvikud:
 - pen-süstel
 - alkoholitups
 - vatitups või marli*
 - plaaster*
 - teravate tarvikute käitlemise konteiner*.

*Neid ei ole pakendis kaasas.

2. Kontrollige pen-süstlit.

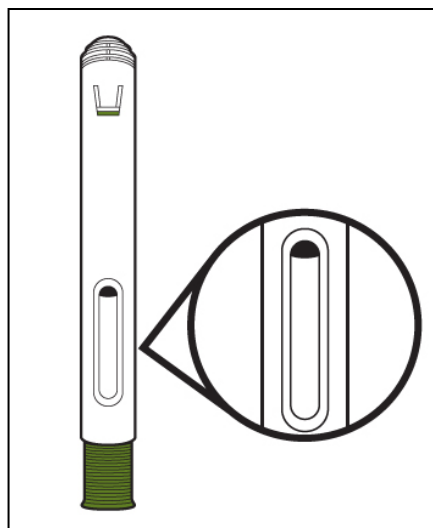
Ärge kasutage süstlit, kui:

- see on mõranenud või kahjustatud.
- aegumiskuupäev on möödunud.

3. Kontrollige ravimit (vt joonis B).

Vedelik peab olema selge, värvitu või helepruun. **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui vedelik on hägune, selle värv on muutunud või kui see sisaldab osakesi.

Märkus: vedelikus võivad olla õhumullid. See on normaalne.



Joonis B

4. Oodake 30 minutit.

a. Jätke pen-süstel 30 minutiks toatemperatuurile, et lasta sel soojeneda.

Ärge soojendage süstlit soojusallikatega nagu kuum vesi või mikrolaineahi.

5. Valige süstekoht (vt joonis C).

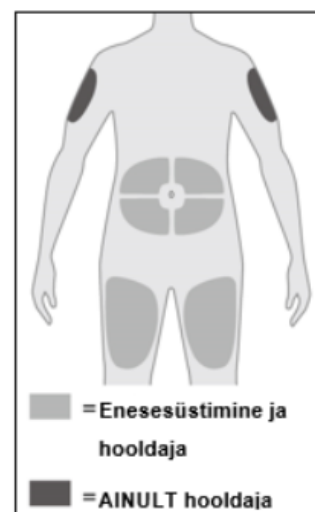
a. Valige süstekoht. Te võite süstida:

- reite esiossa;
- kõhtu, v.a 5 cm naba ümbruses (naba).
- käsivarte väliskülgedesse (AINULT hooldaja).

Ärge süstige nahka, mis on 5 cm kaugusel nabast või mis on hell, kahjustatud, sinikatega kaetud või armistunud.

Märkus: muutke süstekohta iga kord, kui te süste teete.

Iga uus süste peaks olema vähemalt 3 cm eelmisest süstekohast kaugemal.



Joonis C

6. Peske käed.

a. Peske käed seebi ja veega ning loputage neid põhjalikult.

7. Puhastage süstekoht.

a. Puhastage süstekohta alkoholitupsuga.

b. Laske nahal enne süstet kuivada.

Ärge puhuge süstekohale ega puudutage seda enne süste tegemist.

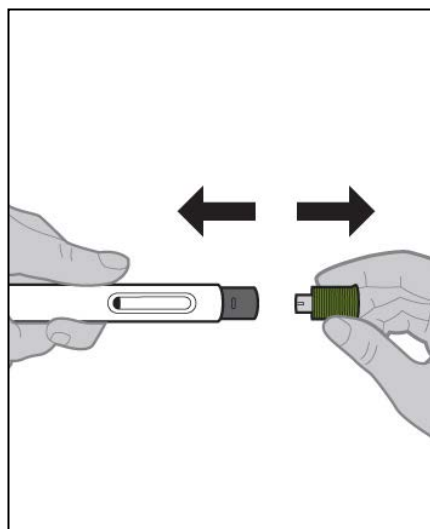
Tehke süste

8. Eemaldage kork (vt joonis D).

- Tõmmake oliiviroheline kork otse ära ning asetage see kõrvale.

Ärge puudutage nõelakatet. Vastasel juhul võite saada nõelatorke vigastuse.

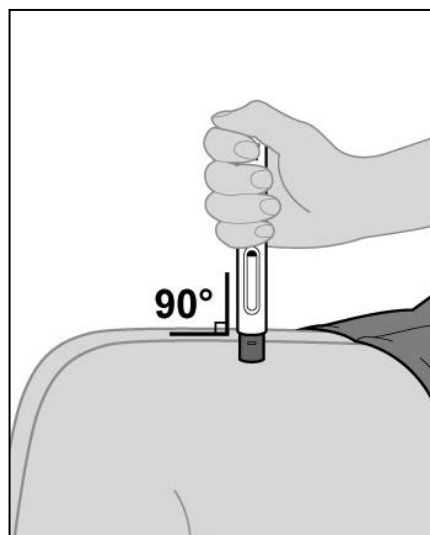
Märkus: Mõne tilga vedeliku eraldumine nõelast on normaalne.



Joonis D

9. Sisestage pen-süstel süstekohta (vt joonis E).

- Hoidke pen-süstlit nii, et te näete akent.
- Asetage pen-süstel süstekoha kohale 90-kraadise nurga all nii, et te nahka ei voldi ega venita.



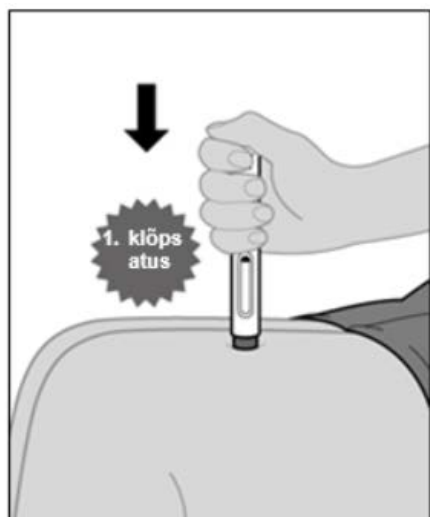
Joonis E

10. Alustage süste tegemist (vt joonis F).

- Vajutage pen-süstel tugevalt vastu nahka.

Märkus: kui süste tegemine algab, siis kuulete 1. valjut klõpsatust ning oliiviroheline kolb hakkab akent täitma.

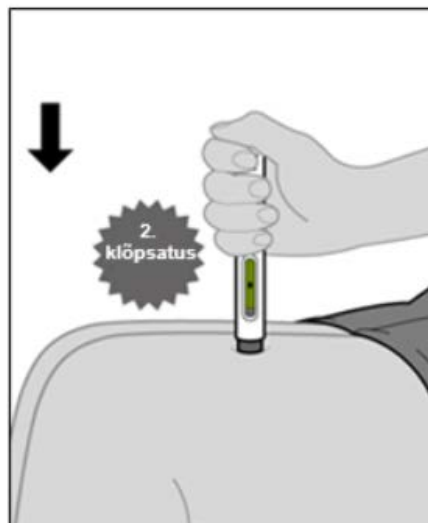
- Hoidke pen-süstlit tugevalt vastu nahka ning kuulake 2. valjut klõpsatust.



Joonis F

11. Lõpetage süste tegemine (vt joonis G).

- a. Pärast 2. valju klõpsu kuulmist **hoidke pensüstelit kindlalt naha vastas ja loendage aeglaselt vähemalt viieni**, et veenduda, et süstite kogu annuse.



Joonis G

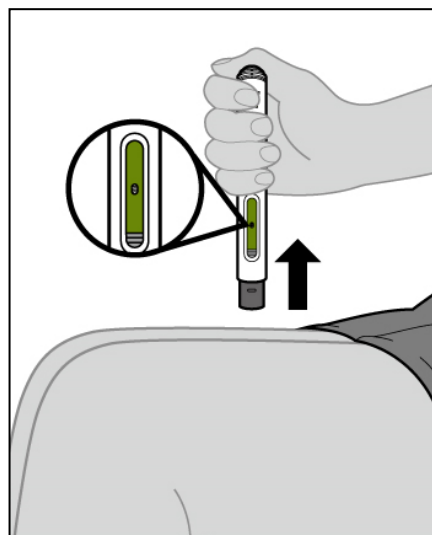
12. Eemaldage pen-süstel süstekohast.

- a. Vaadake pen-süstlit ja veenduge, et oliiviroheline kolb täidab akna täielikult.
- b. Tõstke pen-süstel süstekohalt ära (vt joonis H).
- c. Asetage õrnalt vatitups või marli süstkohale ning vajadusel katke plaastriga.

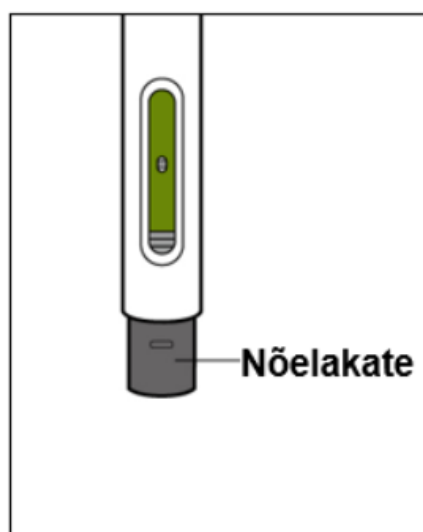
Ärge hõõruge süstekohta.

Märkus: süstekohest pen-süstli eemaldamise järgselt on nõel automaatselt kaetud (vt joonis I).

Märkus: kui oliiviroheline kolb ei täida akent täies ulatuses, siis te ei saanud kogu annust. Ärge kasutage pen-süstlit sellisel juhul uuesti. Võtke kohe ühendust oma tervishoiutöötajaga.



Joonis H



Joonis I

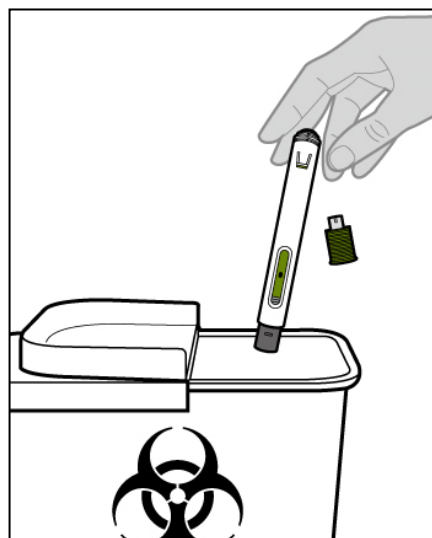
Süste järgselt

13. Pen-süstli käitlemine (vt joonis H).

- a. Pange kasutatud pen-süstel selleks mõeldud teravate esemete käitlemise konteinerisse kohe pärast kasutust.
- b. Kui teil ei ole selleks mõeldud teravate esemete käitlemise konteinerit, siis võite kasutada olmekonteinerit:
 - mis on valmistatud paksust plastikust;
 - mida on võimalik tihedalt sulgeda, millel on läbistamiskindel kaas, mida teravad esemed ei saa läbistada;
 - mis on kasutuse ajal püsti ja stabiilne;
 - mis on lekkekindel; ja
 - korrektselt sildistatud, hoiatades ohtlike jäätmete eest konteineris.
- c. Kui teravate esemete konteiner on täis saamas, siis tuleb see käidelda kohalike nõuete kohaselt.

Ärge asetage pen-süstlile korki uuesti peale.

Märkus: Hoida pen-süstel ja teravate esemete käitlemise konteiner laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.



Joonis J