

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Remsima 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra 100 mg infliksimabo*. Kiekviename paruošto tirpalo ml yra 10 mg infliksimabo.

* Infliksimabas yra chimeriniai žmogaus - pelių IgG1 monokloniniai antikūnai, pagaminti pelių hibridomos ląstelėse naudojant rekombinantinės DNR technologiją.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje (milteliai koncentratui).

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Milteliai yra balti.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Remsima derinys su metotreksatu skiriamas požymiams ir simptomams mažinti bei fizinėms funkcijoms pagerinti:

- suaugusiems pacientams, sergantiems aktyvia ligos forma, kai atsakas į gydymą ligos eigą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (LEMVR), įskaitant metotreksatą, buvo nepakankamas;
- suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia, aktyvia ir progresuojančia liga bei anksčiau neįgydytiems metotreksatu ar kitais LEMVR.

Šiems pacientams, ištyrus rentgenų, buvo nustatytas sąnarių pažeidimo progresavimo rodiklių mažėjimas (žr. 5.1 skyrių).

Suaugusieji, sergantys Krono liga

Remsima skirtas:

- vidutinio sunkumo ar sunkiai, aktyviai Krono ligos formai gydyti suaugusiems pacientams, kai visas ir tinkamas kortikosteroidų ir (arba) imunosupresantų gydymo kursas nedavė reikiamų rezultatų arba kai ši terapija yra netoleruojama ar kontraindikuotina;
- suaugusiems pacientams, kuriems susidarė fistulių dėl aktyvios Krono ligos, o visas ir tinkamas gydymo kursas įprastos terapijos būdais buvo neveiksmingas (įskaitant antibiotikus, drenažą ir imunosupresinę terapiją).

Vaikai, sergantys Krono liga

Remsima skirtas sunkiai, aktyviai Krono ligos formai gydyti 6–17 metų vaikams ir paaugliams, kuriems įprasti vaistiniai preparatai, įskaitant kortikosteroidus ir imunomoduliatorius, bei pirmaeilis gydymas dieta nesukėlė reikiamo atsako, arba toks gydymas netoleruojamas ar kontraindikuotinas. Infliksimabas tirtas tik vartojant kartu su įprastiniais imunosupresantais.

Opinis kolitas

Remsima skirtas gydyti vidutinio sunkumo ar sunkų aktyvų opinį kolitą suaugusiems pacientams, kuriems įprastinė terapija, įskaitant kortikosteroidus ir 6-merkaptopuriną (6-MP) arba azatiopriną (AZA), sukėlė nepakankamą atsaką arba buvo netoleruojama, arba kontraindikuotina.

Vaikai, sergantys opinio kolitu

Remsima skirtas gydyti sunkų aktyvų opinį kolitą 6-17 metų vaikams ir paaugliams, kuriems įprastinė terapija, įskaitant kortikosteroidus ir 6-MP arba AZA, sukėlė nepakankamą atsaką arba buvo netoleruojama, arba kontraindikuotina.

Ankilozinis spondilitas

Remsima skirtas gydyti sunkų, aktyvų ankilozinį spondilitą suaugusiems pacientams, kuriems atsakas į įprastinę terapiją buvo nepakankamas.

Psoriazinis artritas

Remsima skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems aktyviu ir progresuojančiu psoriaziniu artritu, gydyti, kuriems atsakas į ankstesnį gydymą LEMVR buvo nepakankamas.

Remsima reikia skirti:

- kartu su metotreksatu
- arba be jo pacientams, kurie netoleruoja metotreksato arba kuriems metotreksato vartoti negalima.

Inflksimabas pagerina pacientų, sergančių psoriaziniu artritu, fizinę funkciją ir sumažina rentgenu nustatomą periferinių sąnarių pažeidimo progresavimą pacientams, sergantiems ligos potipiais, simetriškai pažeidžiančiais kelis sąnarius (žr. 5.1 skyrių).

Psoriazė

Remsima skirtas gydyti vidutinio sunkumo ar sunkią paprastąją psoriazę suaugusiems pacientams, kuriems gydymas kitais sisteminiais medikamentais, įskaitant ciklosporiną, metotreksatą ar psoraleno ir ultravioletinių A spektro spindulių (PUVA) terapiją, buvo neveiksmingas ar kontraindikuotinas, ar netoleruojamas (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas Remsima turi būti pradėtas ir prižiūrimas kvalifikuoto gydytojo, turinčio patirties diagnozuojant ir gydant reumatoidinį artritą, žarnų uždegimines ligas, ankilozinį spondilitą, psoriazinį artritą arba psoriazę. Remsima reikia suleisti į veną. Remsima infuzijos turi būti atliekamos patyrusių sveikatos priežiūros specialistų, apmokytų pastebėti visus su infuzija susijusius reiškinius. Remsima gydomiems pacientams reikia duoti pakuotės lapelį ir įspėjamąją paciento priminimo kortelę.

Gydant Remsima, lydinti terapija, pavyzdžiui, gydymas kortikosteroidais ir imunosupresantais, turi būti optimizuota.

Svarbu patikrinti vaistinio preparato etiketę ir įsitikinti, kad pacientui skiriama tinkama farmacinė forma (intraveninė arba poodinė), kaip išrašyta. Remsima poodinė farmacinė forma neskirta leisti į veną ir turi būti vartojama tik kaip poodinė injekcija.

Dozavimas

Suaugusieji (18 metų ir vyresni)

Reumatoidinis artritas

Skiriama 3 mg/kg intraveninė infuzija bei papildomos 3 mg/kg infuzijos 2-ąją ir 6-ąją savaitę po pirmosios infuzijos, toliau kas 8 savaites.

Remsima skiriamas kartu su metotreksatu.

Turimais duomenimis, klinikinis poveikis paprastai pasireiškia per 12 gydymo savaitių. Jeigu po šio laikotarpio paciento atsakas į gydymą vertinamas kaip nepakankamas arba jis išnyko, reikėtų apsvarstyti būtinumą laipsniškai, po apytikriai 1,5 mg/kg kas 8 savaites iki maksimalios 7,5 mg/kg, padidinti dozę. Kaip alternatyva, galėtų būti skiriama 3 mg/kg dozė kas 4 savaites. Pasiekus tinkamą atsaką, paciento gydymas turi būti tęsiamas pasirinkta doze arba dozavimo dažniu. Jeigu, per 12 pirmųjų savaitių ir vėliau pakoregavus dozę, gydomojo poveikio nepastebima, reikia iš naujo kruopščiai apsvarstyti, ar tęsti gydymą.

Vidutinio sunkumo ar sunki, aktyvi Krono liga

Skiriama 5 mg/kg intraveninė infuzija bei papildoma 5 mg/kg infuzija praėjus 2 savaitėms po pirmosios infuzijos. Jeigu po 2 dozių paciento atsako į gydymą nėra, papildomo gydymo infliksimabu skirti negalima. Jeigu pacientai nesureagavo į pirmąją infuziją per 6 savaites, duomenys rodo, kad nėra prasmės tęsti gydymą infliksimabu.

Sureagavusiems į gydymą pacientams galimos tokios alternatyvios tęstinio gydymo strategijos:

- palaikomasis gydymas: papildoma 5 mg/kg infuzija 6-ąją savaitę po pirmosios dozės, vėliau skiriant infuzijas kas 8 savaites, arba
- gydymo kartojimas: 5 mg/kg infuzija, jeigu ligos požymiai ir simptomai vėl pasireiškia (žr. „Gydymo kartojimas“ žemiau ir 4.4 skyrių).

Nors palyginamųjų duomenų trūksta, turimi riboti duomenys rodo, kad daliai pacientų, kuriems atsakas į 5 mg/kg išnyko, nors pradžioje buvo, padidinus dozę, atsakas gali vėl atsirasti (žr. 5.1 skyrių). Jeigu po dozės koregavimo nėra terapinės naudos pacientui požymių, reikia iš naujo kruopščiai apsvarstyti, ar tęsti gydymą.

Aktyvi Krono liga, kai susidaro fistulių

Skiriama 5 mg/kg infuzija į veną bei papildomos 5 mg/kg infuzijos 2-ąją ir 6-ąją savaitę po pirmosios infuzijos. Jeigu po 3 dozių nėra atsako į gydymą, toliau nereikėtų skirti papildomo gydymo infliksimabu.

Sureagavusiems į gydymą pacientams galimos tokios alternatyvios tęstinio gydymo strategijos:

- palaikomasis gydymas: papildomos 5 mg/kg infuzijos kas 8 savaites arba
- gydymo kartojimas: 5 mg/kg infuzija, jei atsinaujina ligos simptomai ir požymiai, paskui skiriama po 5 mg/kg infuzijos kas 8 savaites (žr. žemiau „Gydymo kartojimas“ ir 4.4 skyrių).

Nors palyginamųjų duomenų trūksta, turimi riboti duomenys rodo, kad daliai pacientų, kuriems atsakas į 5 mg/kg išnyko, nors pradžioje buvo, padidinus dozę atsakas gali vėl atsirasti (žr. 5.1 skyrių). Jeigu po dozės koregavimo nėra terapinės naudos pacientui požymių, reikia iš naujo kruopščiai apsvarstyti, ar tęsti gydymą.

Krono ligos gydymo kartojimo, kai ligos simptomai ir požymiai atsinaujina, patirtis yra maža, ir trūksta duomenų lyginant alternatyvaus ilgalaikio tęstinio gydymo naudos ir rizikos santykį.

Opinis kolitas

Skiriama 5 mg/kg intraveninė infuzija bei papildomos 5 mg/kg infuzijos 2-ąją ir 6-ąją savaitę po pirmosios infuzijos, toliau kas 8 savaites.

Turimais duomenimis, klinikinis poveikis paprastai pasireiškia per 14 gydymo savaitių, t.y. po 3 dozių. Jeigu per tiek laiko jokio gydomojo poveikio nepastebima, reikia iš naujo kruopščiai apsvarstyti, ar tęsti gydymą.

Ankilozinis spondilitas

Skiriama 5 mg/kg intraveninė infuzija bei papildomos 5 mg/kg infuzijos 2-ąją ir 6-ąją savaitę po pirmosios infuzijos, toliau kas 6-8 savaites. Jei organizmas nesureaguoja per 6 savaites (t. y. po 2 dozių), nereikėtų skirti jokio papildomo gydymo infliksimabu.

Psoriazinis artritas

Skiriama 5 mg/kg intraveninė infuzija bei papildomos 5 mg/kg infuzijos 2-ąją ir 6-ąją savaitę po pirmosios infuzijos, toliau kas 8 savaites.

Psoriazė

Skiriama 5 mg/kg intraveninė infuzija bei papildomos 5 mg/kg infuzijos 2-ąją ir 6-ąją savaitę po pirmosios infuzijos, toliau kas 8 savaites. Jei organizmas nesureaguoja po 14 savaitių (t. y. po 4 dozių), nereikėtų skirti jokio papildomo gydymo infliksimabu.

Krono ligos ir reumatoidinio artrito gydymo kartojimas

Jei ligos požymiai ir simptomai atsinaujina, infliksimabo skyrimą galima kartoti per 16 savaitių nuo paskutinės infuzijos. Klinikinių tyrimų metu uždelstos padidėjusio jautrumo reakcijos buvo nedažnos ir pasireiškė, jei infliksimabas buvo vartotas po mažesnės nei 1 metų pertraukos (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Gydymo kartojimo saugumas ir veiksmingumas, nevartojus infliksimabo ilgiau nei 16 savaitių, neištirti. Tai tinka tiek sergantiesiems Krono liga, tiek reumatoidiniu artritu.

Opinio kolito gydymo kartojimas

Gydymo kartojimo saugumas ir veiksmingumas, skiriant kitaip, nei kas 8 savaites neištirti (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Ankilozinio spondilito gydymo kartojimas

Gydymo kartojimo saugumas ir veiksmingumas, skiriant kitaip, nei kas 6-8 savaites neištirti. (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Psoriazinio artrito gydymo kartojimas

Gydymo kartojimo saugumas ir veiksmingumas, skiriant kitaip, nei kas 8 savaites neištirti. (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Psoriazės gydymo kartojimas

Nedidelė kartojamo psoriazės gydymo viena infliksimabo doze po 20 savaitių pertraukos patirtis rodo sumažėjusį veiksmingumą bei dažnesnes silpnas ar vidutinio stiprumo reakcijas į infuziją, lyginant su pradiniu indukcijos režimu (žr. 5.1 skyrių).

Nedidelė patirtis, kai ligai paūmėjus, gydymas buvo kartojamas pagal indukcinį režimą, rodo padidėjusį reakcijų į infuziją, įskaitant sunkių, dažnų lyginant su palaikomojo gydymu skiriant kas 8 savaites (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo kartojimas visoms indikacijoms

Jei palaikomasis gydymas buvo nutrauktas ir reikia iš naujo pradėti gydymą, gydymo pradžios režimas nerekomenduojamas (žr. 4.8 skyrių). Tokiu atveju gydymas infliksimabu turi būti pradedamas skiriant vieną dozę, o po to turi būti laikomasi palaikomojo gydymo rekomendacijų, nurodytų anksčiau.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Infliksimabo tyrimų su vyresnio amžiaus pacientais nebuvo atlikta. Klinikinių tyrimų metu nuo amžiaus priklausomų didelių klirensų ar pasiskirstymo tūrio pokyčių nepastebėta. Dozės keisti

neriekia (žr. 5.2 skyrių). Daugiau informacijos apie infliksimabo vartojimo senyviems pacientams saugumą žr. 4.4 ir 4.8 skyriuose.

Sutrikusi inkstų ir (arba) kepenų funkcija

Šioje pacientų populiacijoje infliksimabas neištirtas. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Krono liga (6-17 metų)

Skiriama 5 mg/kg kūno masės intraveninė infuzija, po to 2-ąją ir 6-tąją savaitę po pirmosios infuzijos skiriamos papildomos 5 mg/kg kūno masės infuzijos, po to skiriama kas 8 savaites. Turimais duomenimis, vaikams ir paaugliams, kurie nereagavo į gydymą per pirmąsias 10 savaitių, tolimesnis gydymas infliksimabu nepadėjo (žr. 5.1 skyrių).

Norint palaikyti klinikinį poveikį kai kuriems pacientams gali prireikti vaistinių preparatų skirti dažniau, o kitiems gali užtekti ir retesnio dozavimo. Pacientams, kuriems dozavimo intervalas buvo sutrumpintas iki mažiau nei 8 savaitių, nepageidaujamų reakcijų pavojus gali būti didesnis. Reikia kruopščiai apsvarstyti, ar pacientams, kuriems po dozavimo intervalo pakeitimo papildomos terapinės naudos negauta, gydymą reikia tęsti trumpesniais intervalais.

Infliksimabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 metų vaikams, sergantiems Krono liga, neištirti. Turimi farmakokinetiniai duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų jaunesniems kaip 6 metų vaikams pateikti negalima.

Opinis kolitas (nuo 6 iki 17 metų)

Į veną skiriama 5 mg/kg intraveninė infuzija, po to 2-ąją ir 6-tąją savaitę po pirmosios infuzijos skiriamos papildomos 5 mg/kg infuzijos, po to skiriama kas 8 savaites. Turimais duomenimis, vaikams, kurie per pirmąsias 8 savaites į gydymą nereagavo, tolimesnis gydymas infliksimabu nepadėjo (žr. 5.1 skyrių).

Infliksimabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 metų vaikams, sergantiems opiniu kolitu, neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų jaunesniems kaip 6 metų vaikams pateikti negalima.

Psoriazė

Infliksimabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams psoriazės indikacijai dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Jaunatvinis idiopatinis artritas, psoriazinis artritas ir ankilozinis spondilitas

Infliksimabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams jaunatvinio idiopatinio artrito, psoriazinio artrito ir ankilozinio spondilito indikacijoms dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Jaunatvinis reumatoidinis artritas

Infliksimabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams jaunatvinio reumatoidinio artrito indikacijai dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Infliksimabą reikia per 2 valandas sulašinti į veną. Visi pacientai po infliksimabo infuzijos turi būti stebimi mažiausiai 1–2 valandas dėl ūminių, su infuzija susijusių, reakcijų. Turi būti lengvai pasiekiamos skubios medicinos pagalbos priemonės, tokios kaip adrenalinas, antihistamininiai vaistai, kortikosteroidai ir dirbtinio kvėpavimo aparatūra. Siekiant sumažinti su infuzija susijusių reakcijų

pavojų, ypač jeigu jos buvo pasireiškusios ir anksčiau, prieš gydymą pacientams galima duoti antihistamininių vaistų, hidrokortizono ir (arba) paracetamolio arba sumažinti lašinimo greitį (žr. 4.4 skyrių).

Sutrumpintos infuzijos suaugusiems pacientams skiriant pagal visas indikacijas

Kruopščiai atrinktiems suaugusiems pacientams, toleravusiems mažiausiai 3 pradines 2 valandų trukmės infliksimabo infuzijas (indukcijos fazė), kuriems taikomas palaikomasis gydymas, įvertinus situaciją, vėlesnes infuzijas galima sulašinti per ne trumpiau kaip 1 valandą. Jei dėl sutrumpintos infuzijos pasireiškia reakcija į infuziją, galima apsvarstyti, jei gydymas bus tęsiamas, ar nevertėtų kitas infuzijas sulėtinti. Didesnių nei 6 mg/kg dozių lašinimas sutrumpintomis infuzijomis nebuvo tirtas (žr. 4.8 skyrių).

Ruošimo ir vartojimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems pelių baltymams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Tuberkuliozė arba kitos sunkios infekcijos, tokios kaip sepsis, abscesas ir oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Vidutinis ar sunkus širdies nepakankamumas (NYHA III/IV laipsnio) (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Reakcijos į infuziją ir padidėjęs jautrumas

Vartojant infliksimabą, būna ūminių su infuzija susijusių reakcijų, įskaitant anafilaksinį šoką, ir uždelsto padidėjusio jautrumo reakcijų (žr. 4.8 skyrių).

Ūminės reakcijos į infuziją, įskaitant anafilaksines reakcijas, gali prasidėti per kelias sekundes ar kelias valandas po infuzijos. Jei prasideda ūminė reakcija į infuziją, infuziją būtina nedelsiant nutraukti. Skubios medicinos pagalbos priemonės, tokios kaip adrenalinas, antihistamininiai vaistai, kortikosteroidai ir dirbtinio kvėpavimo įranga, privalo būti lengvai pasiekiamos. Prieš gydymą pacientams galima skirti vaistų (pvz., antihistamininių vaistų, hidrokortizono ir (arba) paracetamolio), kad nebūtų silpnų bei praeinančių šalutinių reiškinių.

Gali susidaryti antikūnų prieš infliksimabą ir tai didina reakcijų į infuziją dažnį. Sunkios alerginės reakcijos išsivysto retai. Pastebėtas ryšys tarp antikūnų prieš infliksimabą susidarymo ir atsako į gydymą sumažėjusios trukmės. Pastebėta, kad kartu vartojami imunomodulatoriai sumažina antikūnų prieš infliksimabą susidarymo ir infuzinių reakcijų dažnį. Šis kartu vartojamų imunomoduliatorių poveikis buvo didesnis epizodiškai gydytiems pacientams nei tiems, kurie gavo palaikomąjį gydymą. Pacientai, kurie nutraukė gydymą imunosupresantais prieš gydymą infliksimabu ar jo metu, turi didesnę tokių antikūnų atsiradimo riziką. Antikūnai prieš infliksimabą serume ne visada gali būti nustatyti. Jei išsivysto sunkios reakcijos, reikia skirti simptominių gydymą ir daugiau infliksimabo nebelašinti (žr. 4.8 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie uždelstas padidėjusio jautrumo reakcijas. Turimi duomenys rodo, kad uždelstų padidėjusio jautrumo reakcijų rizika didėja, ilgėjant laikui, kai infliksimabas yra nevertojamas. Pacientams reikia patarti, kad atsiradus uždelstai nepageidaujamai reakcijai

(žr. 4.8 skyrių), nedelsdami kreiptusi į gydytoją. Jei pacientai gydomi kartotinai po ilgesnio periodo, reikia stebėti, ar jiems nėra uždelsto padidėjusio jautrumo požymių ir simptomų.

Infekcijos

Prieš gydymą infliksimabu, jo metu ir po jo pacientus reikia dažnai stebėti dėl infekcijų, įskaitant tuberkuliozę. Infliksimabas iš organizmo gali būti šalinamas iki 6 mėnesių, todėl svarbu visą šį periodą atidžiai stebėti pacientus. Jei pacientas susergera sunkia infekcija arba sepsiu, gydymas infliksimabu turi būti nutrauktas.

Reikia apdairiai įvertinti infliksimabo vartojimo galimybę pacientams, kurie serga lėtinėmis infekcinėmis ligomis arba kuriems infekcinės ligos pasikartoja, įskaitant ir tuos pacientus, kuriems kartu skiriamas imuninę sistemą slopinantis gydymas. Pacientams reikia patarti, kad tinkamai vengtų galimų infekcijos rizikos veiksnių.

Navikų nekrozės faktorius alfa (angl. *tumour necrosis factor alpha*, TNF_α) dalyvauja uždegimo procese ir reguliuoja ląstelės imuninį atsaką. Eksperimentiniai duomenys rodo, kad TNF_α yra labai svarbus šalinant ląstelių infekcijas. Klinikinė patirtis rodo, kad kai kurių pacientų, gydomų infliksimabu, apsaugos nuo infekcijų mechanizmas yra susilpnėjęs.

Žinotina, kad TNF_α slopinimas gali paslėpti tokius infekcijos simptomus, kaip karščiavimas. Siekiant sumažinti diagnozės ir gydymo atidėliojimą, svarbu anksti nustatyti netipiską sunkios infekcinės ligos bei tipiską retos ir neįprastos infekcinės ligos klinikinį pasireiškimą.

Pacientai, vartojantys TNF blokatorius, yra imlesni sunkioms infekcijoms.

Pacientams, gydomiems infliksimabu, buvo stebėta tuberkuliozės, bakterinių infekcinių ligų, įskaitant sepsį ir pneumoniją, invazinių grybelių, virusų ir kitokių oportunistinių infekcijų sukeltų ligų. Kai kurios šių infekcijų baigėsi mirtimi; oportunistinės infekcijos, apie kurias pranešama dažniausiai, o jų sukeliama mirtinumas > 5 %, yra pneumocistozė, kandidozė, listeriozė ir aspergiliozė.

Pacientai, kuriems gydymo infliksimabu metu atsiranda nauja infekcija, turi būti atidžiai stebimi ir turi būti atliktas pilnas diagnostinis įvertinimas. Infliksimabo skyrimas turi būti nutrauktas, jei pacientui atsiranda nauja sunki infekcija ar sepsis bei turi būti pradėtas tinkamas antimikrobinis arba priešgrybelinis gydymas, kol infekcija taps kontroliuojama.

Tuberkuliozė

Pranešta apie pacientams, gydomiems infliksimabu, pasireiškusių aktyvią tuberkuliozę. Būtina pabrėžti, kad dažniausiai nustatyta lokali arba išsėjęsi ne plaučių tuberkuliozė.

Prieš pradėdant gydyti infliksimabu, visus pacientus būtina ištirti dėl aktyvios ir neaktyvios (latentinės) tuberkuliozės. Tiriant reikėtų atidžiai įvertinti paciento ligos istoriją, įskaitant asmens tuberkuliozės istoriją arba galimą ankstesnį kontaktą su tuberkulioze sergančiais asmenimis bei ankstesnę ir (arba) dabartinę imunosupresinę terapiją. Visiems pacientams reikia atlikti tinkamus diagnostinius testus, pvz., tuberkulino odos mėginį, plaučių rentgeno nuotrauką ir (arba) interferono gama išskyrimo mėginį (gali būti taikomos vietinės rekomendacijos). Rekomenduojama šių tyrimų rezultatus rašyti į „Išpėjamąją paciento priminimo kortelę“. Žinotina, kad tuberkulino odos mėginio rezultatas gali būti klaidingai neigiamas, ypač tiems pacientams, kurie sunkiai serga arba jei susilpnėjusi jų imuninė sistema.

Jei diagnozuojama aktyvi tuberkuliozė, gydymo infliksimabu negalima pradėti (žr. 4.3 skyrių).

Įtarus latentinę tuberkuliozę, būtina pasitarti su gydytoju, turinčiu tuberkuliozės gydymo patirties. Visais toliau išvardytais atvejais, būtina rūpestingai įvertinti gydymo infliksimabu naudos ir rizikos santykį.

Jei diagnozuojama neaktyvi (latentinė) tuberkuliozė, prieš pradėdant gydyti infliksimabas, laikantis vietinių reikalavimų, reikia pradėti prieštuberkuliozinę terapiją latentinei tuberkuliozei gydyti.

Prieš paskiriant infliksimaba pacientams, turintiems keletą arba reikšmingų tuberkuliozės atsiradimo rizikos veiksnių ir esant neigiamam latentinės tuberkuliozės tyrimo rezultatui, reikia pradėti gydymą nuo tuberkuliozės.

Jeigu negalima patvirtinti, kad pacientų, anksčiau sirgusių latentine arba aktyvia tuberkulioze, gydymas buvo pakankamas, prieš paskiriant infliksimabą, reikia įvertinti gydymo nuo tuberkuliozės būtinumą.

Aktyvios tuberkuliozės atvejų yra pastebėta infliksimabu gydytiems pacientams latentinės tuberkuliozės gydymo metu arba pasibaigus gydymui.

Visus pacientus būtina informuoti, kad gydymo infliksimabu metu arba po to atsiradus požymių/simptomų, primenančių tuberkuliozę (nuolatinis kosulys, išsekimas/svorio kritimas, nedidelis karščiavimas), jie kreiptųsi į gydytoją.

Invazinės grybelinės infekcijos

Jeigu infliksimabu gydomiems pacientams pasireiškia sunki sisteminė liga, reikia įtarti invazinę grybelinę infekciją, tokią kaip aspergiliozė, kandidozė, pneumocistozė, histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė, ir ankstyvajame tokių pacientų ištyrimo etape būtina pasitarti su gydytoju, turinčiu invazinių grybelinių infekcijų diagnostikos ir gydymo patirties.

Invazinė grybelinė infekcija gali būti diseminuota, o ne lokalizuota liga, o kai kuriems aktyvią infekciją turintiems pacientams antigenų ar antikūnų tyrimai gali būti neigiami. Reikia apsvarstyti, ar kol atliekamos diagnostinės procedūros nevertėtų paskirti tinkamo empirinio priešgrybelinio gydymo, atsižvelgiant tiek į sunkios grybelinės infekcijos, tiek į priešgrybelinio gydymo keliamą pavojų.

Prieš pradėdant gydymą infliksimabu, jo nauda ir rizika turi būti atidžiai apsvarstytos pacientams, kurie gyvena ar keliavo po regionus, kur invazinės grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė yra endeminės.

Krono liga, kai yra fistulės

Pacientams, sergantiems Krono liga, kai yra ūminės pūlingos fistulės, gydymo infliksimabu pradėti negalima tol, kol bus atmesta galimo infekcijos židinio, ypač absceso, tikimybė (žr. 4.3 skyrių).

Hepatito B (HBV) atsinaujinimas

Hepatitis B atsinaujina tiems TNF antagonistus, įskaitant infliksimabą, vartojusiems pacientams, kurie buvo lėtiniai šio viruso nešiotojai. Keli atvejai baigėsi mirtimi.

Prieš pradėdant gydymą infliksimabu pacientai turi būti ištirti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kuriems yra gautas teigiamas HBV infekcijos tyrimo rezultatas, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties. HBV nešiotojus, kuriuos reikia gydyti infliksimabu, gydymo metu ir keletą mėnesių baigus gydymą, reikia atidžiai stebėti dėl galimų aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų atsiradimo. Nėra pakankamai duomenų, kad gydymas priešvirusiniais ir kartu TNF antagonistų preparatais apsaugotų pacientus, kurie yra HBV nešiotojai, nuo HBV infekcijos atsinaujinimo. Pacientams, kuriems HBV infekcija atsinaujina, gydymas infliksimabu turi būti nutrauktas ir paskirtas veiksmingas priešvirusinis gydymas kartu su atitinkamu palaikomuoju gydymu.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų reiškiniai

Infliksimabą pateikus į rinką buvo stebėti gelta ir neinfekcinis hepatitas, kai kuriais atvejais su autoimuninio hepatito požymiais. Buvo pavienių kepenų nepakankamumo, sąlygojančio kepenų

persodinimą ar mirtį, atvejų. Pacientus, kuriems pasireiškia kepenų sutrikimo simptomai ar požymiai, reikia ištirti dėl kepenų pažeidimo požymių. infliksimabo vartojimą reikia nutraukti, jei išsivysto gelta ir (arba) ALT padidėja ≥ 5 kartus nei viršutinė normos riba, be to, šią būklę būtina išsamiai ištirti.

TNF alfa inhibitoriaus vartojimas kartu su anakinra

Klinikinių tyrimų metu anakinros vartojimas su kitu TNF α blokuojančiu preparatu, etanerceptu, buvo susijęs su sunkiomis infekcijomis bei neutropenija, o papildomos klinikinės naudos nebuvo, lyginant su vieno etanercepto vartojimu. Gydytas anakinros ir etanercepto deriniu nulemia būdingų nepageidaujamų reakcijų, dėl to yra manoma, kad panašius toksinius poveikius galėtų sukelti ir anakinros deriniai kartu su kitais TNF α blokuojančiais preparatais. Todėl infliksimabo ir anakinros derinys nerekomenduojamas.

TNF alfa inhibitoriaus vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu TNF antagonistų vartojimas kartu su abataceptu buvo susijęs su didesne infekcijų rizika, įskaitant sunkias infekcijas, lyginant su rizika, kai vartojamas tik TNF antagonistas, be to, derinys neturėjo didesnės klinikinės naudos. Infliksimabo derinys su abataceptu nerekomenduojamas.

Vartojimas kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais

Kaip infliksimabą skirti kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais, vartojamais toms pačioms būklėms gydyti, kaip ir infliksimabas, informacijos nepakanka. Infliksimabo skirti kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais nerekomenduojama dėl padidėjusios infekcijų pavojaus galimybės ar dėl kitų galimų farmakologinių sąveikų.

Biologinių ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato (LMVNR) keitimas

Gydymą vienu biologiniu vaistiniu preparatu keisti kitu biologiniu vaistiniu preparatu reikia atsargiai bei pacientus reikia toliau stebėti, nes sutapę biologinių vaistinių preparatų poveikiai gali padidinti nepageidaujamų reakcijų, tarp jų ir infekcijos, pavojų.

Skiepai

Jei įmanoma, rekomenduojama atlikti visus būtinus skiepus pagal galiojančias vakcinacijos metodikas prieš pradėdant gydymą Remsima. Infliksimabą vartojančius pacientus galima skiepyti vakcinomis, išskyrus gyvas vakcinas (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius).

90 iš ASPIRE tyrime dalyvavusių suaugusių pacientų, sirgusių reumatoidiniu artritu, buvo paskiepyti polivalentine pneumokokine vakcina. Veiksmingas (dvigubas) titrų prieš ją padidėjimas užfiksuotas panašiai kiekvienos grupės pacientų daliai (17 vartojo metotreksatą ir placebo, 27 – metotreksatą ir 3 mg/kg infliksimabo bei 46 – metotreksatą ir 6 mg/kg infliksimabo) – tai rodo, kad infliksimabas netrikdo nuo T ląstelių priklausomo humoralinio imuninio atsako. Vis dėlto literatūroje publikuotais įvairių indikacijų (pvz., reumatoidinio artrito, psoriazės ir Krono ligos) tyrimų duomenimis, skiepai negyvosiomis vakcinomis gali sukelti silpnesnį imuninį atsaką pacientams, vartojantiems prieš TNF nukreiptų vaistinių preparatų, įskaitant infliksimabą, negu jų nevartojantiems.

Gyvos vakcinės ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Apie TNF blokuojantį gydymą gaunančių pacientų atsaką į skiepijimą gyvosiomis vakcinomis ar į antrinę infekciją per gyvasias vakcinas duomenų yra nedaug. Skiepijimas gyvosiomis vakcinomis gali sukelti kliniškai pasireiškiančias infekcijas, įskaitant ir išplitusias infekcijas. Skiepyti gyvosiomis vakcinomis, kai vartojama infliksimabo, nerekomenduojama.

Poveikis kūdikiams intrauterininiu laikotarpiu

Yra pastebėta po gimimo BCG vakcina paskiepytų kūdikių, kurie intrauteriniu laikotarpiu buvo paveikti infliksimabu, mirties atvejų dėl išplitusios *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) infekcijos. Kūdikius, kurie intrauteriniu laikotarpiu buvo paveikti infliksimabu, gyvosiomis vakcinomis skiepyti rekomenduojama po gimimo praėjus dvylikai mėnesių. Jeigu infliksimabo koncentracija kūdikio serume yra neaptinkamo lygmens arba infliksimabo buvo skiriama tik pirmuoju nėštumo trimestru, galima apsvarstyti skiepavimo gyvosiomis vakcinomis poreikį ir ankstesniu laikotarpiu, jeigu konkrečiam kūdikiui tikimasi aiškios klinikinės naudos (žr. 4.6 skyrių).

Poveikis žindomiems kūdikiams

Gyvųjų vakcinų skirti žindomiems kūdikiams, kurių motinos vartoja infliksimabo, nerekomenduojama, nebent infliksimabo koncentracija kūdikio serume yra neaptinkamo lygmens (žr. 4.6 skyrių).

Infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Kitoks infekcinės kilmės vaistinių medžiagų, tokių kaip gyvosios susilpnintos bakterijos (pvz., gydant vėžį šlapimo pūslės instiliacija BCG), vartojimas galėtų sukelti kliniškai pasireiškiančias infekcijas, tarp jų ir išplitusias infekcijas. Gydomo infliksimabu metu infekcinės kilmės vaistinių medžiagų rekomenduojama neskirti.

Autoimuniniai procesai

Santykinis TNF α trūkumas gydant TNF blokuojančiais vaistais gali sukelti autoimuninius pakitimus. Jei gydant infliksimabu atsiranda simptomų, primenančių vilkligę ir aptinkama antikūnų prieš dvigrandę DNR, gydymą infliksimabu reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Poveikis nervų sistemai

TNF α blokuojančių vaistinių preparatų, įskaitant infliksimabą, vartojimas buvo susijęs su klinikinių ligos pradžios ar ligos paūmėjimo požymių ir (arba) radiologinių centrinės nervų sistemos demielinizacijos sutrikimų požymių, kuriais gali pasireikšti išsėtinė sklerozė, ir periferinių demielinizacijos sutrikimų, įskaitant *Guillain-Barre* sindromą, atvejais. Prieš skiriant infliksimabą pacientams, kuriems yra ar neseniai buvo demielinizacijos sutrikimų simptomų, reikia atidžiai apsvarstyti gydymo TNF blokuojančiais vaistais naudą ir riziką. Jei šie sutrikimai pasireiškia, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų gydymą infliksimabu nutraukti.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Kontroliuojamose klinikinių tyrimų su TNF blokuojančiais vaistiniais preparatais dalyse tarp TNF blokatorių gaunančių pacientų buvo pastebėta daugiau piktybinių navikų, įskaitant limfomą, atsiradimo atvejų, lyginant su kontrolinės grupės pacientais. Klinikiniuose tyrimuose, kurių metu tirtos visos patvirtintos infliksimabo terapinės indikacijos, limfomos dažnumas tarp infliksimabu gydytų pacientų buvo didesnis nei tikėtinas bendrojoje populiacijoje, tačiau limfoma pasireiškė retai. Po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešta apie leukemijos atvejus TNF antagonistais gydytų pacientų tarpe. Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, kai yra ilgai trunkanti, labai aktyvi uždegiminė liga, apsunkinanti rizikos įvertinimą, yra padidėjusi bendra rizika susirgti limfoma ir leukemija.

Žvalgomajame klinikiniame tyrime, kurio metu buvo tiriamas infliksimabo vartojimas vidutinio sunkumo ar sunkia lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) sergantiems pacientams, daugiau piktybinių navikų buvo stebėta tarp infliksimabu gydomų pacientų lyginant su kontrolinės grupės pacientais. Iš anamnezės, visi pacientai buvo daug rūkantys. Gydymą pacientams, kuriems dėl didelio rūkymo yra padidėjusi piktybinių navikų išsivystymo rizika, reikia skirti atsargiai.

Esant dabartiniam žinojimui, limfomų ir kitų piktybinių navikų išsivystymo rizikos pacientams, gydomiems TNF blokuojančiais vaistiniais preparatais, negalime atmesti (žr. 4.8 skyrių). Skirti

gydymą TNF blokuojančiais vaistiniais preparatais pacientams, kuriems buvo išsivystęs piktybinis navikas, arba tęsti gydymą pacientams, kuriems išsivystė piktybinis navikas, reikia atsargiai.

Taip pat atsargiai reikėtų skirti pacientams, sergantiems psoriaze, kurie anksčiau gavo plačią imunosupresinę terapiją ar išplėstą PUVA gydymą.

Po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešta apie piktybinių navikų, kai kuriais atvejais mirtinų, atvejus TNF blokatoriais, tame tarpe infliksimabu, gydytų vaikų, paauglių ir jaunų suaugusių asmenų (iki 22 metų amžiaus) tarpe (gydymas pradėtas ne vyresniems kaip 18 metų asmenims). Apie pusę visų aprašytų atvejų sudarė limfomos. Kitais atvejais pasireiškė įvairūs piktybiniai navikai, tame tarpe reti piktybiniai navikai, paprastai susiję su imunosupresija. Negalima atmesti piktybinių navikų atsiradimo rizikos TNF blokatoriais gydomiems pacientams.

Vaistiniam preparatui esant rinkoje buvo gauta pranešimų apie hepatospleninės T-ląstelių limfomos (HSTLL) atvejus pacientams, gydytiems TNF blokuojančiais vaistiniais preparatais, taip pat infliksimabu. Šio reto tipo T-ląstelių limfoma pasižymi labai agresyvia ligos eiga ir dažniausiai baigiasi mirtimi. Beveik visi šie pacientai buvo gydyti azatioprinu ar 6-merkaptopurinu kartu su arba prieš pat gydymą TNF blokatoriumi. Didžioji dalis su infliksimabo vartojimu susijusių atvejų pasireiškė Krono liga ar opiniu kolitu sirgusiems dažniausiai paaugliams arba jauniems suaugusiems vyrams. Galima rizika, vartojant azatioprino ar 6-merkaptopurino derinį su infliksimabu, turi būti gerai apsvarstyta. Negalima paneigti hepatospleninės T-ląstelių limfomos atsiradimo galimybės pacientams, gydomiems infliksimabu (žr. 4.8 skyrių).

TNF inhibitoriais, įskaitant infliksimabu, gydytiems pacientams yra pastebėta melanoma ir Merkelio ląstelių karcinoma (žr. 4.8 skyrių). Visiems pacientams, o ypač turintiems odos vėžio rizikos veiksnių, rekomenduojama periodiškai atlikti odos tyrimus.

Populiacijos pagrindu atliktas retrospektyvinis kohortų tyrimas naudojant Švedijos nacionalinės sveikatos sistemos registrų duomenis nustatė, kad gimdos kaklelio vėžio dažnis yra didesnis reumatoidiniu artritu sergančioms ir infliksimabu gydytomis moterims, lyginant su biologiniais vaistiniais preparatais negydytomis pacientėmis arba bendrąja populiacija, įskaitant vyresnes kaip 60 metų amžiaus moteris. Reikia tęsti infliksimabu gydomų moterų, įskaitant vyresnes nei 60 metų amžiaus, periodinę patikrą.

Visi pacientai, sergantys opiniu kolitu, turintys padidėjusią displazijos arba storosios žarnos karcinomos riziką (pvz., pacientai, sergantys lėtiniu opiniu kolitu arba pradiniu sklerotiniu cholangitu), arba sirgę displazija arba storosios žarnos karcinoma, prieš pradėdami gydymą privalo būti patikrinti ir gydymo metu reguliariai tikrinami, ar neserga displazija. Tikrinimo metu turi būti atlikta kolonoskopija ir biopsija, laikantis vietinių rekomendacijų. Turimi duomenys nerodo infliksimabo įtakos displazijos ar storosios žarnos vėžio rizikai.

Kadangi nėra nustatyta, ar Remsima gydomiems pacientams, kuriems naujai diagnozuojama displazija, padidėja vėžio rizika, gydytojas turi kruopščiai įvertinti toliau tęsiamą gydymą naudą ir riziką kiekvienam pacientui.

Širdies nepakankamumas

Pacientai, kuriems yra nedidelis širdies nepakankamumas (NYHA I/II laipsnio), infliksimabą turi vartoti atsargiai. Pacientus reikia atidžiai stebėti ir gydymą infliksimabu nutraukti, jei atsiranda naujų arba paryškėja buvę širdies nepakankamumo požymiai (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

Hematologinės reakcijos

Buvo gauta pranešimų apie pancitopeniją, leukopeniją, neutropeniją ir trombocitopeniją pacientams, gydomiems TNF blokatoriais, įskaitant infliksimabu. Visiems pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jei pasireiškia kraujo diskrazijų požymiai ir simptomai (pvz.,

nepraeinantis karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas). Reikia svarstyti apie gydymo infliksimabu nutraukimą pacientams, kuriems patvirtinamos reikšmingos hematologinės anomalijos.

Kita

Nėra pakankamai saugumo duomenų apie pacientų gydymą infliksimabu, kuriems buvo atliktos chirurginės procedūros, įskaitant artroplastiką. Planuojant chirurginę operaciją, reikia atsižvelgti į ilgą infliksimabo pusinės eliminacijos periodą. Jei infliksimabu gydomam pacientui reikia atlikti operaciją, jis turi būti atidžiai stebimas dėl infekcinių ligų ir turi būti imamasi tinkamų veiksmų.

Atsako į Krono ligos gydymą nebuvimas gali reikšti, jog yra susiformavusi fibrozinė striktūra, kurią gali reikėti gydyti chirurginiu būdu. Nėra įrodymų, leidžiančių daryti prielaidą, kad infliksimabas pasunkina ar sukelia fibrozines striktūras.

Specialios pacientų grupės

Senyvi pacientai

Infliksimabu gydytiems 65 metų ir vyresniems pacientams sunkių infekcijų dažnis buvo didesnis, lyginant su jaunesniais nei 65 metų amžiaus pacientais. Kai kuriais atvejais jos buvo mirtinos. Gydant senyvus pacientus, infekcijų pavojui reikia skirti ypatingą dėmesį (žr. 4.8 skyrių).

Vaikų populiacija

Infekcijos

Klinikinių tyrimų metu vaikams infekcijos buvo pastebėtos proporcingai dažniau nei suaugusiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Skiepai

Prieš pradėdant gydymą infliksimabu, jeigu įmanoma, vaikus rekomenduojama pagal galiojantį skiepu kalendorių paskiepyti visomis jame numatytomis vakcinomis. Infliksimabą vartojančius vaikus galima skiepyti vakcinomis, išskyrus gyvas vakcinas (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius).

Piktybiniai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Vaistiniam preparatui esant rinkoje buvo pastebėti piktybinių navikų, kai kuriais atvejais mirtinų, atvejai TNF blokatoriais, tarp jų infliksimabu, gydytiems vaikams, paaugliams ir jauniems (iki 22 metų amžiaus) suaugusiems (jų gydymas būdavo pradėtas esant 18 metų ir jaunesniems). Maždaug pusė šių atvejų buvo limfomos. Kitais atvejais pasireiškė įvairūs piktybiniai navikai, tarp jų reti piktybiniai navikai, paprastai susiję su imunosupresija. Piktybinių navikų atsiradimo rizikos TNF blokatoriais vaikams ir paaugliams negalima atmesti.

Vaistiniam preparatui esant rinkoje buvo pastebėti hepatospleninės T-ląstelių limfomos (HSTLL) atvejai TNF blokuojančiais vaistiniais preparatais, taip pat ir infliksimabu, gydytiems pacientams. Šio reto tipo T-ląstelių limfoma pasižymi labai agresyvia ligos eiga ir dažniausiai baigiasi mirtimi. Beveik visi šie pacientai buvo gydyti azatioprinu ar 6-merkaptopurinu kartu su arba prieš pat gydymą TNF blokatoriumi. Didžioji dalis su infliksimabo vartojimu susijusių atvejų pasireiškė Krono liga ar opiniu kolitu sirgusiems pacientams, dažniausiai paaugliams arba jauniems suaugusiems vyrams. Galima rizika, vartojant azatioprino ar 6-merkaptopurino derinį su infliksimabu, turi būti gerai apsvarstyta. Negalima atmesti hepatospleninės T-ląstelių limfomos atsiradimo galimybės pacientams, gydomiems infliksimabu (žr. 4.8 skyrių).

Natrio kiekis

Remsima dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės. Vis dėlto Remsima praskiedžiamas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuziniu tirpalu. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste. (žr. 6.6 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Nurodoma, kad pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, psoriaziniu artritu ir Krono liga, kartu vartojant metotreksatą ir kitus imunomodulatorius, sumažėja antikūnų prieš infliksimabą ir padidėja infliksimabo koncentracija kraujo plazmoje. Tačiau šie rezultatai nėra visai patikimi dėl infliksimabo ir antikūnų prieš infliksimabą nustatymo kraujo serume metodologinių trūkumų.

Manoma, kad kortikosteroidai neturi kliniškai svarbios įtakos infliksimabo farmakokinetikai.

Infliksimabo kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais, kuriais gydomos tokios pačios būklės, kaip ir infliksimabu, įskaitant anakinrą ir abataceptą, skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojama infliksimabo vartojimo metu gyvųjų vakcinų neskirti. Rekomenduojama infliksimabo vartojimo metu infekcinės kilmės vaistinių medžiagų neskirti. Be to, kūdikių, kurie intrauteriniu laikotarpiu buvo paveikti infliksimabu, gyvomis vakcinomis rekomenduojama neskiepyti 12 mėnesių po gimimo. Jeigu infliksimabo koncentracija kūdikio serume yra neaptinkamo lygmens arba infliksimabo buvo skiriama tik pirmuoju nėštumo trimestru, galima apsvarstyti skiepijimo gyvosiomis vakcinomis poreikį ir ankstesniu laikotarpiu, jeigu konkrečiam kūdikiui tikimasi aiškios klinikinės naudos (žr. 4.4 skyrių).

Gyvųjų vakcinų skirti žindomiems kūdikiams, kurių motinos vartoja infliksimabo, nerekomenduojama, nebent infliksimabo koncentracija kūdikio serume yra neaptinkamo lygmens (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Rekomenduojama Remsima vartojimo metu infekcinės kilmės vaistinių medžiagų neskirti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Kad išvengtų nėštumo, vaisingo amžiaus moterys privalo įvertinti būtinybę taikyti tinkamą kontracepciją gydymo metu ir bent 6 mėnesius po paskutinės infliksimabo infuzijos.

Nėštumas

Prospektyviniai vidutinio nėštumų skaičiaus duomenys padažnėjusių naujagimių apsigimimų nerodo. Šių įvertintų nėštumų metu moterys vartojo infliksimabą (maždaug 1 100 – pirmąjį trimestrą), kūdikiams gimė gyvi, baigtys žinomos.

Šiaurės Europoje atlikto stebėjimo tyrimo duomenimis, 270 nėščiųjų vartojus infliksimabą kartu su imunomodulatoriais ar kortikosteroidais arba be jų, padidėjo šios rizikos: daryti cezario pjūvį (OR = 1,50; 95 % PI – nuo 1,14 iki 1,96; p = 0,0032), priešlaikinio gimdymo (OR – 1,48, 95 % PI – nuo 1,05 iki 2,09, p = 0,024), mažo gestacinio amžiaus (OR = 2,79; 95 % PI – nuo 1,54 iki 5,04; p = 0,0007) ir mažo svorio gimstant (OR = 2,03; 95 % PI – nuo 1,41 iki 2,94; p = 0,0002), palyginus su atitinkama rizika 6460 nėščiųjų vartojus vien imunomoduliatorių ir (arba) kortikosteroidų. Galima infliksimabo ir (arba) pagrindinės ligos sunkumo įtaka nežinoma.

Infliksimabas, vartojamas nėštumo laikotarpiu, gali paveikti normalų naujagimio imuninį atsaką, nes jis slopina TNF α . Tiriant analogiškų antikūnų, kurie pasirinktinai slopina pelių TNF α funkcinį aktyvumą, toksinį poveikį pelių vystymuisi, nepastebėtatsinio poveikio patelei, embriotoksinio ar teratogeninio poveikio (žr. 5.3 skyrių).

Turima klinikinė patirtis yra per maža rizikai atmesti, todėl infliksimabo nėštumo laikotarpiu vartoti nerekomenduojama.

Infliksimo patenka per placentą ir randama kūdikių serume iki 12 mėnesių po gimimo. Po intrauterinės ekspozicijos infliksimo tokiems kūdikiams infekcijos pavojus gali būti didesnis, įskaitant sunkią išplitusią infekciją, galinčią baigtis mirtimi. Kūdikiu, kuriuos motinos išsčiose paveikė infliksimas, nerekomenduojama skiepyti gyvomis vakcinomis (pvz., BCG) 12 mėnesių po gimimo (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Jeigu infliksimo koncentracija kūdikių serume yra neaptinkamo lygmens arba infliksimo buvo skiriama tik pirmuoju nėštumo trimestru, galima apsvaistyti skiepavimo gyvosiomis vakcinomis poreikį ir ankstesniu laikotarpiu, jeigu konkrečiam kūdikiui tikimasi aiškios klinikinės naudos. Be to, pastebėta agranulocitozės atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Žindymas

Nedaug literatūros šaltiniuose paskelbtų duomenų rodo, kad motinos piene aptinkamas nedidelis infliksimo kiekis, o jo koncentracija piene siekia iki 5 % motinos serume susidarančios koncentracijos. Infliksimo taip pat buvo aptikta jo vartojusių motinų žindytų kūdikių serume. Kadangi infliksimas didžia dalimi suskaidomas virškinimo trakte, tikėtina, kad sisteminė ekspozicija žindomų kūdikių organizmuose bus nedidelė, tačiau gyvųjų vakcinų skirti žindomiems kūdikiams, kai jų motinos vartoja infliksimo, nerekomenduojama, nebent infliksimo koncentracija kūdikių serume yra neaptinkamo lygmens. Žindymo laikotarpiu infliksimo vartojimą galima apsvaistyti.

Vaisingumas

Nėra pakankamai ikiklinikinių duomenų, kad būtų galima daryti išvadas apie infliksimo poveikį vaisingumui ir bendrai reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Remsima gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pavartojus infliksimo, gali pradėti svaigti galva (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai pastebėta nepageidaujama reakcija į vaistą (NRV), pasireiškusį 25,3 % infliksimo gydytų pacientų, lyginant su 16,5 % kontrolinės grupės pacientų, buvo viršutinės kvėpavimo trakto dalies infekcija. Sunkiausios su TNF blokatorių vartojimu susijusios NRV, pastebėtos gydant infliksimo, buvo HBV reaktyvacija, SŠN (stazinis širdies nepakankamumas), sunkios infekcijos (įskaitant sepsį, oportunistines infekcijas ir tuberkuliozę), seruminė liga (vėlyvos padidėjusio jautrumo reakcijos), hematologinės reakcijos, sisteminė raudonoji vilkligė ar į vilkligę panašus sindromas, demielinizuojantys sutrikimai, kepenų, tulžies pūslės ir latakų reiškiniai, limfoma, HSTLL, leukemija, Merkelio ląstelių karcinoma, melanoma, vaikų piktybiniai navikai, sarkoidozė/ į sarkoidinę panaši reakcija, žarnų ar perianalinis abscesas (sergantiesiems Krono liga) bei sunkios reakcijos į infuziją (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

1 lentelėje išvardytos NRV, paremtos klinikinių tyrimų patirtimi, arba apie kurias buvo pranešta po vaisto patekimo į rinką (dalis šių nepageidaujamų reakcijų baigėsi mirtimi). Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemas ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė

Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikinių tyrimų metu ir po vaisto patekimo į rinką

<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	
Labai dažnas:	Virusinė infekcija (pvz., gripas, herpes viruso infekcija).
Dažnas:	Bakterinės infekcijos (pvz., sepsis, celiulitas, abscesas).
Nedažnas:	Tuberkuliozė, grybelinės infekcijos (pvz., kandidozė, onichomikozė).
Retas:	Meningitas, oportunistinės infekcijos (tokios kaip invazinės grybelinės infekcijos (pneumocistozė, histoplazmozė, aspergiliozė, kokcidioidomikozė, kriptokokozė, blastomikozė), bakterinės infekcijos (atipinių mikobakterijų, listeriozė, salmoneliozė), ir virusinės infekcijos (citomegalo viruso infekcija)), parazitinės infekcijos, hepatito B atsinaujinimas.
Dažnis nežinomas	Vakcinoje esančio sukėlėjo infekcijos pasireiškimas (po intrauterinės ekspozicijos infliksimabu)*.
<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</i>	
Retas:	Limfoma, ne Hodžkino limfoma, Hodžkino liga, leukemija, melanoma, gimdos kaklelio vėžys.
Dažnis nežinomas:	Hepatospleninė T-ląstelių limfoma (pirmiausiai paaugliams ir jauniems suaugusiems vyrams, sergantiems Krono liga ir opiniu kolitu), Merkel'io ląstelių karcinoma, Kaposi sarkoma..
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
Dažnas:	Neutropenija, leukopenija, anemija, limfadenopatija.
Nedažnas:	Trombocitopenija, limfopenija, limfocitozė.
Retas:	Agranulocitozė (įskaitant pasireiškiančią kūdikiams po intrauterinės ekspozicijos infliksimabu), trombinė trombocitopeninė purpura, pancitopenija, hemolizinė anemija, idiopatinė trombocitopeninė purpura.
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Dažnas:	Kvėpavimo takų alerginės reakcijos.
Nedažnas:	Anafilaksinės reakcijos, į vilkligę panašus sindromas, seruminė liga ar į seruminę ligą panaši reakcija.
Retas:	Anafilaksinis šokas, vaskulitas, į sarkoidozę panaši reakcija.
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Nedažnas:	Dislipidemija.
<i>Psichikos sutrikimai</i>	
Dažnas:	Depresija, nemiga.
Nedažnas:	Amnezija, sujaudinimas, suglumimas, mieguistumas, nervingumas.
Retas:	Apatija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	Galvos skausmas.
Dažnas:	Galvos sukimasis, svaigulys, hipestezija, parestezija.
Nedažnas:	Traukuliai, neuropatija.
Retas:	Skersinis mielitas, centrinės nervų sistemos demielinizuojantys sutrikimai (į išsėtinę sklerozę panaši liga ar regos nervo neuritas), periferiniai demielinizuojantys sutrikimai (pvz., <i>Guillain-Barre</i> sindromas, lėtinė uždegiminė demielinizuojančioji polineuropatija ir daugiažidininė motorinė neuropatija).
Dažnis nežinomas:	Cerebrovaskuliniai (smegenų kraujagyslių) įvykiai, laiko atžvilgiu glaudžiai susiję su infuzija.
<i>Akių sutrikimai</i>	
Dažnas:	Konjunktyvitas.
Nedažnas:	Keratitas, periorbitalinė edema, miežis.
Retas:	Endoftalmitas.
Dažnis nežinomas:	Praeinantis regėjimo netekimas, pasireiškiantis infuzijos metu arba per 2 valandas po infuzijos.

<i>Širdies sutrikimai</i>	
Dažnas:	Tachikardija, palpitacijos.
Nedažnas:	Širdies nepakankamumas (pradžia ar pasunkėjimas), aritmija, alpimas, bradikardija.
Retas:	Cianozė, skystis perikardo ertmėje.
Dažnis nežinomas:	Miokardo išemija/miokardo infarktas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	
Dažnas:	Hipotenzija, hipertenzija, dėminės kraujosruvos, karščio pylimas, kraujo priplūdimas į veidą.
Nedažnas:	Periferinė išemija, tromboflebitas, hematoma.
Retas:	Kraujotakos sutrikimas, taškinės kraujosruvos, kraujagyslių spazmas.
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sinusitas.
Dažnas:	Apatinių kvėpavimo takų infekcija (pvz., bronchitas, pneumonija), pasunkėjęs kvėpavimas, kraujavimas iš nosies.
Nedažnas:	Plaučių edema, bronchų spazmas, pleuritas, pleuros efuzija.
Retas:	Intersticinė plaučių liga (įskaitant greitai progresuojančią intersticinę plaučių ligą, plaučių fibrozę ir pneumonitą)
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	Pilvo skausmas, pykinimas.
Dažnas:	Kraujavimas iš virškinimo trakto, viduriavimas, dispepsija, gastroezofaginis refluksas, vidurių užkietėjimas.
Nedažnas:	Žarnos perforacija, žarnos stenozė, divertikulitas, pankreatitas, lūpos uždegimas.
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai</i>	
Dažnas:	Kepenų veiklos sutrikimai, padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas.
Nedažnas:	Hepatitis, hepatocitų pažeidimas, cholecistitas.
Retas:	Autoimuninis hepatitis, gelta.
Dažnis nežinomas:	Kepenų nepakankamumas.
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Dažnas:	Pirmą kartą pasireiškusi psoriazė ar psoriazės pablogėjimas, įskaitant pustulinę formą (pirmiausiai delnų ir padų), dilgėlinė, išbėrimas, niežulys, hiperhidrozė, sausa oda, grybelinis dermatitas, egzema, alopecija.
Nedažnas:	Pūslės, seborėja, rausvieji spuogai, odos papiloma, hiperkeratozė, nenormali odos pigmentacija.
Retas:	Toksinė epidermio nekrolizė, <i>Stevens-Johnson</i> sindromas, daugiaformė eritema, furunkuliozė, linijinė IgA pūslinė dermatozė (LAPD), ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ŪGEP), lichenoidinės reakcijos.
Dažnis nežinomas:	Dermatomiozito simptomų pablogėjimas.
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Dažnas:	Artralgija, mialgija, nugaros skausmas.
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Dažnas:	Šlapimo takų infekcija.
Nedažnas:	Pielonefritas.
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	
Nedažnas:	Vaginitas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Labai dažnas:	Dėl infuzijos atsiradusi reakcija, skausmas.
Dažnas:	Krūtinės skausmas, nuovargis, karščiavimas, reakcija injekcijos vietoje, drebulys, edema.
Nedažnas:	Sutrikęs gijimas.

Retas:	Granulominis pažeidimas.
<i>Tyrimai</i>	
Nedažnas:	Teigiamas autoantikūnų tyrimas.
Retas:	Pakitęs komplekto faktorius.

* įskaitant galvijų tuberkuliozę (išplitusią BCG infekciją), žr. 4.4 skyrių.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Dėl infuzijos atsiradusios nepageidaujamos reakcijos

Klinikiniuose tyimuose su infuzija susijusia reakcija buvo laikomas bet koks nepageidaujamas reiškinys, atsiradęs infuzijos metu arba per 1 valandą po infuzijos. III fazės klinikinių tyrimų metu su infuzija susijusi nepageidaujama reakcija pasireiškė 18 % infliksimabu gydytų pacientų, placebo grupėje – 5 % pacientų. Apibendrinant, reakcija į infuziją pasireiškė dažniau pacientams, kuriems taikyta infliksimabo monoterapija, lyginant su pacientais, vartojusiais infliksimabą kartu su kitais imunomoduliaciniais. Maždaug 3 % pacientų nutraukė gydymą dėl reakcijų, susijusių su infuzija, jiems visiems šios reakcijos išnyko gydant ar negydant vaistais. Iš infliksimabu gydytų pacientų, kuriems reakcija į infuziją pasireiškė indukcijos periodu (iki 6-osios savaitės), palaikomojo gydymo metu (nuo 7-osios iki 54-osios savaitės) reakcija į infuziją pasireiškė 27 % pacientų. Iš pacientų, kuriems indukcijos periodu reakcijų į infuziją neatsirado, palaikomojo gydymo metu reakcija į infuziją pasireiškė 9 % pacientų.

Klinikinio tyrimo (ASPIRE) su reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais metu pirmosios 3 infuzijos būdavo sulašinamos per 2 valandas. Pacientams, kuriems sunkių reakcijų į infuziją nepasireiškė, kitos infuzijos galėjo būti sutrumpinamos ne mažiau kaip iki 40 minučių. Šio tyrimo metu šešiasdešimt šešiams procentams pacientų (686 iš 1 040) buvo skiriama mažiausiai viena sutrumpinta iki 90 minučių ar trumpesnė infuzija, o 44 % pacientų (454 iš 1 040) buvo skiriama mažiausiai viena sutrumpinta iki 60 minučių ar trumpesnė infuzija. Infliksimabu gydytiems pacientams, kuriems buvo skiriama bent viena sutrumpinta infuzija, su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė 15 % pacientų ir sunkių su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė 0,4 % pacientų.

Klinikinio tyrimo (SONIC) su Krono liga sergančiais pacientais metu su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 16,6 % (27 iš 163) pacientų, kuriems taikyta monoterapija infliksimabu, 5 % (9 iš 179) pacientų, gydytų infliksimabo ir azatioprino deriniu, ir 5,6 % (9 iš 161) pacientų, kuriems taikyta monoterapija azatioprinu. Viena sunki reakcija į infuziją (< 1 %) pasireiškė pacientui, kuriam buvo taikyta monoterapija infliksimabu.

Vaistinių preparatų vartojant jam esant rinkoje, yra pastebėta su Remsima vartojimu susijusių anafilaksinio tipo reakcijų, tokių kaip gerklų ar ryklės edema, sunkus bronchų spazmas ar traukuliai (žr. 4.4 skyrių). Yra gauta pranešimų apie praeinančią regėjimo netekimą, pasireiškiantį infliksimabo infuzijos metu arba per 2 valandas po jos. Pastebėta miokardo išemijos, miokardo infarkto ir širdies ritmo sutrikimo reiškiniai (kai kada pasibaigusios mirtimi), kartais glaudžiai laiko prasme susijusių su infliksimabo infuzija. Be to, gauta pranešimų apie cerebrovaskulinius (smegenų kraujagyslių) įvykius, laiko atžvilgiu glaudžiai susijusius su infliksimabo infuzija.

Infuzijos reakcijos, pasireiškiančios kartojant gydymą infliksimabu

Klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkia psoriaze, buvo sumodeliuotas siekiant įvertinti ilgalaikio palaikomojo gydymo veiksmingumą ir saugumą lyginant su gydymo kartojimu, kai taikomas gydymo infliksimabu pradžios režimas (daugiausiai 4 infuzijos 0, 2-ą, 6-ą ir 14-ą savaites) ligai paūmėjus. Pacientams tuo pat metu kartu nebuvo skirta jokie imunitetą slopinančio gydymo. Pakartotinio gydymo grupėje 4 % (8 iš 219) pacientų pasireiškė sunkios infuzijos reakcijos lyginant su <1 % (1 iš 222) pacientų, kuriems buvo taikomas palaikomasis gydymas. Daugiausiai sunkių infuzijos reakcijų pasireiškė antrosios infuzijos metu 2-ąją savaitę. Laikas tarp paskutinės palaikomosios dozės ir pirmosios pakartotinio gydymo dozės svyravo nuo 35 iki 231 dienos. Pasireiškę simptomai buvo ne vien dusulys, dilgėlinė, veido edema ir

hipotenzija, bet ir kiti. Visais atvejais gydymas infliksimabu buvo nutrauktas ir (arba) pradėtas kitas gydymas, kol požymiai ir simptomai visiškai išnyko.

Uždelstos padidėjusio jautrumo reakcijos

Klinikinių tyrimų metu uždelstos padidėjusio jautrumo reakcijos buvo nedažnos ir pasireiškė, jei infliksimabas buvo vartotas po mažesnės nei 1 metų pertraukos. Psoriazės tyrimuose uždelstos padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė ankstyvame gydymo etape. Pasireiškė tokie požymiai ir simptomai, kaip mialgija ir (arba) artralgija su karščiavimu ir (arba) bėrimu, kai kuriems pacientams pasireiškė niežulys, veido, rankų ar lūpų edema, rijimo sutrikimas, dilgėlinė, gerklės perštėjimas ir galvos skausmas.

Nėra pakankamai duomenų apie uždelstų padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimą, jei infliksimabas buvo vartotas po didesnės nei 1 metų pertraukos, tačiau turimi riboti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad uždelstų padidėjusio jautrumo reakcijų rizika didėja, ilgėjant pertraukai, kai infliksimabas yra nevartojamas (žr. 4.4 skyrių).

Krono liga sergančių pacientų vienerių metų trukmės gydymo kartotinėmis infuzijomis (ACCENT I tyrimo) klinikinio tyrimo duomenimis, į seruminę ligą panašių reakcijų dažnumas - 2,4 %.

Imunogeniškumas

Pacientai, kuriems susidarė antikūnų prieš infliksimabą, buvo labiau (maždaug 2-3 kartus) linkę į reakcijas, susijusias su infuzija. Kartu vartojant imunosupresantus, su infuzijomis susijusių reakcijų dažnumas sumažėjo.

Klinikinių tyrimų, vartojant vienkartinės ir kartotinės infliksimabo dozes (nuo 1 iki 20 mg/kg) duomenimis, antikūnų prieš infliksimabą buvo aptikta 14 % pacientų, gydytų bet kuriais imunosupresantais, ir 24 % pacientų, negydytų imunosupresantais. 8 % pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu ir gydytų pagal rekomenduojamą kartotinių dozių schemą su metotreksatu, atsirado antikūnų prieš infliksimabą. Psoriazininiu artritu sergantiems pacientams, gydytiems 5 mg/kg infliksimabo doze kartu su metotreksatu arba be jo, minėtų antikūnų atsirado iš viso 15 % pacientų (antikūnų atsirado 4 % pacientų, gydytų metotreksatu, ir 26 % pacientų, nuo gydymo pradžios negydytų metotreksatu). Krono liga sirgusiems pacientams, kuriems buvo paskirtas palaikomasis gydymas, antikūnų prieš infliksimabą susidarė iš viso 3,3 % pacientų, kurie vartojo imunosupresantus, ir 13,3 % pacientų, kurie imunosupresantų nevartojo. Antikūnų atsiradimo dažnis buvo 2-3 kartus didesnis pacientams, kurie gydyti epizodiškai. Dėl metodinių trūkumų neigiamas analizės rezultatas neužtikrino, kad nėra antikūnų prieš infliksimabą. Kai kurie pacientai, kurių antikūnų prieš infliksimabą titras buvo didelis, ne taip efektyviai reagavo į gydymą. Apie 28 % psoriaze sergančių ir infliksimabu kaip palaikomojo gydymu, be kartu skiriamų imunomoduliatorių, gydytų pacientų, atsirado antikūnų prieš infliksimabą (žr. 4.4 skyrių „Reakcijos į infuziją ir padidėjęs jautrumas“).

Infekcijos

Pacientams, gydomiems infliksimabu, buvo stebėta tuberkuliozės, bakterinių infekcinių ligų, įskaitant sepsį ir pneumoniją, invazinių grybelių, virusų ir kitokių oportunistinių infekcijų sukeltų ligų. Kai kurios šių infekcijų baigėsi mirtimi; oportunistinės infekcijos, apie kurias pranešama dažniausiai, o jų sukeliamas mirtingumas > 5 %, yra pneumocistozė, kandidozė, listeriozė ir aspergiliozė (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu infliksimabu gydytų pacientų grupėje 36 % buvo gydyti dėl infekcijos, o placebo grupėje - 25 % tiriamųjų.

Reumatoidinio artrito klinikinių tyrimu metu sunkių infekcijų, įskaitant pneumoniją, pasireiškė dažniau tarp infliksimabu ir metotreksatu gydomų pacientų, lyginant su vien tik metotreksatu gydomais pacientais, ypač gydytiems 6 mg/kg ar didesnėmis dozėmis (žr. 4.4 skyrių).

Po vaisto registracijos gautų spontaninių pranešimų duomenimis, infekcijos yra dažniausia sunki nepageidaujama reakcija. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Beveik 50 % mirčių susijusios su infekcijomis. Yra pranešimų apie tuberkuliozę, kartais pasibaigusią mirtimi, įskaitant miliarinę tuberkuliozę ir ne plaučių tuberkuliozės atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Klinikiniuose tyrimuose su infliksimabu, kurių metu buvo gydyta 5 780 pacientų ir kurie apėmė 5 494 suminius pacientų gyvenimo metus, pasitaikė 5 limfomos ir 26 limfomoms nepriklausančių piktybinių ligų atvejai, lyginant su limfomos atvejų nebuvimu ir 1 limfomoms nepriklausančių piktybinių ligų atveju 1 600 pacientų placebo grupėje per 941 suminius pacientų gyvenimo metus.

Po infliksimabo klinikinių tyrimų buvo ilgalaikis, trukęs iki 5-erių metų, preparato saugumo stebėjimas, apėmęs 6 234 suminius pacientų gyvenimo metus (3 210 pacientų), kurio metu nustatyti 5 limfomos ir 38 limfomoms nepriklausančių piktybinių navikų atvejai.

Be to, piktybinių navikų, įskaitant limfomą, atvejai taip pat buvo pastebėti vaistui jau esant rinkoje (žr. 4.4 skyrių).

Žvalgomajame klinikiniame tyrime, į kurį buvo įtraukti vidutinio sunkumo ar sunkia LOPL sergantys pacientai, teberūkantys ar anksčiau rūkę asmenys, 157 suaugę pacientai buvo gydomi infliksimabo dozėmis, panašiomis į tas, kurios vartojamos reumatoidiniam artritui ar Krono ligai gydyti. Devyniems iš šių pacientų atsirado piktybinių navikų, įskaitant 1 limfomą. Stebėjimo trukmės mediana buvo 0,8 metų (naujų atvejų dažnumas 5,7 % [95 % PI 2,65 % – 10,6 %]). Buvo pranešta apie vieną piktybinį naviką tarp 77 kontrolinės grupės pacientų (stebėjimo trukmės mediana buvo iki 0,8 metų; naujų atvejų dažnumas 1,3 % [95 % CI 0,03 % - 7,0 %]). Didžioji dauguma piktybinių navikų buvo plaučių ar galvos ir kaklo piktybiniai navikai.

Populiacija paremtas retrospektyvinis kohortų tyrimas nustatė, kad gimdos kaklelio vėžio dažnis yra didesnis reumatoidiniu arritu sergančioms ir infliksimabu gydomoms moterims, lyginant su biologiniais vaistinais preparatais negydytomis pacientėmis ar bendrąja populiacija, įskaitant vyresnes nei 60 metų amžiaus moteris (žr. 4.4 skyrių).

Po vaistinio preparato patekimo į rinką taip pat buvo nustatyta hepatospleninės T-ląstelių limfomos atvejų infliksimabu gydytiems pacientams, kurių didžioji dalis sirgo Krono liga ar opiniu kolitu, o dauguma jų buvo paaugliai arba jauni suaugę vyrai (žr. 4.4 skyrių).

Širdies nepakankamumas

Atliekant II fazės klinikinius tyrimus, kuriais buvo siekiama įvertinti infliksimabo vartojimą esant SŠN, pastebėtas didesnis infliksimabu gydytų pacientų mirštamumas nuo pasunkėjusio širdies nepakankamumo, ypač tų, kurie buvo gydyti didesne – 10 mg/kg – doze (t. y. dvigubai didesne nei didžiausia patvirtinta dozė). Šiame tyrime 150 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas NYHA III-IV laipsnio SŠN (kairiojo skilvelio išmetimo frakcija ≤ 35 %), gavo 3 infliksimabo infuzijas po 5 mg/kg, 10 mg/kg arba placebo 6 savaičių laikotarpiu. Iki 38 savaitės mirė 9 iš 101 paciento, gydyto infliksimabu (du – 5 mg/kg ir septyni – 10 mg/kg), o grupėje, gydytoje placebo, mirė 1 iš 49 pacientų.

Po vaisto registracijos gauta pranešimų, kad infliksimabą vartojantiems pacientams sustiprėjo širdies nepakankamumas, nepakankamumą skatinantys veiksniai buvo aiškūs arba ne. Taip pat po vaisto registracijos buvo pranešta apie naujai atsiradusio širdies nepakankamumo atvejus, įskaitant širdies nepakankamumą pacientams, kurie anksčiau nesirgo širdies ir kraujagyslių sistemos liga. Kai kurie šių pacientų buvo jaunesni nei 50 metų amžiaus.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų reiškiniai

Klinikinių tyrimų metu infliksimabą vartojantiems pacientams buvo stebėtas nedidelis ar vidutinis ALT ir AST padidėjimas, kuris neperėjo į sunkų kepenų pažeidimą. Stebėtas ALT padidėjimas ≥ 5 kartus už aukščiausią normos ribą (ANR) (2 lentelę). Aminotransferazių padidėjimas (dažniau ALT nei AST) buvo stebėtas dažniau tiems pacientams, kurie naudojo infliksimabą, nei kontrolinei grupei; abiem atvejais, kai infliksimabas buvo vartojamas monoterapijai bei derinyje su kitais imunine sistema slopinančiais medikamentais. Daugeliu atvejų aminotransferazių padidėjimas buvo laikinas; tačiau nedidelei grupei pacientų padidėjimas truko ilgiau. Apskritai pacientams ALT ir AST padidėjimas buvo asimptominis, jis sumažėdavo ar išnykdavo tęsiant ar nutraukus gydymą infliksimabu ar modifikavus gretutinį gydymą. Vaistinių preparatą pateikus į rinką, infliksimabą vartojantiems pacientams buvo stebėta gelta ir hepatitas, kartais turintis autoimuninio hepatito požymių (žr. 4.4 skyrių).

2 lentelė

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų su padidėjusiu ALT aktyvumu proporcijos

Indikacija	Pacientų skaičius ³		Stebėjimo trukmės mediana (sav.) ⁴		$\geq 3 \times \text{ANR}$		$\geq 5 \times \text{ANR}$	
	Placebas	Infliksimabas	Placebas	Infliksimabas	Placebas	Infliksimabas	Placebas	Infliksimabas
Reumatoidinis artritas ¹	375	1087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Krono liga ²	324	1034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Vaikų Krono liga	n.d.	139	n.d.	53,0	n.d.	4,4 %	n.d.	1,5 %
Opinis kolitas	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Vaikų opinis kolitas	n.d.	60	n.d.	49,4	<u>n.d.</u>	6,7 %	<u>n.d.</u>	1,7 %
Ankilozinis spondilitas	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Psoriazinis artritas	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Paprastoji psoriazė	281	1 175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

1 Placebo grupės pacientai vartojo metotreksato, o infliksimabo grupės pacientai – infliksimabo ir metotreksato.

2 Placebo grupės pacientai dviejuose III fazės Krono ligos tyrimuose, ACCENT I ir ACCENT II, tyrimo pradžioje vartojo pradinę 5 mg/kg infliksimabo dozę ir palaikomosios fazės metu placebo. Pacientai, kurie palaikomosios fazės metu buvo atsitiktinai atrinkti į placebo grupę ir vėliau perėjo į infliksimabo, ALT analizėje skaičiuojami kaip buvę infliksimabo grupėje. IIIb fazės klinikinio tyrimo (SONIC) su Krono liga sergančiais pacientais metu placebo grupės pacientai kaip veiklų kontrolinį vaistinių preparatą vartojo azatiopriną 2,5 mg/kg per parą dozę kartu su infliksimabą atitinkančio placebo infuzija.

3 Pacientų, kuriems buvo tirtas ALT, skaičius.

4 Skaičiuotas tik gydytų pacientų stebėjimo trukmės mediana.

Antinukleariniai antikūnai (ANA) ar antikūnai prieš dvigrandę DNR (anti-dgDNR)

Klinikinių tyrimų metu maždaug pusei infliksimabu gydytų pacientų, kuriems prieš gydymą ANA nebuvo, šių antikūnų atsirado, lyginant su maždaug viena penktąja placebo grupės pacientų. Anti-dgDNR antikūnų buvo naujai aptikta maždaug 17 % infliksimabu gydytų pacientų ir 0 % placebo gydytų pacientų. Paskutiniuosius analizės metu anti-dgDNR antikūnų išliko 57 % pacientų, kuriems šių antikūnų buvo atsiradę gydant infliksimabu. Tačiau pranešimai apie vilkligės ir į vilkligę panašius sindromus išlieka nedažni (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Pacientai, sergantys jaunatviniu reumatoidiniu artritu

Klinikinio tyrimo metu 120 pacientų (nuo 4 iki 17 metų amžiaus), sergančių aktyviu jaunatviniu (juveniliniu) reumatoidiniu artritu, vartojo infliksimabą, nežiūrint gydymo metotreksatu. Pacientams buvo skiriamos 3 pradinės 3 mg/kg arba 6 mg/kg infliksimabo dozės (0, 2 ir 6 savaitę arba atitinkamai 14, 16 ir 20 savaitę), o vėliau skirtas palaikomasis gydymas kas 8 savaites, kartu paskyrus metotreksato.

Dėl infuzijos atsiradusios reakcijos

35 % jaunatviniu (juveniliniu) reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, gydytų 3 mg/kg doze, nustatyta su infuzija susijusių reakcijų, lyginant su 17,5 % pacientų, gydytų 6 mg/kg doze. 4 iš 60 pacientų, gydytų 3 mg/kg infliksimabo doze, nustatyta sunkių su infuzija susijusių reakcijų ir 3 pacientams nustatytos galimos anafilaksinės reakcijos (iš kurių 2 buvo tarp pacientų, kuriems nustatyta sunkių su infuzija susijusių reakcijų). 2 iš 57 pacientų, gydytų 6 mg/kg doze, nustatyta sunkių su infuzija susijusių reakcijų, iš kurių vienam nustatyta galima anafilaksinė reakcija (žr. 4.4 skyrių).

Imunogeniškumas

Antikūnų prieš infliksimabą buvo aptikta 38 % pacientų, gydytų 3 mg/kg doze, lyginant su 12 % pacientų, gydytų 6 mg/kg doze. Antikūnų titrai grupėje, gydytoje 3 mg/kg doze, buvo pastebimai didesni, nei grupėje, gydytoje 6 mg/kg doze.

Infekcijos

Infekcinių ligų stebėta 68 % (41 iš 60) vaikų, ilgiau nei 52 savaites gydytų 3 mg/kg doze, 65 % (37 iš 57) vaikų, ilgiau nei 38 savaites gydytų 6 mg/kg infliksimabo doze, ir 47 % (28 iš 60) vaikų, ilgiau nei 14 savaičių vartojusių placebo (žr. 4.4 skyrių).

Vaikai, sergantys Krono liga

REACH tyrimo (žr. 5.1 skyrių) duomenimis, Krono liga sergantiems vaikams ir paaugliams dažniau nei Krono liga sergantiems suaugusiesiems nustatyta šių nepageidaujamų reakcijų: anemija (10,7 %), kraujas išmatose (9,7 %), leukopenija (8,7 %), veido ir kaklo paraudimas (8,7 %), virusinė infekcija (7,8 %), neutropenija (6,8 %), bakterinė infekcija (5,8 %) ir kvėpavimo takų alerginės reakcijos (5,8 %). Be to, gauta pranešimų apie pasireiškusius kaulų lūžių (6,8 %) atvejus, tačiau priežastinis ryšys su vaistinio preparato vartojimu nebuvo nustatytas. Kitos ypatingos aplinkybės aptariamoms toliau.

Dėl infuzijos atsiradusios reakcijos

REACH tyrimo duomenimis, 17,5 % atsitiktiniu būdu į grupes suskirstytų pacientų patyrė 1 ar daugiau su infuzija susijusių reakcijų. Sunkių su infuzija susijusių reakcijų nebuvo, o 2 asmenys REACH tyrimo metu patyrė nesunkių anafilaksinių reakcijų.

Imunogeniškumas

Antikūnų prieš infliksimabą buvo aptikta 3 (2,9 %) vaikams ir paaugliams.

Infekcijos

REACH tyrime infekcijų nustatyta 56,3 % atsitiktiniu būdu į grupes suskirstytų pacientų, gydytų infliksimabu. Infekcijos buvo dažnesnės tiriamiesiems, kuriems vaistinio preparato buvo infuzuojama kas 8 savaites, palyginti su tais, kuriems vaistinio preparato buvo infuzuojama kas 12 savaičių (atitinkamai 73,6 % ir 38,0 %), o sunkios infekcijos diagnozuotos 3 asmenims, kuriems palaikomojo gydymo metu vaistinio preparato buvo infuzuojama kas 8 savaites, ir 4 asmenims, kuriems vaistinio preparato buvo infuzuojama kas 12 savaičių. Dažniausiai buvo diagnozuojama viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir faringitas, o dažniausiai diagnozuojama sunki infekcija – abscesas. Buvo nustatyti trys pneumonijos (1 sunkus) ir 2 juosiančiosios pūslelinės (abu nesunkūs) atvejai.

Vaikai, sergantys opiniu kolitu

Apibendrinant, klinikinio tyrimo su opiniu kolitu sirgusiais vaikais (C0168T72) metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos iš esmės atitiko pastebėtąsias klinikiniuose tyrimuose su suaugusiais opiniu kolitu sirgusiais pacientais (ACT 1 ir ACT 2). C0168T72 tyrime dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija, faringitas, pilvo skausmas, karščiavimas ir galvos skausmas. Dažniausias nepageidaujamas reiškinys buvo opinio kolito pablogėjimas, kuris buvo dažnesnis pacientams, kuriems vaistinio preparato buvo infuzuojama kas 12 savaičių, lyginant su pacientais, kuriems vaistinio preparato buvo infuzuojama kas 8 savaites.

Dėl infuzijos atsiradusios reakcijos

Apibendrinant, 8 (13,3 %) iš 60 gydytų pacientų pasireiškė viena ar daugiau dėl infuzijos atsiradusių reakcijų, iš jų 4 iš 22 (18,2 %) infuzavimo kas 8 savaites ir 3 iš 23 (13,0 %) infuzavimo kas 12 savaičių palaikomojo gydymo grupėse. Sunkių infuzijos vietos reakcijų nepastebėta. Visos infuzijos vietos reakcijos buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo.

Imunogeniškumas

Iki 54-osios savaitės antikūnų prieš infliksimabą buvo aptikta 4 (7,7 %) pacientams.

Infekcijos

31 (51,7 %) iš 60 klinikiniame tyrime C0168T72 gydytų pacientų buvo nustatytos infekcijos, o 22 (36,7 %) reikėjo gydyti geriamaisiais ar parenteraliais antimikrobiniais vaistiniais preparatais. Pacientų, kuriems pasireiškė infekcijos, dalis C0168T72 tyrime buvo panaši į klinikiniame tyrime su Krono liga sirgusiais vaikais (REACH), tačiau didesnė, nei klinikiniuose tyrimuose su opiniu kolitu sirgusiais suaugusiais (ACT 1 ir ACT 2). Bendrasis infekcijų dažnis C0168T72 tyrime buvo 13 iš 22 (59 %) infuzavimo kas 8 savaites palaikomojo gydymo tyrimo grupėje ir 14 iš 23 (60,9 %) infuzavimo kas 12 savaičių palaikomojo gydymo tyrimo grupėje. Viršutinių kvėpavimo takų infekcija (7 iš 60 (12 %)) ir faringitas (5 iš 60 (8 %)) buvo dažniausiai pastebėtos kvėpavimo sistemos infekcijos. Sunkios infekcijos buvo pastebėtos 12 % (7 iš 60) visų gydytų pacientų.

Šiame tyrime dalyvavusių pacientų daugiau buvo nuo 12 iki 17 metų amžiaus grupėje, nei nuo 6 iki 11 metų amžiaus grupėje (45 iš 60 (75,0 %)), lyginant su 15 iš 60 (25,0 %)). Nors ir pacientų skaičius kiekviename pogrupyje buvo per mažas, kad būtų galima priėti galutinės išvados dėl amžiaus įtakos nepageidaujamiems reiškiniais, tačiau pacientų, kuriems pasireiškė sunkūs nepageidaujami reiškiniai arba kuriems dėl nepageidaujamo poveikio gydymą reikėjo nutraukti, dalis buvo didesnė jaunesniųjų amžiaus grupėje, negu vyresniųjų amžiaus grupėje. Be to, nors ir pacientų, kuriems pasireiškė infekcijos, dalis taip pat buvo didesnė jaunesniųjų amžiaus grupėje, tačiau sunkių infekcijų dalis abiejose amžiaus grupėse buvo panaši. Bendros nepageidaujamų reiškinų ir infuzijos vietos reakcijų proporcijos nuo 6 iki 11 metų ir nuo 12 iki 17 metų amžiaus grupėse buvo panašios.

Vartojimo patirtis po vaistinio preparato registracijos

Po vaistinio preparato registracijos spontaniškai pranešta apie vaikams ir paaugliams, vartojantiems infliksimabą, pasireiškusias sunkias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant piktybinius navikus, tarp jų – hepatosplenines T ląstelių limfomas, trumpalaikius kepenų fermentų sutrikimus, į raudonąją vilkligę panašų sindromą ir teigiamas autoantikūnų reakcijas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Kitos ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu gydant infliksimabo ir metotreksato deriniu sunkios infekcijos pasireiškė dažniau 65 metų ir vyresniems pacientams (11,3 %), lyginant su jaunesniais kaip 65 metų pacientais (4,6 %). Gydant vien tik metotreksatu, 65 metų ir vyresnių pacientų grupėje sunkių infekcijų dažnis buvo 5,2 %, o jaunesnių nei 65 metų – 2,7 % (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie perdozavimą negauta. Vienkartinė, ne didesnė kaip 20 mg/kg, infliksimabo dozė nesukėlė toksinio poveikio.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF α) inhibitoriai, ATC kodas – L04AB02

Remsima yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu>.

Veikimo mechanizmas

Infliksimabas – tai chimeriniai žmogaus ir pelės monokloniniai antikūnai, kurie labai specifiskai jungiasi prie tirpių ir transmembraninių TNF α formų, bet nesijungia prie limfotoksino α (TNF β).

Farmakodinaminis poveikis

Infliksimabas slopina funkcinį TNF α aktyvumą daugelyje biologinių tyrimų *in vitro*. Infliksimabas sustabdė transgeninių pelių poliartrito, atsirandančio dėl konstitucinės žmogaus TNF α raiškos, vystymąsi, o vartojamas po to, kai ligos simptomai prasidėjo, jis padėjo užgydyti sąnarių erozijas. *In vivo* infliksimabas greitai sudaro stabilius kompleksus su žmogaus TNF α . Dėl šio proceso TNF α praranda biologinį aktyvumą.

Padidėjusios TNF α koncentracijos rastos pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, sąnariuose ir yra susijusios su padidėjusiu ligos aktyvumu. Infliksimabu gydant reumatoidinį artritą sumažėja tiek uždegimo ląstelių infiltracija į uždegimo vietas sąnaryje, tiek molekulių, nuo kurių priklauso ląstelių sulipimas, chemoatrakcija bei audinių irimas, raiška. Po gydymo infliksimabu sumažėja kraujo serumo interleukino 6 (IL-6) bei C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija, o reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems sumažėjęs hemoglobino kiekis, hemoglobino koncentracija padidėja, lyginant su pradiniu lygiu. Toliau periferinio kraujo limfocitų kiekis ir jų proliferacinis atsakas į *in vitro* mitogeninę stimuliaciją pastebimai nemažėja, lyginant su negydytų pacientų ląstelėmis. Psoriaze sergantiems pacientams gydymas infliksimabu sumažino epidermio uždegimą ir normalizavo keratinocitų diferenciaciją psoriazės židiniuose. Sergantiems psoriaziniu artritu po trumpalaikio gydymo infliksimabo preparatu sinovijoje ir psoriazės pažeistoje odoje sumažėjo T-ląstelių ir kraujagyslių skaičius.

Histologinis storosios žarnos biopsinės medžiagos tyrimas, lyginant bandinius, paimtus prieš infliksimabo vartojimą ir 4 savaitės po to, parodė, kad žymiai sumažėjo aptinkamo TNF α . Infliksimabu gydant Krono ligą sergančius pacientus taip pat gerokai sumažėjo kraujo serume esančio uždegimo žymens – C-reaktyviojo baltymo (CRB), kuris dažnai būna padidėjęs. Infliksimabu gydytų pacientų periferinio kraujo bendrasis leukocitų skaičius pakito labai nežymiai, o limfocitų, monocitų ir neutrofilų rodikliai normalėjo. Infliksimabu gydytų pacientų periferinio kraujo vienbranduolių ląstelių (PKVL) proliferacinis atsakas į stimulus nesusilpnėjo, lyginant su negydytais pacientais, o citokinų, kuriuos gamino sužadintos PKVL, kiekis po gydymo infliksimabu iš esmės nepakito. Vienbranduolių

lamina propria ląstelių, gautų atlikus žarnų gleivinės biopsiją, analizė parodė, kad gydant infliksimabu sumažėjo ląstelių, galinčių ekspresuoti TNF α ir γ -interferoną. Papildomi histologiniai tyrimai įrodė, kad gydant infliksimabu sumažėja uždegimo ląstelių infiltracija į pažeistas žarnos vietas ir uždegimo žymenų šiose vietose. Gydymų infliksimabu pacientų žarnos gleivinės gijimas patvirtintas endoskopiniais tyrimais.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Suaugusieji, sergantys reumatoidiniu artritu

Infliksimabo veiksmingumas buvo įvertintas dviejų daugiacentrių atsitiktinių imčių, dvigubai aklu pagrindinių klinikinių tyrimų metu – ATTRACT ir ASPIRE tyrimuose. Abejuose tyrimuose tuo pat metu buvo leidžiama vartoti nuolatinės folio rūgšties druskų dozes, geriamuosius kortikosteroidus (≤ 10 mg per parą) ir (arba) nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo ligos požymių ir simptomų sumažėjimas vertinant pagal Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijus (ARK20 ATTRACT tyrime, orientacinis žymuo ARK-N ASPIRE tyrime), struktūrinių sąnarių pažeidimų prevencija ir fizinės funkcijos pagerėjimas. Buvo laikoma, kad sumažėjo ligos požymių ir simptomų, jei bent 20 % (ARK20) sumažėjo skausmingų ir ištinusių sąnarių skaičius ir pagerėjo būklė pagal 3 iš šių 5 kriterijų: (1) vertintojo bendrą įvertinimą, (2) paciento bendrą įvertinimą, (3) funkcionalumo/nejgalumo matavimą, (4) vizualinę skausmo analogų skalę ir (5) eritrocitų nusėdimo greitį arba C reaktyvųjį baltymą. ARK-N naudojami tie patys kriterijai kaip ARK20, apskaičiuojami pagal ištinusių sąnarių skaičiaus, skausmingų sąnarių skaičiaus pagerėjimo mažiausius procentus ir likusių 5 ARK atsako komponentų medianą. Tiek rankų, tiek kojų sąnarių struktūros pakitimai (erozijos, sąnario ertmės susiaurėjimas) buvo vertinami pagal bendrą balų pokytį nuo pradinio lygio *Van der Heijde* modifikuotoje *Sharp* skalėje (0-440). Sveikatos įvertinimo klausimynas (SĪK; skalė – nuo 0 iki 3) buvo naudojamas siekiant įvertinti vidutinį pacientų fizinės funkcijos pokytį nuo pradinio lygio per laiko vienetą.

ATTRACT tyrimas vertino atsaką 30, 54 ir 102 savaitę tyrimo metu, atliktame placebo kontrolėje su 428 pacientais, sergančiais aktyviu reumatoidiniu artritu, nežiūrint gydymo metotreksatu. Apie 50 % pacientų buvo priskirti III funkciniai klasei. Pacientai gavo placebo, 3 mg/kg ar 10 mg/kg infliksimabo 0, 2 ir 6 savaitę ir vėliau kas 4 ar 8 savaites. Visi pacientai gavo stabilias metotreksato dozes (mediana 15 mg per savaitę) 6 mėnesius iki patenkant į tyrimą ir toliau viso tyrimo metu.

54 savaitės rezultatai (ARK20, bendri balai, *Van der Heijde* – modifikuota *Sharp* skalė ir SĪK) parodyti 3 lentelėje. Stipresnis klinikinis atsakas (ARK50 ir ARK70) buvo pastebėtas visose infliksimabu gydytose grupėse 30 ir 54 savaitę, lyginant su vien metotreksatu gydyta grupe.

Struktūrinių sąnarių pakitimų (erozijos, sąnario ertmės susiaurėjimas) progresavimas sulėtėjo 54 savaitę visose infliksimabu gydytose grupėse (3 lentelė).

Poveikis, pastebėtas 54 savaitę, išliko iki 102 savaitės. Kadangi gydymas buvo nutrauktas daugeliui pacientų, negalima nustatyti poveikio skirtumo tarp grupių, gydytų infliksimabu ir vien tik metotreksatu.

3 lentelė

Poveikis ARK20, struktūriniams sąnarių pakitimams bei fizinei funkcijai 54 savaitę, ATTRACT tyrimas

	Infliksimabas ^b					Iš viso infliksimabo ^b
	Kontrolė ^a	3 mg/kg kas 8 sav.	3 mg/kg kas 4 sav.	10 mg/kg kas 8 sav.	10 mg/kg kas 4 sav.	
Pacientai su ARK20 atsaku/ištirti pacientai (%)	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Bendri balai ^d (<i>Van der Heijde</i> – modifikuota <i>Sharp</i> skalė)						

	Infliximabas ^b					
	Kontrolė ^a	3 mg/kg kas 8 sav.	3 mg/kg kas 4 sav.	10 mg/kg kas 8 sav.	10 mg/kg kas 4 sav.	Iš viso infliksimabo ^b
Pokytis nuo pradinio lygio (mediana ± SN ^c)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Mediana (interkvartilinis intervalas)	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)
Pacientai, kuriems nepastebėta pablogėjimo/ iširti pacientai (%) ^c	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
SĮK pokyčiai nuo pradinio lygio per laiko vienetą ^e (vertinti pacientai)	87	86	85	87	81	339
Vidurkis ± SN	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 kontrolė – visi pacientai sirgo aktyviu reumatoidiniu artritu, nors prieš dalyvaujant klinikiniame tyrime 6 mėnesius gavo stabilias metotreksato dozes. Tyrimo metu jie ir toliau gavo stabilias dozes. Kartu buvo leidžiama nuolat vartoti stabilias geriamųjų kortikosteroidų dozes (≤ 10 mg per parą) ir (arba) NVNU bei papildomai folio rūgšties druskos;

b visos infliksimabo dozės skiriamos kartu su metotreksatu ir folio rūgšties druska, kai kuriems – kortikosteroidai ir/ar NVNU;

c p < 0,001 kiekvienoje infliksimabu gydytoje grupėje, lyginant su kontrole;

d didesnės reikšmės rodo didesnę sąnarių pažeidimą;

e SĮK – sveikatos įvertinimo klausimynas; didesnės reikšmės rodo mažesnę neįgalumą.

ASPIRE tyrimo metu buvo nustatytas 1 004 anksčiau metotreksatu negydytų pacientų, sergančių ankstyvu (ligos trukmė ≤ 3 metai, mediana – 0,6 metų) aktyviu reumatoidiniu artritu (sąnarių patinimo ir skausmo reikšmių mediana atitinkamai 19 ir 31), atsakas per 54 savaites. Visi pacientai gavo metotreksato (per 8 savaites optimaliai parinkto iki 20 mg per savaitę) ir arba placebo, arba 3 mg/kg ar 6 mg/kg infliksimabo 0, 2, ir 6 savaitę bei paskui kas 8 savaites. 4 lentelėje parodyti 54 savaitės rezultatai.

Po 54 gydymo savaičių abiejų metotreksato kartu su infliksimabu dozių rezultatai sąlygojo statistiškai reikšmingai didesnę požymių bei simptomų pagerėjimą lyginant su vienu metotreksatu, skaičiuojant pagal pacientų, pasiekusių ARK 20, 50 ir 70 atsakus, santykinę dalį.

ASPIRE tyrimo metu daugiau nei 90 % pacientų buvo atlikti du vertinamieji rentgenologiniai tyrimai. Lyginant su gavusių vien tik metotreksatą pacientų grupe, infliksimabą kartu su metotreksatu gavusiųjų grupėje 30 ir 54 savaitę buvo stebimas struktūrinių pažeidimų progresavimo sumažėjimas.

4 lentelė
Poveikis ARKn, struktūriniams sąnarių pakitimams ir fizinei funkcijai 54 savaitę, ASPIRE tyrimas

	Placebas su metotreksatu	Infliximabas su metotreksatu		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinuoti
Atsitiktinai atrinktų asmenų skaičius	282	359	363	722
ARK procentinis pagerėjimas				
Mediana ± SN ^a	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Bendro <i>van der Heijde</i> modifikuoto <i>Sharp</i> balo pokytis nuo pradinio lygio ^b				
Mediana ± SN ^a	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediana	0,43	0,00	0,00	0,00

	Placebas su metotreksatu	Infliximabas su metotreksatu		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinuoti
SĮK pokyčių mediana nuo pradinio lygio per laikotarpį nuo 30 iki 54 savaitės ^c				
Vidurkis ± SN ^d	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a p < 0,001, kiekvienai infliksimabu gydytai grupei, lyginant su kontrole;

b didesnės reikšmės rodo sunkesnę sąnarių pažeidimą;

c SĮK – sveikatos įvertinimo klausimynas; didesnės reikšmės atspindi mažesnę negalią;

d p = 0,030 ir < 0,001 3 mg/kg ir 6 mg/kg gydymo grupėms imtinai, lyginant su placebo ir metotreksato deriniu.

Duomenys apie dozės titravimą sergantiems reumatoidiniu artritu gauti ATTRACT, ASPIRE ir START klinikinių tyrimų metu. START yra atsitiktinių imčių, daugiacentris, dvigubai koduotas, 3 tyrimo krypčių, paralelinių grupių vaisto saugumo tyrimas. Vienoje tyrimo kryptyje (2 grupė, n = 329) pacientams, kuriems gydomasis poveikis nepakankamas, buvo leista titruoti, t.y. padidinti po 1,5 mg/kg nuo 3 iki 9 mg/kg, dozę. Daugumai pacientų (67 %) dozės titruoti nereikėjo. 80 % pacientų, kuriems dozė buvo titruojama, buvo pasiektas gydomasis poveikis, iš jų daugumai (64 %) užteko vieno, 1,5 mg/kg, dozės padidinimo.

Suaugusieji, sergantys Krono liga

Vidutinio sunkumo ar sunkios aktyvios Krono ligos indukcinis gydymas

Gydymo vienkartinė infliksimabo dozė veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas placebo kontroliuojamu veiksmingumo priklausomybės nuo dozės tyrimu, ištyrus 108 pacientus, sergančius aktyvia Krono liga (Krono ligos aktyvumo indeksas KLAI $\geq 220 \leq 400$). Iš šių 108 pacientų 27 buvo gydyti rekomenduojama 5 mg/kg infliksimabo dozė. Visiems šiems pacientams anksčiau skirtais įprastais gydymo būdais nebuvo pasiekta reikiamo efekto. Kartu su tiriamuoju vaistu pacientams buvo leista tęsti gydymą stabiliomis įprastų vaistų dozėmis ir 92 % pacientų tęsė šį gydymą.

Pagrindinė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo santykinė dalis pacientų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas, apibrėžiamas kaip 4 savaitę KLAI sumažėjimas ≥ 70 taškų lyginant su pradiniu lygiu, nepadidinus vaistinių preparatų vartojimo bei neatlikus chirurginės operacijos dėl Krono ligos. Pacientai, kuriems buvo pasiektas efektas 4 savaitę, buvo stebimi iki 12 savaitės. Antrinės šio tyrimo vertinamosios baigtys buvo 4 savaitę klinikinę remisiją pasiekusių santykinė dalis (KLAI < 150) bei klinikinis atsakas laiko atžvilgiu.

4-ąją savaitę paskyrus vienkartinę dozę 22 iš 27 (81 %) infliksimabu gydytų pacientų, vartojusių 5 mg/kg dozę, buvo pasiektas klinikinis atsakas palyginus su 4 iš 25 (16 %) pacientų, kuriems skirta placebo (p < 0,001). Tą pačią 4-ąją savaitę 13 iš 27 (48 %) infliksimabu gydytų pacientų buvo pasiekta klinikinė remisija (KLAI < 150), lyginant su 1 iš 25 (4 %) pacientų, kuriems skirta placebo. Atsakas pastebėtas per 2 savaites, o maksimalus atsakas pasiektas 4 savaitę. Paskutinį kartą stebint pacientus 12 savaitę, 13 iš 27 (48 %) infliksimabu gydytų pacientų efektas dar tęsėsi.

Suaugusiųjų vidutinio sunkumo ar sunkios aktyvios Krono ligos palaikomasis gydymas

Pakartotinių infliksimabo infuzijų veiksmingumas buvo tirtas vienerių metų klinikinio tyrimo (ACCENT I) metu.

Iš viso 573 vidutine ar sunkia aktyvios Krono ligos (KLAI $\geq 220 \leq 400$) forma sergantiems pacientams nulinę savaitę buvo skirta vienkartinė 5 mg/kg infuzija. 178 iš 580 atrinktų pacientų (30,7 %) sirgo sunkia ligos forma (KLAI balas > 300 ir kartu vartojo kortikosteroidų ir (arba) imunosupresantų) ir atitiko populiaciją, nurodytą indikacijoje (žr. 4.1 skyrių). 2-ąją savaitę, įvertinus klinikinį atsaką, visi pacientai buvo atsitiktiniu būdu paskirti į vieną iš 3 gydymo grupių: placebo palaikomojo gydymo grupę, 5 mg/kg palaikomojo gydymo grupę ir 10 mg/kg palaikomojo gydymo grupę. Visoms 3 grupėms kartotinės infuzijos buvo atliekamos 2-ąją, 6-ąją ir paskui kas 8 savaites.

335 (58 %) iš 573 atsitiktiniu būdu suskirstytų pacientų klinikinis atsakas pasiektas 2-ąją gydymo savaitę. Šie pacientai buvo priskirti pacientų, kuriems 2-ąją savaitę pasireiškė atsakas, grupei ir įtraukti

į pirminę analizę (žr. 5 lentelę). Iš pacientų, kuriems 2-ąją savaitę atsakas nepasireiškė, 32 % (26 iš 81) placebo grupėje ir 42 % (68 iš 163) infliksimabo grupėje klinikinį atsaką pasiekė 6-ąją gydymo savaitę. Vėliau pacientų, kuriems pasireiškė vėlyvas atsakas, skaičiaus skirtumo tarp grupių nebuvo.

Pagrindinės gretutinės vertinamosios baigtys buvo 30-ąją savaitę klinikinę remisiją (KLAI < 150) pasiekusių pacientų santykinė dalis ir laikas iki atsako praradimo per 54 savaites. Po 6-osios savaitės leista palaipsniui mažinti kortikosteroidų vartojimą.

5 lentelė
Poveikis atsako atsiradimui ir remisijos trukmei, ACCENT I duomenys (pacientai, kuriems 2-ąją savaitę pasireiškė atsakas)

	ACCENT I (pacientai, kuriems 2-ąją savaitę pasireiškė atsakas)		
	Palaikomasis gydymas placebo (n = 110)	Palaikomasis gydymas infliksimabu 5 mg/kg (n = 113) (p reikšmė)	Palaikomasis gydymas infliksimabu 10 mg/kg (n = 112) (p reikšmė)
Laiko iki atsako praradimo mediana vertinta iki 54-osios savaitės	19 savaičių	38 savaitės (0,002)	>54 savaitės (<0,001)
30-oji savaitė			
Klinikinis atsakas ^{aP}	27,3	51,3 (<0,001)	59,1 (<0,001)
Klinikinė remisija	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (<0,001)
Remisija, nutraukus steroidų vartojimą	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
54-oji savaitė			
Klinikinis atsakas ^{aP}	15,5	38,1 (<0,001)	47,7 (<0,001)
Klinikinė remisija	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (<0,001)
Ilgalaikė remisija be steroidų vartojimo ^P	5,7 (3 iš 53)	17,9 (10 iš 56) (0,075)	28,6 (16 iš 56) (0,002)

a esant KLAI ≥ 25 % ir ≥ 70 balų sumažėjimui.

b 30-ąją ir 54-ąją savaitę KLAI < 150 ir pacientai, prieš pradėdami tyrimą vartoję kortikosteroidų, turi būti neįvertinti kortikosteroidų 3 mėnesius iki 54-osios savaitės.

Nuo 14-osios savaitės pacientams, kuriems atsakas į gydymą buvo, bet vėliau klinikinis poveikis išnyko, leista pereiti į grupę, kurioje skiriama 5 mg/kg daugiau infliksimabo nei grupėje, į kurią buvo atsitiktiniu būdu atrinkti pradžioje. Aštuoniasdešimt devyniems procentams (50 iš 56) pacientų, praradusių klinikinį atsaką po 14-osios savaitės taikant palaikomąjį gydymą 5 mg/kg infliksimabo, paskyrus 10 mg/kg infliksimabo atsakas į gydymą atsinaujino.

30-ąją ir 54-ąją savaitę, lyginant palaikomojo gydymo infliksimabu grupes su palaikomojo gydymo placebo grupe, nustatytas gyvenimo kokybės matų pagerėjimas, su liga siejamų hospitalizacijų ir kortikosteroidų vartojimo sumažėjimas.

Infliksimabas vienas arba kartu su azatioprinu buvo įvertintas atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, palyginamojo su veikliu vaistiniu preparatu klinikinio tyrimo (SONIC) metu su 508 suaugusiais pacientais, sirgusiais (ligos trukmės mediana – 2,3 metų) vidutinio sunkumo arba sunkia Krono liga (KLAI ≥ 220 ir ≤ 450), kuriems nebuvo taikyta biologinė terapija ir imunosupresantai. Prieš pradėdami tyrimą 27,4 % pacientų vartojo sisteminius kortikosteroidus, 14,2 % pacientų vartojo budezonidą, o 54,3 % pacientų vartojo 5-ASA preparatus. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirta arba monoterapija azatioprinu, arba monoterapija infliksimabu, arba gydymas infliksimabo ir azatioprino

deriniu. Infliksimabas 5 mg/kg dozėmis buvo skiriamas 0, 2, 6-ąją savaitėmis ir po to kas 8 savaites. azatioprinas buvo skiriamas 2,5 mg/kg per parą dozėmis.

Tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo klinikinė remisija be kortikosteroidų vartojimo 26-ąją savaitę. Klinikinė remisija be kortikosteroidų vartojimo buvo nustatoma tiems pacientams, kurie pasiekė klinikinę remisiją (KLAI < 150) ir mažiausiai 3 savaites nevartojo geriamųjų sisteminių kortikosteroidų (prednizono ar jo atitikmens) arba budezonido didesnėmis kaip 6 mg per parą dozėmis. Tyrimo rezultatai pateikti 6 lentelėje. Pacientų, kuriems 26-ąją savaitę vyko gleivinės gijimas, dalis vartojusių infliksimabo ir azatioprino derinį grupėje (43,9 %; $p < 0,001$) ir infliksimabo monoterapijos grupėse (30,1 %; $p = 0,023$) buvo reikšmingai didesnė, lyginant su AZA monoterapijos grupe (16,5 %).

6 lentelė
Pacientų, kurie 26-ąją savaitę buvo pasiekę klinikinę remisiją be kortikosteroidų vartojimo, procentinė dalis (tyrimas SONIC)

	Monoterapija azatioprinu	Monoterapija infliksimabu	Gydymas infliksimabo ir azatioprino deriniu
26-oji savaitė			
Visi atsitiktinių imčių pacientai	30,0 % (51 iš 170)	44,4 % (75 iš 169) ($p = 0,006$)*	56,8 % (96 iš 169) ($p < 0,001$)*

* p vertės pateiktos kiekvieną infliksimabo gydymo grupę lyginant su monoterapija azatioprinu.

Klinikinės remisijos be kortikosteroidų vartojimo pasiekimo tendencijos buvo panašios ir 50-ąją savaitę. Be to, gydytiems infliksimabu buvo stebėta pagerėjusi gyvenimo kokybė, matuojant *IBDQ* metodu.

Aktyvios Krono ligos, kai susidaro fistulių, indukcinis gydymas

Infliksimabo vartojimo veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamu tyrimu, kuriame dalyvavo 94 pacientai su fistulėmis, atsiradusiomis dėl Krono ligos ne vėliau kaip prieš 3 mėnesius. Trisdešimt vienas iš šių pacientų buvo gydytas infliksimabu 5 mg/kg. Apie 93 % šių pacientų anksčiau buvo gydyti antibiotikais ar imunosupresiniais vaistais.

Kartu su tiriamuoju vaistu pacientams buvo leista tęsti gydymą stabiliomis įprastų vaistų dozėmis, ir 83 % pacientų bent vienas iš gydymų buvo tęsiamas. Pacientams buvo skirtos trys placebo arba infliksimabo dozės 0, 2-ą ir 6-tą savaitę. Pacientai stebėti iki 26 savaičių. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo santykinė dalis pacientų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas, apibrėžtas kaip fistulių, drenuojančių švelniai paspaudus, skaičiaus sumažėjimas ≥ 50 % lyginant su pradiniu skaičiumi, nustatytas bent dviejų apsilankymų iš eilės (su 4 savaičių pertrauka) metu, nepadidinus vaistinių preparatų vartojimo bei neatlikus chirurginės operacijos Krono ligai gydyti.

68 % (21 iš 31) 5 mg/kg infliksimabo dozėmis gydytų pacientų pasiektas klinikinis atsakas, lyginant su 26 % (8 iš 31) pacientų, kuriems skirta placebo ($p = 0,002$). Laiko iki poveikio pradžios mediana infliksimabu gydytų pacientų grupėje buvo 2 savaitės. Vidutinė pasiekto atsako trukmė – 12 savaičių. Be to, visos fistulės užsidarė 55 % infliksimabu gydytų pacientų, lyginant su 13 % pacientų, kuriems skirta placebo ($p = 0,001$).

Aktyvios Krono ligos, kai susidaro fistulių, palaikomasis gydymas

Kartotinių infliksimabo infuzijų veiksmingumas buvo tirtas pacientams, sergantiems Krono liga, kai susidaro fistulių, vienerių metų trukmės klinikiniam tyrimo (ACCENT II). Iš viso 306 pacientai gavo 3 infliksimabo dozes po 5 mg/kg 0, 2 ir 6 savaitėmis. Iki šio tyrimo 87 % pacientų turėjo perianalinių fistulių, 14 % – abdominalinių ir 9 % – rektovaginalinių. KLAI mediana buvo 180. 14-ąją gydymo savaitę, įvertinus klinikinį atsaką, 282 pacientai buvo atsitiktiniu būdu paskirti vartoti placebo arba 5 mg/kg infliksimabą kas 8 savaites, iki 46 savaitės imtinai.

Tiriant pacientus, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas (195 iš 282), buvo analizuojamas laikas nuo atsitiktinio paskyrimo į grupę iki atsako praradimo (žr. 7 lentelę). Po 6-osios savaitės leista palaipsniui mažinti kortikosteroidų vartojimą.

7 lentelė
Poveikis atsako rodikliams, ACCENT II duomenys (pacientai, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas)

	ACCENT II (pacientai, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas)		
	Palaikomasis gydymas placebo (n = 99)	Palaikomasis gydymas infliksimabu (5 mg/kg) (n = 96)	p-reikšmė
Laiko iki atsako praradimo mediana vertinta iki 54-osios savaitės imtinai	14 savaitių	> 40 savaitių	< 0,001
54-oji savaitė			
Poveikis fistulėms (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Visiškas fistulių išnykimas (%) ^b	19,4	36,3	0,009

a $\geq 50\%$ drenuojančių fistulių sumažėjimas, lyginant su buvusių pradžioje, per ≥ 4 savaitių laikotarpį.

b Visiškas drenuojančių fistulių nebuvimas.

Nuo 22-osios savaitės pacientai, kuriems atsakas į gydymą buvo, bet vėliau išnyko, galėjo būti pervedami aktyvaus atnaujinto gydymo taikymui, kas 8 savaites paskiriant 5 mg/kg daugiau infliksimabo nei buvo atsitiktiniu būdu paskirta tyrimo pradžioje. 57 % (12 iš 22) pacientų, dėl poveikio fistulėms praradimo po 22-osios savaitės perėjusių iš 5 mg/kg infliksimabo grupės, atsakė į atnaujintą gydymą 10 mg/kg infliksimabu kas 8 savaites.

Vertinant santykį tarp pacientų, gydytų placebo ir infliksimabu, kuriems iki 54-osios savaitės nustatytas ilgalaikis visų fistulių užsidarymas ir tokie simptomai, kaip proktalgija, abscesas ir šlapimo takų infekcija arba naujai atsiradusių fistulių atsiradimas gydymo metu, žymaus skirtumo tarp šių grupių nepastebėta.

Taikant palaikomąjį gydymą infliksimabu kas 8 savaites reikšmingai sumažėjo su liga siejamų hospitalizacijų ir chirurginių intervencijų, lyginant su placebo grupe. Dar daugiau – buvo stebėtas sumažėjęs kortikosteroidų vartojimas ir pagerėjusi gyvenimo kokybė.

Suaugusieji, sergantys opinium kolitu

Infliksimabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas dviejuose (ACT 1 ir ACT 2) atsitiktinių imčių, dvigubai akluose, placebo kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu opinium kolitu (*Mayo* balų nuo 6 iki 12; endoskopijos balų ≥ 2) ir nepakankamai reagavę į įprastinę terapiją [geriamuosius kortikosteroidus, aminosalicilatus ir (arba) imunomodulatorius (6-merkaptopuriną, azatiopriną)]. Buvo leista kartu vartoti vienodas geriamųjų aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (arba) imunomoduliatorių dozes. Tyrimuose atsitiktiniu būdu buvo parenkami pacientai, kurie gaudavo placebo, 5 mg/kg infliksimabo arba 10 mg/kg infliksimabo 0, 2, 6, 14 ir 22 savaitę, ACT 1 tyrime taip pat 30, 38 ir 46 savaitę. Kortikosteroidų dozė buvo leidžiama mažinti po 8 savaitės.

8 lentelė
Poveikis klinikiniam atsakui, klinikinei remisijai ir gleivinės gijimui 8 ir 30 savaitę. Jungtiniai ACT 1 ir ACT 2 duomenys

	Placebas	Infliksimabo		Jungtinė
		5 mg/kg	10 mg/kg	
Atsitiktinai atrinktų asmenų skaičius	244	242	242	484
Asmenų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas arba ilgalaikis klinikinis atsakas, procentas				
Klinikinis atsakas 8 savaitę ^a	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Klinikinis atsakas 30 savaitę ^a	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %

Ilgalaikis atsakas (klinikinis atsakas ir 8, ir 30 savaitę) ^a	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
Asmenų, kuriems nustatyta klinikinė remisija arba ilgalaikė remisija, procentas				
Klinikinė remisija 8 savaitę ^a	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Klinikinė remisija 30 savaitę ^a	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Ilgalaikė remisija (remisija ir 8, ir 30 savaitę) ^a	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
Asmenų, kuriems nustatytas gleivinės gijimas, procentas				
Gleivinės gijimas 8 savaitę ^a	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Gleivinės gijimas 30 savaitę ^a	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

a p < 0,001, kiekvienai infliksimabu gydytai grupei, lyginant su placebo grupe.

Infliksimabo veiksmingumas 54 savaites buvo ištirtas ACT 1 tyrimo metu.

54 savaitę jungtinėje gydymo infliksimabu grupėje 44,9 % pacientų nustatytas klinikinis atsakas, o placebo grupėje – 19,8 % (p<0,001). 54 savaitę klinikinė remisija ir gleivinės gijimas nustatytas didesnei daliai pacientų jungtinėje gydymo infliksimabu grupėje, nei placebo (atitinkamai 34,6 %, lyginant su 16,5 % (p<0,001) ir 46,1 %, lyginant su 18,2 % (p<0,001). 54 savaitę pacientų dalis, kuriems nustatytas ilgalaikis atsakas ir ilgalaikė remisija, jungtinėje gydymo infliksimabu grupėje buvo didesnė nei placebo (atitinkamai 37,9 %, lyginant su 14,0 % (p<0,001) ir 20,2 %, lyginant su 6,6 % (p<0,001)).

Didesnė dalis pacientų jungtinėje gydymo infliksimabu grupėje galėjo nutraukti kortikosteroidų vartojimą, išsaugant klinikinę remisiją, nei placebo grupėje: 30 savaitę (22,3 %, palyginti su 7,2 %; p < 0,001; bendri ACT 1 ir ACT 2 duomenys) ir 54 savaitę (21,0 %, palyginti su 8,9 %; p = 0,022; ACT 1 duomenys).

Išanalizavus nuo tyrimų pradžios iki 54-osios savaitės gautus bendrus ACT 1 ir ACT 2 tyrimų bei jų tęstinių tyrimų duomenis, nustatyta, kad infliksimabu gydomiems pacientams sumažėjo hospitalizacijos ir chirurginių procedūrų dėl opinio kolito dažnis. Tiriamųjų, gydytų 5 mg/kg ir 10 mg/kg infliksimabo dozėmis, grupėse hospitalizacijos dėl opinio kolito skaičius buvo reikšmingai mažesnis negu placebo grupėje (vidutinis hospitalizacijos atvejų skaičius per 100 suminių tiriamųjų metų buvo atitinkamai 21 ir 19, palyginti su 40 placebo grupėje; p = 0,019 ir p = 0,007). 5 mg/kg ar 10 mg/kg infliksimabo dozėmis gydytų pacientų grupėse chirurginių procedūrų dėl opinio kolito skaičius taip pat buvo mažesnis nei placebo grupėje (vidutinis chirurginių procedūrų atvejų skaičius per 100 suminių tiriamųjų metų buvo atitinkamai 22 ir 19, palyginti su 34; p = 0,145 ir p = 0,022).

Bendri duomenys apie pacientų, kuriems bet kada 54 savaitių laikotarpiu po pirmosios tiriamojo preparato infuzijos buvo atlikta kolektomija, santykinę dalį gauti tyrimų ACT 1 ir ACT 2 bei jų tęstinių tyrimų metu. Tiriamiesiems, gydytiems 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo doze (28 iš 242 arba 11,6 %; statistiškai nereikšminga) arba 10 mg/kg kūno svorio infliksimabo doze (18 iš 242 arba 7,4 %; p = 0,011), kolektomijos dažnis buvo mažesnis negu vartojusiems placebo (36 iš 244 arba 14,8 %).

Mažesnis kolektomijos dažnis buvo nustatytas ir kitu atsitiktinių imčių dvigubai aklu tyrimu (C0168Y06), kuriame dalyvavo hospitalizuoti vidutinio sunkumo arba sunkiu opinio kolito sergantys pacientai (n = 45), kurie nereagavo į kortikosteroidus, leistus į veną, ir kuriems dėl to buvo padidėjusi kolektomijos rizika. Pacientams, kuriems buvo infuzuota viena 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozė, 3 mėnesių laikotarpiu po infuzijos kolektomijos dažnis buvo reikšmingai mažesnis negu pacientams, kuriems buvo infuzuota placebo (29,2 %, palyginti su 66,7 %; p = 0,017).

ACT 1 ir ACT 2 tyrimų metu infliksimabas pagerino gyvenimo kokybę ir tai patvirtina statistiškai reikšmingas abiejų specifinių ligos įvertinimų – IBDQ ir apklausos bendra 36 punktų trumpąja forma SF-36 – duomenų pagerėjimas.

Suaugusieji, sergantys ankiloziniu spondilitu

Infliksavimo veiksmingumas ir saugumas vertinti dviejų daugiacentrių dvigubai aklų metodu atliktų placebo kontroliuotų tyrimų, kuriuose dalyvavo aktyviu ankiloziniu spondilitu (*Bath* ankilozinio spondilito aktyvumo indekso (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* [BASDAI]) įvertinimas ≥ 4 ir nugaros skausmo įvertinimas ≥ 4 , kai skalė nuo 1 iki 10) sirgę pacientai, metu.

Pirmojo tyrimo (P01522) (3 mėnesius trukusios pirmosios šio tyrimo fazės metu taikytas dvigubai aklas metodas) metu 70 pacientų 0, 2 ir 6 savaitę vartojo 5 mg/kg kūno svorio infliksavimo dozę arba placebo (kiekvienoje grupėje buvo 35 pacientai). 12-ąją savaitę placebo vartoję pacientai pradėjo vartoti 5 mg/kg kūno svorio infliksavimo dozę kas 6 savaites iki 54 savaitės. Po pirmųjų tyrimo metų tyrimas buvo pratęstas: 53 pacientai toliau vartojo preparatą iki 102-osios savaitės (tyrimo pratęsimo metu aklas metodas nebebuvo taikomas).

Antrojo klinikinio tyrimo (ASSERT) metu 279 pacientai atsitiktinai atrinkus 0, 2 ir 6 savaitę bei kas 6 savaites iki 24-osios savaitės vartojo arba placebo (1 grupė, $n = 78$), arba 5 mg/kg kūno svorio infliksavimo dozę (2 grupė, $n = 201$). Po to visi pacientai toliau vartojo infliksavimo (kas 6 savaites iki 96 savaitės). 1 grupės pacientai vartojo 5 mg/kg kūno svorio infliksavimo dozę. 2 grupės pacientai, kurių BASDAI įvertinimas buvo ≥ 3 dviejų apsilankymų iš eilės metu, nuo 36 savaitės vartojo 7,5 mg/kg kūno svorio infliksavimo dozę kas 6 savaites iki 96-osios savaitės.

ASSERT tyrimo metu požymių ir simptomų pagerėjimas anksčiausiai pastebėtas 2-ąją savaitę. 24-ąją savaitę į gydymą reagavo (vertinant pagal ASAS 20) 15 iš 78 (19 %) placebo vartojusių pacientų ir 123 iš 201 (61 %) 5 mg/kg kūno svorio infliksavimo dozę vartojusio paciento ($p < 0,001$). 95 antrosios grupės pacientai toliau kas 6 savaites vartojo 5 mg/kg kūno svorio dozę. 102-ąją savaitę infliksavimu toliau buvo gydoma 80 pacientų, 71 (89 %) iš jų į gydymą reagavo (vertinant pagal ASAS 20).

P01522 tyrimo metu požymių ir simptomų pagerėjimas anksčiausiai pastebėtas taip pat 2-ąją savaitę. 12-ąją savaitę į gydymą reagavo (vertinant pagal BASDAI 50) 3 iš 35 (9 %) placebo vartojusių pacientų ir 20 iš 35 (57 %) 5 mg/kg kūno svorio infliksavimo dozę vartojusių pacientų ($p < 0,01$). 53 pacientai toliau kas 6 savaites vartojo 5 mg/kg kūno svorio dozę. 102-ąją savaitę infliksavimu toliau buvo gydomi 49 pacientai, 30 (61 %) iš jų į gydymą reagavo (vertinant pagal BASDAI 50).

Abiejų tyrimų metu reikšmingai pagerėjo fizinės funkcija ir gyvenimo kokybė, matuojant pagal BASFI klausimyną, bei SF-36 klausimyno fizinės būklės dalies vertinimas.

Suaugusieji, sergantys psoriaziniu artritu

Infliksavimo vartojimo veiksmingumas ir saugumas gydant aktyviu psoriaziniu artritu sergančius pacientus buvo tirtas atliekant du dvigubai aklius, placebo kontroliuojamus, daugiacentrius tyrimus.

Pirmojo klinikinio tyrimo (IMPACT) metu buvo tiriamas infliksavimo vartojimo veiksmingumas ir saugumas 104 pacientams, sergantiems aktyviu, daugelį sąnarių pažeidžiančiu psoriaziniu artritu. Per 16 savaičių dvigubai koduoto gydymo laikotarpį pacientai (po 52 pacientus kiekvienoje grupėje) gaudavo arba 5 mg/kg infliksavimo, arba placebo 0, 2, 6, ir 14 savaitę. Pradedant 16 savaitę, placebo gavę pacientai pradėti gydyti infliksavimu, ir visi pacientai toliau gaudavo po 5 mg/kg infliksavimo kas 8 savaites iki 46 savaitės. Po pirmų tyrimo metų 78 pacientams pratęstė dalyvavimą tyrime, kuris buvo atviras ir tęsėsi iki 98 savaičių.

Antrojo klinikinio tyrimo (IMPACT 2) metu buvo tiriamas infliksavimo vartojimo veiksmingumas ir saugumas 200 pacientų, sergančių aktyviu psoriaziniu artritu (≥ 5 patinusių sąnarių ir ≥ 5 skaudamų sąnarių). Keturiasdešimt šešioms procentams pacientų tęstas gydymas pastoviomis metotreksato dozėmis (≤ 25 mg per savaitę). 24 savaičių dvigubai koduotos fazės metu 0, 2, 6, 14 ir 22 savaitę pacientams (100 pacientų kiekvienoje grupėje) skirta 5 mg/kg infliksavimo arba placebo. 16 savaitę 47 placebo gavę pacientai, kuriems pagerėjimas palyginti su būkle prieš gydymą

stebėtas < 10 % (vertinant abu kriterijus: sąnarių patinimą ir skausmingumą), buvo perkelti į indukcijos infliksimabu grupę („ankstyvas išėjimas“). 24 tyrimo savaitę visi placebo gydyti pacientai pervesti į indukcijos infliksimabu grupę. Visiems pacientams gydymas tęstas 46 savaites.

Pagrindinių veiksmingumo kriterijų tyrimo rezultatai IMPACT ir IMPACT 2 pateikti 9 lentelėje.

9 lentelė
Poveikis ARK ir PPSI kriterijams IMPACT ir IMPACT 2 tyrimuose

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebas (16 savaitė)	Infliksimabas (16 savaitė)	Infliksimabas (98 savaitė)	Placebas (24 savaitė)	Infliksimabas (24 savaitė)	Infliksimabas (54 savaitė)
Atsitiktinai atrinkti pacientai	52	52	N/D ^a	100	100	100
ARK atsakas (% pacientų)						
N	52	52	78	100	100	100
ARK 20 atsakas *	5 (10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
ARK 50 atsakas *	0 (0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41 (41 %)	33 (33 %)
ARK 70 atsakas *	0 (0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
PPSI atsakas (% pacientų) ^b						
N				87	83	82
PPSI 75 atsakas *				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

* Gydyti atrinktos populiacijos (angl. *Intent-to-Treat*, ITT) analizė, į kurią tiriamieji, kurių duomenų trūko, buvo įtraukti kaip nepatyrę atsako į gydymą.

a 98 savaitės IMPACT tyrimo duomenis įtraukti bendrai iš placebo pervesti ir infliksimabu gydyti pacientai, kurie tęsė tyrimą atviru būdu.

b IMPACT tyrime remtasi pacientais, kuriems gydymo pradžioje buvo PPSI > 2,5, o IMPACT 2 tyrime pacientais, kuriems gydymo pradžioje psoriazės pakenktas odos plotas sudarė >3 % KPP.

** IMPACT tyrime PPSI 75 atsakas neįtrauktas dėl mažo tiriamųjų skaičiaus N; IMPACT 2 tyrimo 24 savaitę infliksimabo poveikis skyrėsi nuo placebo: p < 0,001.

IMPACT ir IMPACT 2 tyrimų metu klinikinis atsakas buvo anksčiausiai pastebėtas 2 savaitę ir išliko atitinkamai iki 98 savaitės ir 54 savaitės. Veiksmingumas nustatytas infliksimabą vartojant kartu su metotreksatu arba be jo. Infliksimabu gydytų pacientų grupėje buvo stebėtas psoriazinio artrito periferinio aktyvumo požymių sumažėjimas (tokių kaip patinusių sąnarių skaičius, skausmingų/jautrių sąnarių skaičius, daktilitas ir entezopatija).

IMPACT 2 metu įvertinti rentgenografiniai pokyčiai. Tyrimo pradžioje, 24-ąją ir 54-ąją savaitę visiems pacientams atliktos plaštakų ir pėdų rentgenogramos. Lyginant su placebo, gydymas infliksimabu sumažino periferinių sąnarių pažeidimo progresavimą, pagal 24-osios savaitės pagrindinės vertinamosios baigties kriterijų įvertinus bendro modifikuoto vdH-S balo pokytį nuo pradinio (vidurkis ± SN reikšmė placebo grupėje 0,82 ± 2,62, o infliksimabo grupėje -0,70 ± 2,53, kai p < 0,001). Infliksimabo grupėje vidutinis bendro modifikuoto vdH-S balo pokytis ir 54-ąją savaitę liko mažesnis už 0.

Infliksimabu gydytiems pacientams buvo stebėtas reikšmingas fizinės funkcijos rodiklių pagerėjimas vertinant pagal ARK. IMPACT 2 tyrimo metu taip pat buvo nustatytas reikšmingas su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas, tiriant bendros tyrimų skalės SF-36 fizinius ir psichinius komponentus.

Suaugusieji, sergantys psoriaze

Infliksimabo veiksmingumas buvo tiriamas dviejuose daugiacentriuose, atsitiktinių imčių, dvigubai akluose tyrimuose: SPIRIT ir EXPRESS. Abiejuose tyrimuose pacientai turėjo paprastą psoriazė (kūno paviršiaus plotas [KPP] ≥ 10 % ir psoriazės ploto ir sunkumo indekso [PPSI] rezultatas ≥ 12 %).

Abiejų tyrimų pagrindinė vertinamoji baigtis buvo procentinė pacientų, kurie nuo pradinio lygio iki 10 savaitės pasiekė ≥ 75 % PPSI pagerėjimą, dalis.

SPIRIT tyrime buvo tiriamas infliksimabo indukcinio gydymo veiksmingumas 249 pacientams, sergantiems paprastąja psoriaze, kurie anksčiau gavo PUVA ar sisteminį gydymą. Pacientai gavo arba 3, arba 5 mg/kg infliksimabo ar placebo infuzijas 0, 2 ir 6 savaitę. Pacientai su GVĮ rezultatu ≥ 3 turėjo teisę gauti to paties gydymo infuziją ir 26 savaitę.

SPIRIT tyrime 10 savaitę PPSI 75 pasiekusių pacientų dalis buvo: 71,7 % 3 mg/kg infliksimabo grupėje, 87,9 % 5 mg/kg infliksimabo grupėje ir 5,9 % placebo grupėje ($p < 0,001$). 26 savaitę, t.y. praėjus dvidešimčiai savaitių po paskutinės indukcinės dozės, 30 % pacientų 5 mg/kg ir 13,8 % pacientų 3 mg/kg grupėje tebeturėjo PPSI 75 atsaką. Tarp 6 ir 26 savaitės psoriazės simptomai palaipsniui atsinaujino, laiko iki ligos atkryčio mediana buvo > 20 savaitių. Nebuvo stebėta jokie atoveiksmio poveikio.

EXPRESS tyrime buvo tiriamas infliksimabo indukcinio ir palaikomojo gydymo veiksmingumas 378 pacientams, sergantiems paprastąja psoriaze. Pacientai gavo 5 mg/kg infliksimabo ar placebo infuzijas 0, 2 ir 6 savaitę, lydymas palaikomojo gydymo kas 8 savaites iki 22 savaitės placebo grupėje ir iki 46 savaitės infliksimabo grupėje. 24 savaitę placebo grupė buvo pervesta gauti infliksimabo indukcinę terapiją (5 mg/kg), po kurios sekė palaikomasis gydymas infliksimabu (5 mg/kg). Nagų psoriazė buvo įvertinta naudojant nagų psoriazės sunkumo indeksą (NAPSI). Iki šio gydymo 71,4 % pacientų buvo gydyti PUVA, metotreksatu, ciklosporinu ar acitretinu, nors nebūtinai buvo nereaguojantys į šį gydymą. Pagrindiniai rezultatai yra pateikiami 10 lentelėje. Tarp infliksimabu gydytų asmenų ženklus PPSI 50 atsakas buvo akivaizdžiai matomas pirmojo vizito metu (2 savaitę), o PPSI 75 atsakas – antrojo vizito metu (6 savaitę). Veiksmingumas, lyginant su visa tyrimo populiacija, buvo panašus į pacientų, anksčiau sistemiškai gydytų, pogrupio.

10 lentelė
PASI atsako, GVĮ atsako ir pacientų, kuriems visų nagų pažeidimai išnyko, procento 10, 24 ir 50 savaitę apibendrinimas. EXPRESS tyrimas.

	Placebas → infliksimabas 5 mg/kg (24 savaitę)	Infliksimabas 5 mg/kg
10 savaitė		
N	77	301
≥ 90 % pagerėjimas	1 (1,3 %)	172 (57,1 %) ^a
≥ 75 % pagerėjimas	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) ^a
≥ 50 % pagerėjimas	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
Išnykusių (0) ar minimalių (1) GVĮ rezultatas	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) ^{ab}
Išnykusių (0), minimalių (1) ar silpnų (2) GVĮ rezultatas	14 (18,2 %)	275 (94,2 %) ^{ab}
24 savaitė		
N	77	276
≥ 90 % pagerėjimas	1 (1,3 %)	161 (58,3 %) ^a
≥ 75 % pagerėjimas	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) ^a
≥ 50 % pagerėjimas	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
Išnykusių (0) ar minimalių (1) GVĮ rezultatas	2 (2,6 %)	203 (73,6 %) ^a
Išnykusių (0), minimalių (1) ar silpnų (2) GVĮ rezultatas	15 (19,5 %)	246 (89,1 %) ^a
50 savaitė		
n	68	281
≥ 90 % pagerėjimas	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
≥ 75 % pagerėjimas	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
≥ 50 % pagerėjimas	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)

	Placebas → infliksimabas 5 mg/kg (24 savaitę)	Infliksimabas 5 mg/kg
Išnykusių (0) ar minimalių (1) GVI rezultatas	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
Išnykusių (0), minimalių (1) ar silpnų (2) GVI rezultatas	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
Visų nagų pažeidimai išnyko^c		
10 savaitė	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %)
24 savaitė	2/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %)
50 savaitė	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %)

a p < 0,001, kiekvienai infliksimabu gydytai grupei, lyginant su kontroline.

b n = 292.

c analizuoti tik tiriamieji, gydymo pradžioje sirgę nagų psoriaze (81,8 % tiriamųjų). Vidutinis nagų psoriazės sunkumo indekso (NAPSI) dydis gydymo pradžioje buvo 4,3 ir 4,6, atitinkamai, infliksimabo ir placebo grupėse.

Reikšmingas pagerėjimas, lyginant su gydymo pradžia, stebėtas įvertinus dermatologinį gyvenimo kokybės indeksą (DGKI) (p<0,001) ir SF 36 skalės fizinius ir protinius komponentus (p < 0,001 kiekvieno komponento palyginimui).

Vaikų populiacija

Vaikai (6–17 metų), sergantys Krono liga

REACH tyrimo metu 112 pacientų (6-17 metų, amžiaus mediana – 13,0 metų), sergančių vidutinio sunkumo ar sunkia aktyvia Krono liga (vaikų Krono ligos aktyvumo indekso [KLAI] mediana – 40), kurių atsakas į gydymą įprastiniais vaistinėmis preparatais buvo nepakankamas, 0, 2 ir 6 savaitę gavo 5 mg/kg infliksimabo dozę. Visiems pacientams teko vartoti pastovią 6-merkaptopurino, azatioprino ar metotreksato dozę (be to, 35 % prieš pradėdant tyrimą jau vartojo kortikosteroidų). Pacientai, kuriems, tyrėjų nuomone, 10-ąją savaitę buvo atsakas į gydymą, atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes ir pagal palaikomojo gydymo schemą kas 8 arba kas 12 savaičių gavo 5 mg/kg infliksimabo dozę. Jeigu palaikomojo gydymo metu atsakas išnyko, buvo keičiamas dozavimas: didinama dozė (10 mg/kg) ir (arba) vaistinio preparato infuzuojama dažniau (kas 8 savaites). Dozavimas buvo pakeistas trisdešimt dviem (32) tiriamiesiems vaikams (9 tiriamiesiems palaikomojo gydymo kas 8 savaites ir 23 tiriamiesiems kas 12 savaičių grupėse). Dvidešimt keturiems iš šių pacientų (75,0 %) po dozavimo pakeitimo vėl pasireiškė kliniškinis atsakas.

Kliniškinis atsakas 10-ąją savaitę buvo nustatytas 88,4 % (99 iš 112) tiriamųjų. Klinikinę remisiją 10-ąją savaitę pasiekė 58,9 % (66 iš 112) tiriamųjų.

Tiriamųjų, pasiekusių klinikinę remisiją, dalis 30-ąją savaitę buvo didesnė palaikomojo gydymo kas 8 savaites (59,6 %, 31 iš 52), nei kas 12 savaičių grupėje (35,3 %, 18 iš 51; p = 0,013). 54-ąją savaitę ši vertė buvo 55,8 % (29 iš 52) palaikomojo gydymo kas 8 savaites ir 23,5 % (12 iš 51) kas 12 savaičių grupėje (p < 0,001).

Duomenys apie fistules nustatyti pagal pediatriškos Krono ligos aktyvumo indekso [PKLAI] balus. Atitinkamai 63,6 % (14 iš 22), 59,1 % (13 iš 22) ir 68,2 % (15 iš 22) iš 22 jungtinės palaikomojo gydymo kas 8 ir kas 12 savaičių grupės pacientų, kuriems prieš pradėdant tyrimą buvo fistulių, 10-ąją, 30-ąją ir 54-ąją savaitėmis fistulės buvo visiškai išnykusios.

Be to, palyginti su buvusiais prieš gydymą, nustatyti statistiškai ir kliniškai reikšmingi gyvenimo kokybės pagerėjimas ir ūgio padidėjimas, o kortikosteroidų vartojimas reikšmingai sumažėjo.

Vaikai, sergantys opinium kolitum (nuo 6 iki 17 metų)

Infliksimabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas daugiacentriame, atsitiktinių imčių, atvirame, paralelinių grupių klinikiname tyrime (C0168T72), kuriame dalyvavo 60 vaikų nuo 6 iki 17 metų amžiaus imtinai (amžiaus mediana 14,5 metų), sirgusių vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu opinium kolitum (*Mayo* balas nuo 6 iki 12; endoskopinis tarpinis balas \geq 2), kurių atsakas į įprastą gydymą buvo nepakankamas. Prieš pradėdant tyrimą 53 % pacientų buvo taikoma

imunomoduliuojanti terapija (6-MP, AZA ir (arba) MTX), o 62 % pacientų vartojo kortikosteroidų. Imunomoduliatorių vartojimą nutraukti ir mažinti kortikosteroidų dozes buvo leidžiama nuo nulinės savaitės.

Visi pacientai gavo indukcinės 5 mg/kg infliksimabo dozes 0-inę, 2-ąją ir 6-ąją savaitėmis. Pacientams, kuriems 8-ąją savaitę atsako į infliksimabą nebuvo ($n = 15$), vaistinis preparatas toliau nebuvo skiriamas ir jie grįždavo saugumo stebėsenai. 8-ąją savaitę 45 pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas palaikomasis gydymas 5 mg/kg infliksimabo dozėmis kas 8 savaites arba kas 12 savaitių.

Pacientų, kuriems 8-ąją savaitę buvo klinikinis atsakas, dalis buvo 73,3 % (44 iš 60). Klinikinis atsakas 8-ąją savaitę visiems buvo panašus, nepaisant imunomoduliatorių prieš pradedant tyrimą vartojimo arba nevartojimo. 8-ąją savaitę klinikinė remisija buvo 33,3 % (17 iš 51), matuojant vaikų opinio kolito aktyvumo indekso balais (angl. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)*).

Pacientų dalis, kuriems 54-ąją savaitę buvo klinikinė remisija, matuojant PUCAI balais, buvo 38 % (8 iš 21) palaikomojo gydymo kas 8 savaitės grupėje ir 18 % (4 iš 22) palaikomojo gydymo kas 12 savaitių grupėje. Tarp pacientų, kurie prieš pradedant tyrimą vartojo kortikosteroidus, 54-ąją savaitę pacientų dalis, kuriems buvo remisija ir kurie kortikosteroidų nevartojo, buvo 38,5 % (5 iš 13) palaikomojo gydymo kas 8 savaitės grupėje ir 0 % (0 iš 13) palaikomojo gydymo kas 12 savaitių grupėje.

Šiame tyrime dalyvavusių pacientų daugiau buvo nuo 12 iki 17 metų amžiaus grupėje, nei nuo 6 iki 11 metų amžiaus grupėje (45 iš 60, palyginti su 15 iš 60). Nors ir pacientų skaičius kiekviename pogrupyje buvo per mažas, kad būtų galima prieiti galutinės išvados dėl amžiaus įtakos, jaunesniųjų amžiaus grupėje buvo daugiau pacientų, kuriems dozė buvo laipsniškai didinama arba dėl nepakankamo veiksmingumo gydymą reikėjo nutraukti.

Kitos indikacijos vaikams

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra infliksimabo, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais rezultatus reumatoidinio artrito, jaunatvinio idiopatinio artrito, psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito, psoriazės ir Krono ligos indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po vienkartinį intraveninių 1, 3, 5, 10 ar 20 mg/kg infliksimabo dozių infuzijų maksimali koncentracija kraujo serume (C_{max}) ir plotas po koncentracijos-laiko kreive (AUC) didėja proporcingai dozei. Pasiskirstymo tūris, esant stabiliai koncentracijai (V_d mediana – 3-4,1 litro), nepriklausė nuo suleistos dozės dydžio ir rodė, kad infliksimabas daugiausia pasiskirsto kraujagyslėse. Nepastebėta farmakokinetikos priklausomybės nuo laiko. Infliksimabo išsiskyrimo iš organizmo keliai nenustatyti. Nepakitusio infliksimabo nerasta šlapime. Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, nepastebėta didesnių klirenso ar pasiskirstymo tūrio priklausomybės nuo amžiaus ar svorio skirtumų. Infliksimabo farmakokinetika senyvų žmonių organizme netirta. Klinikinių tyrimų su inkstų ar kepenų ligomis sergančiais pacientais neatlikta.

Pavartojus vienkartinę 3, 5 ir 10 mg/kg dozes, CB_{max} verčių mediana buvo atitinkamai 77, 118 ir 277 mikrogramai/ml. Galutinio pusinės eliminacijos laiko mediana suleidus šias dozes svyravo nuo 8 iki 9,5 dienos. Daugumos pacientų kraujo serume infliksimabo buvo aptinkama ne trumpiau kaip 8 savaites po vienkartinės Krono ligai gydyti rekomenduojamos 5 mg/kg dozės bei reumatoidinio artrito palaikomosios 3 mg/kg kas 8 savaites dozės.

Kartotinai vartojant infliksimabą (po 5 mg/kg 0, 2-ąją ir 6-ąją savaitę, kai yra Krono liga su susidariusiomis fistulėmis, bei po 3 arba 10 mg/kg kas 4 arba 8 savaites, kai yra reumatoidinis artritas), po antrosios dozės vaisto šiek tiek susikaupė kraujo serume. Tolesnio kliniškai svarbaus

kaupimosi nepastebėta. Daugeliui pacientų, sergančių Krono liga su susidarančiomis fistulėmis, infliksimabo aptikta kraujo serume 12 savaičių (intervalas: nuo 4 iki 28 savaičių) po gydymo kurso.

Vaikų populiacija

Opiniu kolitu (N = 60), Krono liga (N = 112), jaunatviniu reumatoidiniu artritu (N = 117) ir *Kawasaki* liga (N = 16) sirgusių nuo 2 mėnesių iki 17 metų amžiaus pacientų duomenų populiacinės farmakokinetikos analize nustatyta, kad ekspozicija infliksimabu netiesiniu pobūdžiu priklausė nuo kūno svorio. Sušvirkštus 5 mg/kg infliksimabo dozes kas 8 savaites, prognozuojama pusiausvyrinės ekspozicijos infliksimabu mediana (plotas po koncentracijos-laiko kreive nusistovėjęs pusiausvyrai, angl. AUC_{ss}) vaikų nuo 6 metų iki 17 metų organizme buvo maždaug 20 % mažesnė už prognozuojamą pusiausvyrinės ekspozicijos vaistu suaugusiųjų organizme medianą. AUC_{ss} mediana vaikų nuo 2 metų iki 6 metų organizme, prognozuojama, bus maždaug 40 % mažesnė, nei suaugusiųjų organizme, nors ši apskaičiavimą pagrindžiantis pacientų skaičius yra nedidelis.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Infliksimabas reaguoja kryžmiškai tik su žmogaus ir šimpanzių TNF_{α} . Todėl nėra pakankamai duomenų, patvirtinančių ikiklinikinį saugumą. Toksinio poveikio pelių vystymuisi tyrimas, naudojant analogiškus antikūnus, kurie pasirinktinai slopina pelių TNF_{α} funkcinį aktyvumą, neparodė vaisto toksinio poveikio motinai, embriotoksinio ar teratogeninio poveikio. Vaisingumo ir bendrosios dauginimosi funkcijos tyrimų duomenimis, vartojant tuos pačius analogiškus antikūnus, vaikungų pelių skaičius sumažėjo. Nežinia, ar taip atsitiko dėl poveikio patinams ir (arba) patelėms. 6 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimo duomenimis, vartojant tuos pačius antikūnus prieš pelių TNF_{α} , kai kurių pelių patinų akies lęšiuko kapsulėje buvo rasta kristalinių nuosėdų. Siekiant ištirti šių duomenų reikšmę žmonėms, jokių specifinių oftalmologinių pacientų tyrimų atlikta nebuvo.

Ilgalaikių tyrimų, siekiant įvertinti infliksimabo kancerogeninį poveikį, nebuvo atlikta. Ištyrus peles, kurioms stigo TNF_{α} , nepastebėta navikų skaičiaus padidėjimo panaudojus žinomas navikus sukeliančias ir (arba) skatinančias medžiagas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Polisorbatas 80
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
Dinatrio fosfatas dihidratas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Iki ruošimo:

5 metai, laikant 2 °C–8 °C temperatūroje.

Ne daugiau kaip vieną trumpesnę nei 6 mėnesiai laikotarpį, bet ne ilgiau kaip iki gamintojo nustatytos tinkamumo laiko pabaigos, Remsima galima laikyti 25 °C ar žemesnėje temperatūroje. Naujasis tinkamumo laikas turi būti užrašytas ant dėžutės. Išimto iš šaldytuvo Remsima padėti atgal į šaldytuvą laikymui draudžiama.

Ištirpinus ir praskiedus

Nustatyta, kad praskiesto tirpalo cheminės ir fizikinės savybės išlieka stabilios iki 60 dienų laikant 2 °C–8 °C temperatūroje ir paskui dar 24 valandas – laikant 25 °C temperatūroje (išėmus iš šaldytuvo). Mikrobiologiniu požiūriu, infuzinį tirpalą reikia suleisti iš karto. Už paruošto ir iš karto nesuvaroto tirpalo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Laikymo 2 °C–8 °C temperatūroje trukmė paprastai turi neviršyti 24 val., nebent buvo tirpinama ir skiedžiama kontroliuojamomis ir validuotomis aseptikos sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Vaistinio preparato laikymo prieš paruošimą 25 °C ar žemesnėje temperatūroje sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1 tipo stiklo flakonai, užkimšti butilo gumos kamščiais ir užsandarinti aliumininiais gaubteliais su nuplėšiamais dangteliais.

Remsima pakuotėje yra 1, 2, 3, 4 arba 5 flakonai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

1. Turi būti apskaičiuota reikiama Remsima dozė ir flakonų skaičius. Kiekviename Remsima flakone yra 100 mg infliksimabo. Turi būti apskaičiuotas visas reikiamas praskiesto Remsima tūris.
2. Aseptinėmis sąlygomis kiekvieną Remsima flakoną reikia ištirpinti 10 ml injekcinio vandens, naudojant švirkštą su 21 dydžio (0,8 mm) ar mažesne adata. Apsauginis gaubtelis nuo flakono turi būti nuimtas ir kamštis nušluostytas tamponu, suvilgytu 70 % alkoholio tirpalu. Švirkšto adata turi būti įkišta į flakoną pro guminio kamščio centrą ir injekcinio vandens čiurkšlė turi būti nukreipta į stiklinio flakono sienelę. Flakoną su tirpalu reikia švelniai pasukti, kad ištirptų milteliai. Vengti ilgai ar energingai maišyti flakoną. FLAKONO NEGALIMA KRATYTI. Skiedžiant tirpalą gali susidaryti putas. Paruoštas tirpalas turi pastovėti 5 minutes. Tirpalas turi būti bespalvis arba šviesiai gelsvas ir opalinis. Tirpale gali atsirasti šiek tiek skaidrių dalelių, nes infliksimabas yra baltymas. Tirpalo negalima vartoti, jei yra neskaidrių dalelių, pakitusi spalva arba yra pašalinių dalelių.
3. Reikiamas ištirpinto Remsima tirpalo tūris turi būti praskiestas iki 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu. Nenaudokite jokio kito skiediklio ištirpintam Remsima tirpalui skiesti. Praskiesti galima išsiurbus 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio natrio chlorido tirpalo iš 250 ml talpos stiklinio buteliuko arba infuzinio maišelio tiek, kiek yra ištirpinto Remsima. Reikiamas ištirpinto Remsima tirpalo tūris turi būti lėtai supilamas į 250 ml infuzijos buteliuką arba maišelį ir švelniai sumaišomas. Jei tūris didesnis kaip 250 ml, tai reikia naudoti didesnę infuzijos maišelį (pvz., 500 ml ar 1 000 ml) arba kelis 250 ml infuzijos maišelius, kad infuzinio tirpalo koncentracija neviršytų 4 mg/ml. Jeigu infuzinis tirpalas po tirpinimo ir skiedimo buvo laikomas šaltai, tai prieš 4 žingsnį (infuziją) reikia jį palaikyti kambario temperatūroje 3 val., kad sušiltų iki 25 °C. Ilgiau kaip 24 val. 2 °C–8 °C temperatūroje galima laikyti tik paruoštą Remsima infuziniame maišelyje.

4. Infuzinis tirpalas turi būti sulašintas ne greičiau kaip per rekomenduojamą laiką (žr. 4.2 skyrių). Naudoti galima tik infuzinę sistemą su įtaisytu steriliu, nepirogenišku, sujungiančiu nedaug baltymų filtru (porų skersmuo 1,2 µm arba mažesnis). Vaiste nėra konservantų, todėl rekomenduojama infuzinį tirpalą pradėti leisti kuo greičiau, per 3 valandas ištirpinus ir praskiedus. Už paruošto ir iš karto nesuvaroto tirpalo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Laikymo 2 °C–8 °C temperatūroje trukmė paprastai turi neviršyti 24 val., nebent buvo tirpinama ir skiedžiama kontroliuojamomis ir validuotomis aseptikos sąlygomis (žr. 6.3 skyrių aukščiau). Likusio nesuvaroto infuzinio tirpalo kitai infuzijai laikyti negalima.
5. Prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nepakito Remsima spalva ir ar jame nėra pašalinių dalelių. Vartoti negalima, jei yra neskaidrių dalelių, pakitusi spalva arba yra kitokių pašalinių dalelių.
6. Nesuvarotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. rugsėjo mėn. 10.d.
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. birželio 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Remsima 120 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Remsima 120 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Remsima 120 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Kiekviename 1 ml vienos dozės užpildytame švirkšte yra 120 mg infliksimabo*.

Remsima 120 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
Kiekviename 1 ml vienos dozės užpildytame švirkštiklyje yra 120 mg infliksimabo*.

* Infliksimabas yra chimeriniai žmogaus - pelių IgG1 monokloniniai antikūnai, pagaminti pelių hibridomos ląstelėse naudojant rekombinantinės DNR technologiją.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas
Sorbitolis 45 mg viename mililitre

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje (milteliai koncentratui).

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija)
Skaidrus arba opalescuojantis bespalvis arba šviesiai rudos spalvos tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Remsima derinys su metotreksatu skiriamas požymiams ir simptomams mažinti bei fizinėms funkcijoms pagerinti:

- suaugusiems pacientams, sergantiems aktyvia ligos forma, kai atsakas į gydymą ligos eigą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (LEMVR), įskaitant metotreksatą, buvo nepakankamas;
- suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia, aktyvia ir progresuojančia liga bei anksčiau negydytiems metotreksatu ar kitais LEMVR.

Šiems pacientams, ištyrus rentgenų, buvo nustatytas sąnarių pažeidimo progresavimo rodiklių mažėjimas (žr. 5.1 skyrių).

Krono liga

Remsima skirtas:

- vidutinio sunkumo ar sunkiai, aktyviai Krono ligos formai gydyti suaugusiems pacientams, kai visas ir tinkamas kortikosteroidų ir (arba) imunosupresantų gydymo kursas nedavė reikiamų rezultatų arba kai ši terapija yra netoleruojama ar kontraindikuotina;
- suaugusiems pacientams, kuriems susidarė fistulių dėl aktyvios Krono ligos, o visas ir tinkamas gydymo kursas įprastos terapijos būdais buvo neveiksmingas (įskaitant antibiotikus, drenažą ir imunosupresinę terapiją).

Opinis kolitas

Remsima skirtas gydyti vidutinio sunkumo ar sunkų aktyvų opinį kolitą suaugusiems pacientams,

kuriems įprastinė terapija, įskaitant kortikosteroidus ir 6-merkaptopuriną (6-MP) arba azatiopriną (AZA), sukėlė nepakankamą atsaką arba buvo netoleruojama, arba kontraindikuotina.

Ankilozinis spondilitas

Remsima skirtas gydyti sunkų, aktyvų ankilozinį spondilitą suaugusiems pacientams, kuriems atsakas į įprastinę terapiją buvo nepakankamas.

Psoriazinis artritas

Remsima skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems aktyviu ir progresuojančiu psoriaziniu artritu, gydyti, kuriems atsakas į ankstesnį gydymą LEMVR buvo nepakankamas.

Remsima reikia skirti:

- kartu su metotreksatu
- arba be jo pacientams, kurie netoleruoja metotreksato arba kuriems metotreksato vartoti negalima.

Infliksimabas pagerina pacientų, sergančių psoriaziniu artritu, fizinę funkciją ir sumažina rentgenu nustatomą periferinių sąnarių pažeidimo progresavimą pacientams, sergantiems ligos potipiais, simetriškai pažeidžiančiais kelis sąnarius (žr. 5.1 skyrių).

Psoriazė

Remsima skirtas gydyti vidutinio sunkumo ar sunkią paprastąją psoriazė suaugusiems pacientams, kuriems gydymas kitais sisteminiais medikamentais, įskaitant ciklosporiną, metotreksatą ar psoraleno ir ultravioletinių A spektro spindulių (PUVA) terapiją, buvo neveiksmingas ar kontraindikuotinas, ar netoleruojamas (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas Remsima turi būti pradėtas ir prižiūrimas kvalifikuoto gydytojo, turinčio patirties diagnozuojant ir gydant būklę, kurioms indikuojama Remsima. Remsima gydomiems pacientams reikia duoti pakuotės lapelį ir išpėjimąją paciento priminimo kortelę. Naudojimo nurodymai pateikti pakuotės lapelyje.

Tinkamai pamokyti injekcijos po oda metodikos pacientai vėliau gali patys švirkštis Remsima injekcijas, jeigu jų gydytojas nusprendžia, kad tai tinkama, o prireikus atlieka medicininę priežiūrą. Turi būti patikrintas paciento tinkamumas poodinėms injekcijoms namuose atlikti ir pacientai turi būti informuoti, kad reikia kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą, jeigu jie patirtų alerginės reakcijos simptomų prieš kitos dozės vartojimą. Pacientai turi nedelsdami kreiptis medicininės pagalbos, jeigu atsiranda sunkios alerginės reakcijos simptomų (žr. 4.4 skyrių).

Gydant Remsima turi būti optimizuotas kitas kartu taikomas gydymas, pavyzdžiui, gydymas kortikosteroidais ir imunosupresantais.

Svarbu patikrinti vaistinio preparato etiketę ir įsitikinti, kad pacientui skiriama tinkama farmacinė forma (intraveninė arba poodinė), kaip išrašyta. Remsima poodinė farmacinė forma neskirta leisti į veną ir turi būti vartojama tik kaip poodinė injekcija.

Dozavimas

Suaugusieji (18 metų ir vyresni)

Reumatoidinis artritas

Gydymą Remsima poodine farmacine forma reikia pradėti vartojant intravenines arba poodines infliksimabo įsotinamąsias dozes. Jei vartojamos poodinės įsotinamosios dozės, reikia skirti 120 mg Remsima injekciją po oda, tada skirti papildomas injekcijas po oda 1, 2, 3 ir 4 savaitę po pirmosios injekcijos, po to kas 2 savaites. Jeigu pradėdant gydymą skiriamos intraveninės infliksimabo

įsotinamosios dozės, 2 intravenines 3 mg/kg infliximabo infuzijas reikia skirti 2 savaitių intervalu. Pirmasis gydymas po oda leidžiamu Remsima turi būti pradėtas kaip palaikomasis gydymas, praėjus 4 savaitėms po antrojo skyrimo į veną. Rekomenduojama palaikomoji Remsima poodinės farmacinės formos dozė yra 120 mg kartą kas 2 savaites.

Remsima skiriamas kartu su metotreksatu.

Turimais duomenimis, klinikinis poveikis paprastai pasireiškia per 12 gydymo savaitių. Jeigu per 12 pirmųjų savaitių gydomojo poveikio nepastebima, reikia iš naujo kruopščiai apsvarstyti, ar tęsti gydymą (žr. 5.1 skyrių).

Vidutinio sunkumo ar sunki, aktyvi Krono liga

Gydymas po oda leidžiamu Remsima turi būti pradėtas kaip palaikomasis gydymas, praėjus 4 savaitėms po paskutinių dviejų 5 mg/kg infliksimabo infuzijų į veną, suvartotų 2 savaitių intervalu. Rekomenduojama Remsima poodinės farmacinės formos dozė yra 120 mg kartą kas 2 savaites. Jeigu po 2 infuzijų į veną dozių paciento atsako į gydymą nėra, papildomo gydymo infliksimabu skirti negalima. Jeigu pacientai nesureagavo į pirmąją infuziją per 6 savaites, duomenys rodo, kad nėra prasmės tęsti gydymą infliksimabu.

Aktyvi Krono liga, kai susidaro fistulių

Remsima 120 mg poodinė injekcija skiriama praėjus 4 savaitėms po paskutinių dviejų 5 mg/kg infliksimabo infuzijų į veną, suvartotų 2 savaitių intervalu. Rekomenduojama Remsima poodinės farmacinės formos dozė yra 120 mg kartą kas 2 savaites. Jeigu po 6 dozių (t. y. 2 infuzijų į veną ir 4 poodinių injekcijų) nėra atsako į gydymą, toliau nereikėtų skirti papildomo gydymo infliksimabu.

Krono ligos gydymo kartojimo, kai ligos simptomai ir požymiai atsinaujina, patirtis yra maža, ir trūksta duomenų lyginant alternatyvaus ilgalaikio tęstinio gydymo naudos ir rizikos santykį.

Opinis kolitas

Gydymas po oda leidžiamu Remsima turi būti pradėtas kaip palaikomasis gydymas, praėjus 4 savaitėms po paskutinių dviejų 5 mg/kg infliksimabo infuzijų į veną, suvartotų 2 savaitių intervalu. Rekomenduojama Remsima poodinės farmacinės formos dozė yra 120 mg kartą kas 2 savaites.

Turimais duomenimis, klinikinis poveikis paprastai pasireiškia per 14 gydymo savaitių, t. y. po 2 infuzijų į veną ir 4 poodinių injekcijų (žr. 5.1 skyrių). Jeigu per tiek laiko jokio gydomojo poveikio nepastebima, reikia iš naujo kruopščiai apsvarstyti, ar tęsti gydymą.

Ankilozinis spondilitas

Gydymas po oda leidžiamu Remsima turi būti pradėtas kaip palaikomasis gydymas, praėjus 4 savaitėms po paskutinių dviejų 5 mg/kg infliksimabo infuzijų į veną, suvartotų 2 savaitių intervalu. Rekomenduojama Remsima poodinės farmacinės formos dozė yra 120 mg kartą kas 2 savaites. Jei pacientui nestebima atsako per 6 savaites (t. y. po 2 infuzijų į veną), nereikėtų skirti jokio papildomo gydymo infliksimabu.

Psoriazinis artritas

Gydymas po oda leidžiamu Remsima turi būti pradėtas kaip palaikomasis gydymas, praėjus 4 savaitėms po paskutinių dviejų 5 mg/kg infliksimabo infuzijų į veną, suvartotų 2 savaitių intervalu. Rekomenduojama Remsima poodinės farmacinės formos dozė yra 120 mg kartą kas 2 savaites.

Psoriazė

Gydymas po oda leidžiamu Remsima turi būti pradėtas kaip palaikomasis gydymas, praėjus 4 savaitėms po paskutinių dviejų 5 mg/kg infliksimabo infuzijų į veną, suvartotų 2 savaitių intervalu. Rekomenduojama Remsima poodinės farmacinės formos dozė yra 120 mg kartą kas 2 savaites. Jei pacientui nestebima atsako po 14 savaitių (t. y. po 2 infuzijų į veną ir 5 poodinių injekcijų), nereikėtų skirti jokio papildomo gydymo infliksimabu.

Pakartotinis vartojimas dėl Krono ligos ir reumatoidinio artrito

Remiantis patirtimi dėl intraveninio infliksimabo, jei ligos požymiai ir simptomai atsinaujina, infliksimabo skyrimą galima kartoti per 16 savaičių nuo paskutinio vartojimo. Intraveninio infliksimabo klinikinių tyrimų metu uždelstos padidėjusio jautrumo reakcijos buvo nedažnos ir pasireiškė, jei infliksimabas buvo vartotas po trumpesnės nei 1 metų pertraukos (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Pakartotinio vartojimo saugumas ir veiksmingumas, nevartojus infliksimabo ilgiau nei 16 savaičių, nenustatyti. Tai tinka tiek sergantiesiems Krono liga, tiek reumatoidiniu artritu.

Opinio kolito gydymo kartojimas

Remiantis patirtimi dėl intraveninio infliksimabo, gydymo kartojimo saugumas ir veiksmingumas, skiriant kitaip nei kas 8 savaites, neištirti (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Ankilozinio spondilito gydymo kartojimas

Remiantis patirtimi dėl intraveninio infliksimabo, gydymo kartojimo saugumas ir veiksmingumas, skiriant kitaip nei kas 6-8 savaites, neištirti. (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Psoriazinio artrito gydymo kartojimas

Remiantis patirtimi dėl intraveninio infliksimabo, gydymo kartojimo saugumas ir veiksmingumas, skiriant kitaip nei kas 8 savaites, neištirti. (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Psoriazės gydymo kartojimas

Nedidelė kartojamo psoriazės gydymo viena infliksimabo doze į veną po 20 savaičių pertraukos patirtis rodo sumažėjusį veiksmingumą bei dažnesnes silpnas ar vidutinio stiprumo reakcijas į infuziją, lyginant su pradiniu indukcijos režimu (žr. 5.1 skyrių).

Nedidelė patirtis, kai ligai paūmėjus, gydymas buvo kartojamas pagal indukcinį režimą intraveniniu infliksimabu, rodo padidėjusį reakcijų į infuziją, įskaitant sunkių, dažnį lyginant su palaikomuoju gydymu intraveniniu infliksimabu skiriant kas 8 savaites (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo kartojimas visoms indikacijoms

Jei palaikomasis gydymas buvo nutrauktas ir reikia iš naujo pradėti gydymą, gydymo intraveniniu infliksimabu pradžios režimas nerekomenduojamas (žr. 4.8 skyrių). Šiomis aplinkybėmis infliksimabo vartojimas turėtų būti pakartotinai inicijuotas kaip viena intraveninio infliksimabo dozė, o po to – pagal pirmiau pateiktas poodinio infliksimabo palaikomosios dozės rekomendacijas, pradedant vartoti praėjus 4 savaitėms po paskutinės intraveninio infliksimabo dozės.

Remsima vartojimo keitimas į poodinę farmacinę formą arba iš jos visoms indikacijoms

Keičiant palaikomąjį gydymą infliksimabo intravenine farmacine forma į poodinę Remsima farmacinę formą, poodinė farmacinė forma gali būti vartojama praėjus 8 savaitėms po paskutinės intraveninės infliksimabo infuzijos.

Neturima pakankamai informacijos ryšium su gydymo pakeitimu pacientams, kuriems kas 8 savaites buvo suleidžiamos didesnės negu 3 mg/kg dozės infliksimabo intraveninės infuzijos reumatoidinio artrito atveju arba 5 mg/kg dozės Krono ligos atveju, į poodinę Remsima farmacinę formą.

Informacijos ryšium su gydymo pakeitimu pacientams iš Remsima poodinės farmacinės formos į intraveninę farmacinę formą nėra.

Praleista dozė

Jeigu pacientai praleidžia poodinės Remsima farmacinės formos injekciją, jiems turi būti nurodyta praleistą dozę suvartoti nedelsiant, jeigu nuo praleistosios dozės praėjo ne daugiau kaip 7 dienos, o paskui laikytis pradinio vartojimo tvarkaraščio. Jeigu dozė uždelsta 8 dienas ar ilgiau, pacientams turi būti nurodyta praleisti pamirštą dozę, palaukti iki kitos planinės dozės ir paskui laikytis pradinio vartojimo tvarkaraščio.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Infliksimabo tyrimų su senyvais pacientais neatlikta. Klinikinių tyrimų su infliksimabo intravenine farmacine forma metu nuo amžiaus priklausomų didelių klirensu ar pasiskirstymo tūrio pokyčių nepastebėta, ir to paties tikimasi su poodine farmacine forma. Dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Daugiau informacijos apie infliksimabo vartojimo senyviems pacientams saugumą žr. 4.4 ir 4.8 skyriuose.

Sutrikusi inkstų ir (arba) kepenų funkcija

Šioje pacientų populiacijoje infliksimabas neištirtas. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Poodinio gydymo Remsima saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams dar neištirtas. Duomenų nėra. Todėl Remsima leisti po oda rekomenduojama tik suaugusiesiems.

Vartojimo metodas

Remsima 120 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte arba švirkštiklyje yra vartojamas tik injekcija po oda. Išsamūs vartojimo nurodymai pateikti pakuotės lapelyje. Prieš atliekant dvi pradines infuzijas į veną, siekiant sumažinti su infuzija susijusių reakcijų pavojų, ypač jeigu jos buvo pasireiškusios ir anksčiau, prieš gydymą pacientams galima duoti antihistamininių vaistų, hidrokortizono ir (arba) paracetamolio arba sumažinti lašavimo greitį (žr. 4.4 skyrių). Po pradinės injekcijos po oda gydytojas turi pasirūpinti tinkamu tolesniu pacientų stebėjimu dėl bet kokios sisteminės reakcijos į injekciją ir reakcijos injekcijos vietoje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems pelių baltymams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Tuberkuliozė arba kitos sunkios infekcijos, tokios kaip sepsis, abscesas ir oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Vidutinis ar sunkus širdies nepakankamumas (NYHA III/IV laipsnio) (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Sisteminės reakcijos į injekciją / reakcijos injekcijos vietoje / padidėjęs jautrumas

Vartojant infliksimą, būna sisteminių reakcijų į injekciją, anafilaksinio šoko atvejų ir uždelsto padidėjusio jautrumo reakcijų (žr. 4.8 skyrių).

Ūminės reakcijos, įskaitant anafilaksines reakcijas, gali prasidėti per kelias sekundes ar kelias valandas po infliksimabo pavartojimo. Jei prasideda ūminė reakcija, būtina nedelsiant imtis gydymo. Dėl šios priežasties pradinio vartojimo vietoje turi būti iškart prieinamos skubios medicinos pagalbos priemonės, tokios kaip adrenalinas, antihistamininiai vaistai, kortikosteroidai ir dirbtinio kvėpavimo

įranga. Prieš gydymą pacientams galima skirti vaistų (pvz., antihistamininių vaistų, hidrokortizono ir (arba) paracetamolio), kad nebūtų silpnų bei praeinančių šalutinių reiškinių.

Reakcijos injekcijos vietoje dažniausiai būna lengvos arba vidutinio sunkumo, įskaitant šias reakcijas, kurios pasireiškia tik injekcijos vietoje ir apie kurias pranešta kaip apie susijusias su poodiniu gydymu infliksimabu: eritema, skausmas, pruritas, patinimas, induracija, kraujosruva, hematoma, edema, atšalimas, parestezija, hemoragija, sudirginimas, bėrimas, opa, dilgėlinė, pūslelės injekcijos vietoje ir šašai. Dauguma šių reakcijų gali atsirasti iškart arba 24 valandų laikotarpiu po poodinės injekcijos. Dauguma šių reakcijų savaime praeina be jokio gydymo.

Atliekant infuziją į veną gali susidaryti antikūnų prieš infliksimabą ir tai didina reakcijų į infuziją dažnį. Sunkios alerginės reakcijos išsivysto retai. Infliksimabą vartojant į veną pastebėtas ryšys tarp antikūnų prieš infliksimabą susidarymo ir atsako į gydymą sumažėjusios trukmės. Pastebėta, kad kartu vartojami imunomodulatoriai sumažina antikūnų prieš infliksimabą susidarymo, o infliksimabą vartojant į veną – infuzinių reakcijų dažnį. Šis kartu vartojamų imunomoduliatorių poveikis buvo didesnis epizodiškai gydytiems pacientams nei tiems, kurie gavo palaikomąjį gydymą. Pacientai, kurie nutraukė gydymą imunosupresantais prieš gydymą infliksimabu ar jo metu, turi didesnę tokių antikūnų atsiradimo riziką. Antikūnai prieš infliksimabą serume ne visada gali būti nustatyti. Jei išsivysto sunkios reakcijos, reikia skirti simptominių gydymą ir daugiau infliksimabo nevertoti (žr. 4.8 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie uždelstas padidėjusio jautrumo reakcijas. Turimi duomenys rodo, kad uždelstų padidėjusio jautrumo reakcijų rizika didėja, ilgėjant laikui, kai infliksimabas yra nevertojamas. Pacientams reikia patarti, kad atsiradus uždelstai nepageidaujamai reakcijai (žr. 4.8 skyrių), nedelsdami kreiptųsi į gydytoją. Jei pacientai gydomi kartotinai po ilgesnio periodo, reikia stebėti, ar jiems nėra uždelsto padidėjusio jautrumo požymių ir simptomų.

Infekcijos

Prieš gydymą infliksimabu, jo metu ir po jo pacientus reikia dažnai stebėti dėl infekcijų, įskaitant tuberkuliozę. Infliksimabas iš organizmo gali būti šalinamas iki 6 mėnesių, todėl svarbu visą šį periodą atidžiai stebėti pacientus. Jei pacientas susergera sunkia infekcija arba sepsiu, gydymas infliksimabu turi būti nutrauktas.

Reikia apdairiai įvertinti infliksimabo vartojimo galimybę pacientams, kurie serga lėtinėmis infekcinėmis ligomis arba kuriems infekcinės ligos pasikartoja, įskaitant ir tuos pacientus, kuriems kartu skiriamas imuninę sistemą slopinantis gydymas. Pacientams reikia patarti, kad tinkamai vengtų galimų infekcijų rizikos veiksnių.

Navikų nekrozės faktorius alfa (angl. *tumour necrosis factor alpha*, TNF_α) dalyvauja uždegimo procese ir reguliuoja ląstelės imuninį atsaką. Eksperimentiniai duomenys rodo, kad TNF_α yra labai svarbus šalinant ląstelių infekcijas. Klinikinė patirtis rodo, kad kai kurių pacientų, gydomų infliksimabu, apsaugos nuo infekcijų mechanizmas yra susilpnėjęs.

Žinotina, kad TNF_α slopinimas gali paslėpti tokius infekcijos simptomus, kaip karščiavimas. Siekiant sumažinti diagnozės ir gydymo atidėliojimą, svarbu anksti nustatyti netipiską sunkios infekcinės ligos bei tipiską retos ir neįprastos infekcinės ligos klinikinį pasireiškimą.

Pacientai, vartojantys TNF blokatorius, yra imlesni sunkioms infekcijoms.

Pacientams, gydomiems infliksimabu, buvo stebėta tuberkuliozės, bakterinių infekcinių ligų, įskaitant sepsį ir pneumoniją, invazinių grybelių, virusų ir kitokių oportunistinių infekcijų sukeltų ligų. Kai kurios šių infekcijų baigėsi mirtimi; oportunistinės infekcijos, apie kurias pranešama dažniausiai, o jų sukeliama mirtinumas > 5 %, yra pneumocistozė, kandidozė, listeriozė ir aspergiliozė.

Pacientai, kuriems gydymo infliksimabu metu atsiranda nauja infekcija, turi būti atidžiai stebimi ir turi būti atliktas pilnas diagnostinis įvertinimas. Infliksimabo skyrimas turi būti nutrauktas, jei pacientui

atsiranda nauja sunki infekcija ar sepsis bei turi būti pradėtas tinkamas antimikrobinis arba priešgrybelinis gydymas, kol infekcija taps kontroliuojama.

Tuberkuliozė

Pranešta apie pacientams, gydomiems infliksimabu, pasireiškusių aktyvią tuberkuliozę. Būtina pabrėžti, kad dažniausiai nustatyta lokali arba išsijusi ne plaučių tuberkuliozė.

Prieš pradėdant gydyti infliksimabu, visus pacientus būtina ištirti dėl aktyvios ir neaktyvios (latentinės) tuberkuliozės. Tiriant reikėtų atidžiai įvertinti paciento ligos istoriją, įskaitant asmens tuberkuliozės istoriją arba galimą ankstesnį kontaktą su tuberkulioze sergančiais asmenimis bei ankstesnę ir (arba) dabartinę imunosupresinę terapiją. Visiems pacientams reikia atlikti tinkamus diagnostinius testus, pvz., tuberkulino odos mėginį, plaučių rentgeno nuotrauką ir (arba) interferono gama išskyrimo mėginį (gali būti taikomos vietinės rekomendacijos). Rekomenduojama šių tyrimų rezultatus rašyti į Įspėjamąją paciento priminimo kortelę". Žinotina, kad tuberkulino odos mėginio rezultatas gali būti klaidingai neigiamas, ypač tiems pacientams, kurie sunkiai serga arba jei susilpnėjusi jų imuninė sistema.

Jei diagnozuojama aktyvi tuberkuliozė, gydymo infliksimabu negalima pradėti (žr. 4.3 skyrių).

Įtarus latentinę tuberkuliozę, būtina pasitarti su gydytoju, turinčiu tuberkuliozės gydymo patirties. Visais toliau išvardytais atvejais, būtina rūpestingai įvertinti gydymo infliksimabu naudos ir rizikos santykį.

Jei diagnozuojama neaktyvi (latentinė) tuberkuliozė, prieš pradėdant gydyti infliksimabas, laikantis vietinių reikalavimų, reikia pradėti prieštuberkuliozinę terapiją latentinei tuberkuliozei gydyti.

Prieš paskiriant infliksimaba pacientams, turintiems keletą arba reikšmingų tuberkuliozės atsiradimo rizikos veiksnių ir esant neigiamam latentinės tuberkuliozės tyrimo rezultatui, reikia pradėti gydymą nuo tuberkuliozės.

Jeigu negalima patvirtinti, kad pacientų, anksčiau sirgusių latentine arba aktyvia tuberkulioze, gydymas buvo pakankamas, prieš paskiriant infliksimabą, reikia įvertinti gydymo nuo tuberkuliozės būtinumą.

Aktyvios tuberkuliozės atvejų yra pastebėta infliksimabu gydytiems pacientams latentinės tuberkuliozės gydymo metu arba pasibaigus gydymui.

Visus pacientus būtina informuoti, kad gydymo infliksimabu metu arba po to atsiradus požymių/simptomų, primenančių tuberkuliozę (nuolatinis kosulys, išsekimas/svorio kritimas, nedidelis karščiavimas), jie kreiptųsi į gydytoją.

Invazinės grybelinės infekcijos

Jeigu infliksimabu gydomiems pacientams pasireiškia sunki sisteminė liga, reikia įtarti invazinę grybelinę infekciją, tokią kaip aspergiliozė, kandidozė, pneumocistozė, histoplazmozė, kokcidiodomikozė ar blastomikozė, ir ankstyvajame tokių pacientų ištyrimo etape būtina pasitarti su gydytoju, turinčiu invazinių grybelinių infekcijų diagnostikos ir gydymo patirties.

Invazinė grybelinė infekcija gali būti diseminuota, o ne lokalizuota liga, o kai kuriems aktyvią infekciją turintiems pacientams antigenų ar antikūnų tyrimai gali būti neigiami. Reikia apsvarstyti, ar kol atliekamos diagnostinės procedūros nevertėtų paskirti tinkamo empirinio priešgrybelinio gydymo, atsižvelgiant tiek į sunkios grybelinės infekcijos, tiek į priešgrybelinio gydymo keliamą pavojų.

Prieš pradėdant gydymą infliksimabu, jo nauda ir rizika turi būti atidžiai apsvarstytos pacientams, kurie gyveno ar keliavo po regionus, kur invazinės grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidiodomikozė ar blastomikozė yra endeminės.

Krono liga, kai yra fistulės

Pacientams, sergantiems Krono liga, kai yra ūminės pūlingos fistulės, gydymo infliksimabu pradėti negalima tol, kol bus atmesta galimo infekcijos židinio, ypač absceso, tikimybė (žr. 4.3 skyrių).

Hepatito B (HBV) atsinaujinimas

Hepatitis B atsinaujina tiems TNF antagonistams, įskaitant infliksimabą, vartojusiems pacientams, kurie buvo lėtiniai šio viruso nešiotojai. Keli atvejai baigėsi mirtimi.

Prieš pradėdant gydymą infliksimabu pacientai turi būti ištirti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kuriems yra gautas teigiamas HBV infekcijos tyrimo rezultatas, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties. HBV nešiotojus, kuriuos reikia gydyti infliksimabu, gydymo metu ir keletą mėnesių baigus gydymą, reikia atidžiai stebėti dėl galimų aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų atsiradimo. Nėra pakankamai duomenų, kad gydymas priešvirusiniais ir kartu TNF antagonistų preparatais apsaugotų pacientus, kurie yra HBV nešiotojai, nuo HBV infekcijos atsinaujinimo. Pacientams, kuriems HBV infekcija atsinaujina, gydymas infliksimabu turi būti nutrauktas ir paskirtas veiksmingas priešvirusinis gydymas kartu su atitinkamu palaikomoju gydymu.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų reiškiniai

Infliksimabą pateikus į rinką buvo stebėti gelta ir neinfekcinis hepatitas, kai kuriais atvejais su autoimuninio hepatito požymiais. Buvo pavienių kepenų nepakankamumo, sąlygojančio kepenų persodinimą ar mirtį, atvejų. Pacientus, kuriems pasireiškia kepenų sutrikimo simptomai ar požymiai, reikia ištirti dėl kepenų pažeidimo požymių. Infliksimabo vartojimą reikia nutraukti, jei išsivysto gelta ir (arba) ALT padidėja ≥ 5 kartus nei viršutinė normos riba, be to, šią būklę būtina išsamiai ištirti.

TNF alfa inhibitoriaus vartojimas kartu su anakinra

Klinikinių tyrimų metu anakinros vartojimas su kitu TNF α blokuojančiu preparatu, etanerceptu, buvo susijęs su sunkiomis infekcijomis bei neutropenija, o papildomos klinikinės naudos nebuvo, lyginant su vieno etanercepto vartojimu. Gydymas anakinros ir etanercepto deriniu nulemia būdingų nepageidaujamų reakcijų, dėl to yra manoma, kad panašius toksinius poveikius galėtų sukelti ir anakinros deriniai kartu su kitais TNF α blokuojančiais preparatais. Todėl infliksimabo ir anakinros derinys nerekomenduojamas.

TNF alfa inhibitoriaus vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu TNF antagonistų vartojimas kartu su abataceptu buvo susijęs su didesne infekcijų rizika, įskaitant sunkias infekcijas, lyginant su rizika, kai vartojamas tik TNF antagonistas, be to, derinys neturėjo didesnės klinikinės naudos. Infliksimabo derinys su abataceptu nerekomenduojamas.

Vartojimas kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais

Kaip infliksimabą skirti kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais, vartojamais toms pačioms būklėms gydyti, kaip ir infliksimabas, informacijos nepakanka. Infliksimabo skirti kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais nerekomenduojama dėl padidėjusios infekcijų pavojaus galimybės ar dėl kitų galimų farmakologinių sąveikų.

Biologinių ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato (LMVNR) keitimas

Gydymą vienu biologiniu vaistiniu preparatu keisti kitu biologiniu vaistiniu preparatu reikia atsargiai bei pacientus reikia toliau stebėti, nes sutapę biologinių vaistinių preparatų poveikiai gali padidinti nepageidaujamų reakcijų, tarp jų ir infekcijos, pavojų.

Skiepai

Jei įmanoma, rekomenduojama atlikti visus būtinus skiepus pagal galiojančias vakcinacijos metodikas prieš pradėdant gydymą Remsima. Infliksimabą vartojančius pacientus galima skiepyti vakcinomis, išskyrus gyvas vakcinas (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius).

90 iš ASPIRE tyrime dalyvavusių suaugusių pacientų, sirgusių reumatoidiniu artritu, buvo paskiepyti polivalentine pneumokokine vakcina. Veiksmingas (dvigubas) titrų prieš ją padidėjimas užfiksuotas panašiai kiekvienos grupės pacientų daliai (17 vartojo metotreksatą ir placebo, 27 – metotreksatą ir 3 mg/kg infliksimabo bei 46 – metotreksatą ir 6 mg/kg infliksimabo) – tai rodo, kad infliksimabas netrikdo nuo T ląstelių priklausomo humoralinio imuninio atsako. Vis dėlto literatūroje publikuotais įvairių indikacijų (pvz., reumatoidinio artrito, psoriazės ir Krono ligos) tyrimų duomenimis, skiepai negyvomis vakcinomis gali sukelti silpnesnį imuninį atsaką pacientams, vartojantiems prieš TNF nukreiptų vaistinių preparatų, įskaitant infliksimabą, negu jų nevartojantiems.

Gyvos vakcinos ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Apie TNF blokuojantį gydymą gaunančių pacientų atsaką į skiepijamą gyvosiomis vakcinomis ar į antrinę infekcijos perdavimą per gyvasias vakcinas duomenų yra nedaug. Skiepijimas gyvosiomis vakcinomis gali sukelti kliniškai pasireiškiančias infekcijas, įskaitant ir išplitusias infekcijas. Skiepyti gyvosiomis vakcinomis, kai vartojama infliksimabo, s nerekomenduojama.

Poveikis kūdikiams intrauterininiu laikotarpiu

Yra pastebėta po gimimo BCG vakcina paskiepytų kūdikių, kurie intrauterininiu laikotarpiu buvo paveikti infliksimabu, mirties atvejų dėl išplitusios *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) infekcijos. Kūdikius, kurie intrauterininiu laikotarpiu buvo paveikti infliksimabu, gyvosiomis vakcinomis skiepyti rekomenduojama po gimimo praėjus dvylikai mėnesių. Jeigu infliksimabo koncentracija kūdikio serume yra neaptinkamo lygmens arba infliksimabo buvo skiriama tik pirmuoju nėštumo trimestru, galima apsvarstyti skiepijimo gyvosiomis vakcinomis poreikį ir ankstesniu laikotarpiu, jeigu konkrečiam kūdikiui tikimasi aiškios klinikinės naudos (žr. 4.6 skyrių).

Poveikis žindomiems kūdikiams

Gyvųjų vakcinų skirti žindomiems kūdikiams, kurių motinos vartoja infliksimabo, nerekomenduojama, nebent infliksimabo koncentracija kūdikio serume yra neaptinkamo lygmens (žr. 4.6 skyrių).

Infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Kitoks infekcinės kilmės vaistinių medžiagų, tokių kaip gyvosios susilpnintos bakterijos (pvz., gydant vėžį šlapimo pūslės instiliacija BCG), vartojimas galėtų sukelti kliniškai pasireiškiančias infekcijas, tarp jų ir išplitusias infekcijas. Gydymo infliksimabu metu infekcinės kilmės vaistinių medžiagų rekomenduojama neskirti.

Autoimuniniai procesai

Santykinis TNF α trūkumas gydant TNF blokuojančiais vaistais gali sukelti autoimuninius pakitimus. Jei gydant infliksimabu atsiranda simptomų, primenančių vilkligę ir aptinkama antikūnų prieš dvigrandę DNR, gydymą infliksimabu reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Poveikis nervų sistemai

TNF α blokuojančių vaistinių preparatų, įskaitant infliksimabą, vartojimas buvo susijęs su klinikinių ligos pradžios ar ligos paūmėjimo požymių ir (arba) radiologinių centrinės nervų sistemos demielinizacijos sutrikimų požymių, kuriais gali pasireikšti išsėtinė sklerozė, ir periferinių demielinizacijos sutrikimų, įskaitant *Guillain-Barre* sindromą, atvejais. Prieš skiriant infliksimabą

pacientams, kuriems yra ar neseniai buvo demielinizacijos sutrikimų simptomų, reikia atidžiai apsvarstyti gydymo TNF blokuojančiais vaistais naudą ir riziką. Jei šie sutrikimai pasireiškia, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų gydymą infliksimabu nutraukti.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Kontroliuojamose klinikinių tyrimų su TNF blokuojančiais vaistiniais preparatais dalyse tarp TNF blokatorių gaunančių pacientų buvo pastebėta daugiau piktybinių navikų, įskaitant limfomą, atsiradimo atvejų, lyginant su kontrolinės grupės pacientais. Klinikiniuose tyrimuose, kurių metu tirtos visos patvirtintos infliksimabo terapinės indikacijos, limfomos dažnumas tarp infliksimabu gydytų pacientų buvo didesnis nei tikėtinas bendrojoje populiacijoje, tačiau limfoma pasireiškė retai. Po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešta apie leukemijos atvejus TNF antagonistais gydytų pacientų tarpe. Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, kai yra ilgai trunkanti, labai aktyvi uždegiminė liga, apsunkinanti rizikos įvertinimą, yra padidėjusi bendra rizika susirgti limfoma ir leukemija.

Žvalgomajame klinikiniame tyrime, kurio metu buvo tiriamas infliksimabo vartojimas vidutinio sunkumo ar sunkia lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) sergantiems pacientams, daugiau piktybinių navikų buvo stebėta tarp infliksimabu gydomų pacientų lyginant su kontrolinės grupės pacientais. Iš anamnezės, visi pacientai buvo daug rūkantys. Gydymą pacientams, kuriems dėl didelio rūkymo yra padidėjusi piktybinių navikų išsivystymo rizika, reikia skirti atsargiai.

Esant dabartiniam žinojimui, limfomų ir kitų piktybinių navikų išsivystymo rizikos pacientams, gydomiems TNF blokuojančiais vaistiniais preparatais, negalime atmesti (žr. 4.8 skyrių). Skirti gydymą TNF blokuojančiais vaistiniais preparatais pacientams, kuriems buvo išsivystęs piktybinis navikas, arba tęsti gydymą pacientams, kuriems išsivystė piktybinis navikas, reikia atsargiai.

Taip pat atsargiai reikėtų skirti pacientams, sergantiems psoriaze, kurie anksčiau gavo plačią imunosupresinę terapiją ar išplėstą PUVA gydymą.

Nors poodinis vartojimas nenumatytas jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams, reikia pažymėti, kad po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešta apie piktybinių navikų, kai kuriais atvejais mirtinų, atvejus TNF blokatoriais, tame tarpe infliksimabu, gydytų vaikų, paauglių ir jaunų suaugusių asmenų (iki 22 metų amžiaus) tarpe (gydymas pradėtas ne vyresniems kaip 18 metų asmenims). Apie pusę visų aprašytų atvejų sudarė limfomos. Kitais atvejais pasireiškė įvairūs piktybiniai navikai, tame tarpe reti piktybiniai navikai, paprastai susiję su imunosupresija. Negalima paneigti piktybinių navikų atsiradimo rizikos TNF blokatoriais gydomiems pacientams.

Vaistiniam preparatui esant rinkoje buvo gauta pranešimų apie hepatospleninės T-ląstelių limfomos (HSTLL) atvejus pacientams, gydytiems TNF blokuojančiais vaistiniais preparatais, taip pat infliksimabu. Šio reto tipo T-ląstelių limfoma pasižymi labai agresyvia ligos eiga ir dažniausiai baigiasi mirtimi. Beveik visi šie pacientai buvo gydyti azatioprinu ar 6-merkaptopurinu kartu su arba prieš pat gydymą TNF blokatoriumi. Didžioji dalis su infliksimabo vartojimu susijusių atvejų pasireiškė Krono liga ar opiniu kolitu sirgusiems dažniausiai paaugliams arba jauniems suaugusiems vyrams. Galima rizika, vartojant azatioprino ar 6-merkaptopurino derinį su infliksimabu, turi būti gerai apsvarstyta. Negalima paneigti hepatospleninės T-ląstelių limfomos atsiradimo galimybės pacientams, gydomiems infliksimabu (žr. 4.8 skyrių).

TNF inhibitoriais, įskaitant infliksimabu, gydytiems pacientams yra pastebėta melanoma ir Merkelio ląstelių karcinoma (žr. 4.8 skyrių). Visiems pacientams, o ypač turintiems odos vėžio rizikos veiksnių, rekomenduojama periodiškai atlikti odos tyrimus.

Populiacijos pagrindu atliktas retrospektyvinis kohortų tyrimas naudojant Švedijos nacionalinės sveikatos sistemos registrų duomenis nustatė, kad gimdos kaklelio vėžio dažnis yra didesnis reumatoidiniu artritu sergančioms ir infliksimabu gydytomis moterims, lyginant su biologiniais vaistiniais preparatais negydytomis pacientėmis arba bendrąja populiacija, įskaitant vyresnes

kaip 60 metų amžiaus moteris. Reikia tęsti infliksimabu gydymą moterų, įskaitant vyresnes nei 60 metų amžiaus, periodinę patikrą.

Visi pacientai, sergantys opiniu kolitu, turintys padidėjusią displazijos arba storosios žarnos karcinomos riziką (pvz., pacientai, sergantys lėtiniu opiniu kolitu arba pradiniu sklerotiniu cholangitu), arba sirgę displazija arba storosios žarnos karcinoma, prieš pradedant gydymą privalo būti patikrinti ir gydymo metu reguliariai tikrinami, ar neserga displazija. Tikrinimo metu turi būti atlikta kolonoskopija ir biopsija, laikantis vietinių rekomendacijų. Turimi duomenys nerodo infliksimabo įtakos displazijos ar storosios žarnos vėžio rizikai.

Kadangi nėra nustatyta, ar Remsima gydomiems pacientams, kuriems naujai diagnozuojama displazija, padidėja vėžio rizika, gydytojas turi kruopščiai įvertinti toliau tęsiamą gydymo naudą ir riziką kiekvienam pacientui.

Širdies nepakankamumas

Pacientai, kuriems yra nedidelis širdies nepakankamumas (NYHA I/II laipsnio), infliksimabą turi vartoti atsargiai. Pacientus reikia atidžiai stebėti ir gydymą infliksimabu nutraukti, jei atsiranda naujų arba paryškėja buvę širdies nepakankamumo požymiai (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

Hematologinės reakcijos

Buvo gauta pranešimų apie pancitopeniją, leukopeniją, neutropeniją ir trombocitopeniją pacientams, gydomiems TNF blokatoriais, įskaitant infliksimabu. Visiems pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jei pasireiškia kraujo diskrazijų požymiai ir simptomai (pvz., nepraeinantis karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas). Reikia svarstyti apie gydymo infliksimabu nutraukimą pacientams, kuriems patvirtinamos reikšmingos hematologinės anomalijos.

Kita

Nėra pakankamai saugumo duomenų apie pacientų gydymą infliksimabu, kuriems buvo atliktos chirurginės procedūros, įskaitant artroplastiką. Planuojant chirurginę operaciją, reikia atsižvelgti į ilgą infliksimabo pusinės eliminacijos periodą. Jei infliksimabu gydomam pacientui reikia atlikti operaciją, jis turi būti atidžiai stebimas dėl infekcinių ligų ir turi būti imamasi tinkamų veiksmų.

Atsako į Krono ligos gydymą nebuvimas gali reikšti, jog yra susiformavusi fibrozinė striktūra, kurią gali reikėti gydyti chirurginiu būdu. Nėra įrodymų, leidžiančių daryti prielaidą, kad infliksimabas pasunkina ar sukelia fibrozines striktūras.

Specialios pacientų grupės

Senyvi pacientai

Infliksimabu gydytiems 65 metų ir vyresniems pacientams sunkių infekcijų dažnis buvo didesnis, lyginant su jaunesniais nei 65 metų amžiaus pacientais. Kai kuriais atvejais jos buvo mirtinos. Gydamas senyvus pacientus, infekcijų pavojui reikia skirti ypatingą dėmesį (žr. 4.8 skyrių).

Natrio ir sorbitolio kiekis

Remsima dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės, o viename mililitre (kiekvienoje 120 mg dozėje) yra 45 mg sorbitolio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Nurodoma, kad pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, psoriaziniu artritu ir Krono liga, kartu vartojant metotreksatą ir kitus imunomodulatorius, sumažėja antikūnų prieš infliksimabą ir padidėja infliksimabo koncentracija kraujo plazmoje. Tačiau šie rezultatai nėra visai patikimi dėl infliksimabo ir antikūnų prieš infliksimabą nustatymo kraujo serume metodologinių trūkumų.

Manoma, kad kortikosteroidai neturi kliniškai svarbios įtakos infliksimabo farmakokinetikai.

Infliksimabo kartu su kitais biologiniais vaistinais preparatais, kuriais gydomos tokios pačios būklės, kaip ir infliksimabu, įskaitant anakinrą ir abataceptą, skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojama infliksimabo vartojimo metu gyvųjų vakcinų neskirti. Rekomenduojama infliksimabo vartojimo metu infekcinės kilmės vaistinių medžiagų neskirti. Be to, kūdikių, kurie intrauteriniui laikotarpiu buvo paveikti infliksimabu, gyvomis vakcinomis rekomenduojama neskiepyti 12 mėnesių po gimimo. Jeigu infliksimabo koncentracija kūdikio serume yra neaptinkamo lygmens arba infliksimabo buvo skiriama tik pirmuoju nėštumo trimestru, galima apsvastyti skiepijimo gyvosiomis vakcinomis poreikį ir ankstesniu laikotarpiu, jeigu konkrečiam kūdikiui tikimasi aiškios klinikinės naudos (žr. 4.4 skyrių).

Gyvųjų vakcinų skirti žindomiems kūdikiams, kurių motinos vartoja infliksimabo, nerekomenduojama, nebent infliksimabo koncentracija kūdikio serume yra neaptinkamo lygmens (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Rekomenduojama Remsima vartojimo metu infekcinės kilmės vaistinių medžiagų neskirti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Kad išvengtų nėštumo, vaisingo amžiaus moterys privalo įvertinti būtinybę taikyti tinkamą kontracepciją gydymo metu ir bent 6 mėnesius po paskutinės infliksimabo infuzijos.

Nėštumas

Prospektyviniai vidutinio nėštumų skaičiaus duomenys padažnėjusių naujagimių apsigimimų nerodo. Šių įvertintų nėštumų metu moterys vartojo infliksimabą (maždaug 1 100 – pirmąjį trimestrą), kūdikiai gimė gyvi, baigtys žinomos.

Šiaurės Europoje atlikto stebėjimo tyrimo duomenimis, 270 nėščiųjų vartojus infliksimabą kartu su imunomodulatoriais ar kortikosteroidais arba be jų, padidėjo šios rizikos: daryti cezario pjūvį (OR = 1,50; 95 % PI – nuo 1,14 iki 1,96; p = 0,0032), prieššlaikinio gimdymo (OR – 1,48, 95 % PI – nuo 1,05 iki 2,09, p = 0,024), mažo gestacinio amžiaus (OR = 2,79; 95 % PI – nuo 1,54 iki 5,04; p = 0,0007) ir mažo svorio gimstant (OR = 2,03; 95 % PI – nuo 1,41 iki 2,94; p = 0,0002), palyginus su atitinkama rizika 6460 nėščiųjų vartojus vien imunomoduliatorių ir (arba) kortikosteroidų. Galima infliksimabo ir (arba) pagrindinės ligos sunkumo įtaka nežinoma.

Infliksimabas, vartojamas nėštumo laikotarpiu, gali paveikti normalų naujagimio imuninį atsaką, nes jis slopina TNF α . Tiriant analogiškų antikūnų, kurie pasirinktinai slopina pelių TNF α funkcinį aktyvumą, toksinį poveikį pelių vystymuisi, nepastebėtatsinio poveikio patelei, embriotoksinio ar teratogeninio poveikio (žr. 5.3 skyrių).

Turima klinikinė patirtis yra per maža rizikai atmesti, todėl infliksimabo nėštumo laikotarpiu vartoti nerekomenduojama.

Infliksimabo patenka per placentą ir randama kūdikių serume iki 12 mėnesių po gimimo. Po intrauterinės ekspozicijos infliksimabu tokiems kūdikiams infekcijos pavojus gali būti didesnis, įskaitant sunkią išplitusią infekciją, galinčią baigtis mirtimi. Kūdikiu, kuriuos motinos išsiose paveikė infliksimabas, nerekomenduojama skiepyti gyvomis vakcinomis (pvz., BCG) 12 mėnesių po gimimo

(žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Jeigu infliksimabo koncentracija kūdikio serume yra neaptinkamo lygmens arba infliksimabo buvo skiriama tik pirmuoju nėštumo trimestru, galima apsvarstyti skiepavimo gyvosiomis vakcinomis poreikį ir ankstesniu laikotarpiu, jeigu konkrečiam kūdikiui tikimasi aiškios klinikinės naudos. Be to, pastebėta agranulocitozės atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Žindymas

Nedaug literatūros šaltiniuose paskelbtų duomenų rodo, kad motinos piene aptinkamas nedidelis infliksimabo kiekis, o jo koncentracija piene siekia iki 5 % motinos serume susidarančios koncentracijos. Infliksimabo taip pat buvo aptikta jo vartojusių motinų žindytų kūdikių serume. Kadangi infliksimabas didžia dalimi suskaidomas virškinimo trakte, tikėtina, kad sisteminė ekspozicija žindomų kūdikių organizmuose bus nedidelė, tačiau gyvųjų vakcinų skirti žindomiems kūdikiams, kai jų motinos vartoja infliksimabo, nerekomenduojama, nebent infliksimabo koncentracija kūdikio serume yra neaptinkamo lygmens. Žindymo laikotarpiu infliksimabo vartojimą galima apsvarstyti.

Vaisingumas

Nėra pakankamai ikiklinikinių duomenų, kad būtų galima daryti išvadas apie infliksimabo poveikį vaisingumui ir bendrai reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Remsima gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pavartojus infliksimabo, gali pradėti svaigti galva (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Infliksimabo klinikinių tyrimų metu dažniausiai pastebėta nepageidaujama reakcija į vaistą (NRV), pasireiškusį 25,3 % infliksimabu gydytų pacientų, lyginant su 16,5 % kontrolinės grupės pacientų, buvo viršutinės kvėpavimo trakto dalies infekcija. Sunkiausias su TNF blokatorių vartojimu susijusios NRV, pastebėtos gydant infliksimabu, buvo HBV reaktyvacija, SŠN (stazinis širdies nepakankamumas), sunkios infekcijos (įskaitant sepsį, oportunistines infekcijas ir tuberkuliozę), seruminė liga (vėlyvos padidėjusio jautrumo reakcijos), hematologinės reakcijos, sisteminė raudonoji vilkligė ar į vilkligę panašus sindromas, demielinizuojantys sutrikimai, kepenų, tulžies pūslės ir latakų reiškiniai, limfoma, HSTLL, leukemija, Merkel ląstelių karcinoma, melanoma, sarkoidozė/ į sarkoidinę panaši reakcija, žarnų ar perianalinis abscesas (sergantiesiems Krono liga) bei sunkios reakcijos į infuziją (žr. 4.4 skyrių).

Remsima poodinės farmacinės formos saugumo savybės aktyviu reumatoidiniu artritu (įvertintas pagal 168 ir 175 pacientus iš atitinkamai poodinės ir intraveninės infliksimabo farmacinių formų grupių), aktyvia Krono liga (įvertintas pagal 59 ir 38 pacientus iš atitinkamai poodinės ir intraveninės infliksimabo farmacinių formų grupių) ir aktyviu opiniu kolitu (įvertintas pagal 38 ir 40 pacientų iš atitinkamai poodinės ir intraveninės infliksimabo farmacinių formų grupių) sergantiems pacientams apskritai buvo panašios į intraveninės farmacinės formos saugumo savybes.

Nepageidajamų reakcijų sąrašas lentelėje

1 lentelėje išvardytos NRV, paremtos klinikinių tyrimų patirtimi, arba apie kurias buvo pranešta po vaisto patekimo į rinką (dalis šių nepageidajamų reakcijų baigėsi mirtimi). Nepageidajamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemas ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidajamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė
Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikinių tyrimų metu ir po intraveninio infliksimabo patekimo į rinką

<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	
Labai dažnas:	Virusinė infekcija (pvz., gripas, herpes viruso infekcija).
Dažnas:	Bakterinės infekcijos (pvz., sepsis, celiulitas, abscesas).
Nedažnas:	Tuberkuliozė, grybelinės infekcijos (pvz., kandidozė, onichomikozė).
Retas:	Meningitas, oportunistinės infekcijos (tokios kaip invazinės grybelinės infekcijos (pneumocistozė, histoplazmozė, aspergiliozė, kokcidioidomikozė, kriptokokozė, blastomikozė), bakterinės infekcijos (atipinių mikobakterijų, listeriozė, salmoneliozė), ir virusinės infekcijos (citomegalo viruso infekcija)), parazitinės infekcijos, hepatito B atsinaujinimas.
Dažnis nežinomas	Vakcinoje esančio sukėlėjo infekcijos pasireiškimas (po intrauterinės ekspozicijos infliksimabu)*.
<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</i>	
Retas:	Limfoma, ne Hodžkino limfoma, Hodžkino liga, leukemija, melanoma, gimdos kaklelio vėžys.
Dažnis nežinomas:	Hepatospleninė T-ląstelių limfoma (pirmiausiai paaugliams ir jauniems suaugusiems vyrams, sergantiems Krono liga ir opiniu kolitu), Merkel'io ląstelių karcinoma, Kaposi sarkoma..
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
Dažnas:	Neutropenija, leukopenija, anemija, limfadenopatija.
Nedažnas:	Trombocitopenija, limfopenija, limfocitozė.
Retas:	Agranulocitozė (įskaitant pasireiškiančią kūdikiams po intrauterinės ekspozicijos infliksimabu), trombinė trombocitopeninė purpura, pancitopenija, hemolizinė anemija, idiopatinė trombocitopeninė purpura.
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Dažnas:	Kvėpavimo takų alerginės reakcijos.
Nedažnas:	Anafilaksinės reakcijos, į vilkligę panašus sindromas, seruminė liga ar į seruminę ligą panaši reakcija.
Retas:	Anafilaksinis šokas, vaskulitas, į sarkoidozę panaši reakcija.
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Nedažnas:	Dislipidemija.
<i>Psichikos sutrikimai</i>	
Dažnas:	Depresija, nemiga.
Nedažnas:	Amnezija, sujaudinimas, suglumimas, mieguistumas, nervingumas.
Retas:	Apatija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	Galvos skausmas.
Dažnas:	Galvos sukimasis, svaigulys, hipestezija, parestezija.
Nedažnas:	Traukuliai, neuropatija.
Retas:	Skersinis mielitas, centrinės nervų sistemos demielinizuojantys sutrikimai (į išsėtinę sklerozę panaši liga ar regos nervo neuritas), periferiniai demielinizuojantys sutrikimai (pvz., Guillain-Barre sindromas, lėtinė uždegiminė demielinizuojančioji polineuropatija ir daugiažidininė motorinė neuropatija).
Dažnis nežinomas:	Cerebrovaskuliniai (smegenų kraujagyslių) įvykiai, laiko atžvilgiu glaudžiai susiję su infuzija.
<i>Akių sutrikimai</i>	
Dažnas:	Konjunktyvitas.
Nedažnas:	Keratitas, periorbitalinė edema, miežis.
Retas:	Endoftalmitas.
Dažnis nežinomas:	Praeinantis regėjimo netekimas, pasireiškiantis infuzijos metu arba per 2 valandas po infuzijos.

<i>Širdies sutrikimai</i>	
Dažnas:	Tachikardija, palpitacijos.
Nedažnas:	Širdies nepakankamumas (pradžiai ar pasunkėjimas), aritmija, alpimas, bradikardija.
Retas:	Cianozė, skystis perikardo ertmėje.
Dažnis nežinomas:	Miokardo išemija/miokardo infarktas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	
Dažnas:	Hipotenzija, hipertenzija, dėminės kraujosruvos, karščio pylimas, kraujo priplūdimas į veidą.
Nedažnas:	Periferinė išemija, tromboflebitas, hematoma.
Retas:	Kraujotakos sutrikimas, taškinės kraujosruvos, kraujagyslių spazmas.
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sinusitas.
Dažnas:	Apatinių kvėpavimo takų infekcija (pvz., bronchitas, pneumonija), pasunkėjęs kvėpavimas, kraujavimas iš nosies.
Nedažnas:	Plaučių edema, bronchų spazmas, pleuritas, pleuros efuzija.
Retas:	Intersticinė plaučių liga (įskaitant greitai progresuojančią intersticinę plaučių ligą, plaučių fibrozę ir pneumonitą)
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	Pilvo skausmas, pykinimas.
Dažnas:	Kraujavimas iš virškinimo trakto, viduriavimas, dispepsija, gastroezofaginis refluksas, vidurių užkietėjimas.
Nedažnas:	Žarnos perforacija, žarnos stenozė, divertikulitas, pankreatitas, lūpos uždegimas.
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai</i>	
Dažnas:	Kepenų veiklos sutrikimai, padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas.
Nedažnas:	Hepatitis, hepatocitų pažeidimas, cholecistitas.
Retas:	Autoimuninis hepatitis, gelta.
Dažnis nežinomas:	Kepenų nepakankamumas.
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Dažnas:	Pirmą kartą pasireiškusi psoriazė ar psoriazės pablogėjimas, įskaitant pustulinę formą (pirmiausiai delnų ir padų), dilgėlinė, išbėrimas, niežulys, hiperhidrozė, sausa oda, grybelinis dermatitas, egzema, alopecija.
Nedažnas:	Pūslės, seborėja, rausvieji spuogai, odos papiloma, hiperkeratozė, nenormali odos pigmentacija.
Retas:	Toksinė epidermio nekrolizė, <i>Stevens-Johnson</i> sindromas, daugiaformė eritema, furunkuliozė, linijinė IgA pūslinė dermatozė (LAPD), ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ŪGEP), lichenoidinės reakcijos.
Dažnis nežinomas:	Dermatomiozito simptomų pablogėjimas.
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Dažnas:	Artralgija, mialgija, nugaros skausmas.
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Dažnas:	Šlapimo takų infekcija.
Nedažnas:	Pielonefritas.
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	
Nedažnas:	Vaginitas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Labai dažnas:	Dėl infuzijos atsiradusi reakcija, skausmas.
Dažnas:	Krūtinės skausmas, nuovargis, karščiavimas, reakcija injekcijos vietoje, drebulys, edema.
Nedažnas:	Sutrikęs gijimas.

Retas:	Granulominis pažeidimas.
<i>Tyrimai</i>	
Nedažnas:	Teigiamas autoantikūnų tyrimas.
Retas:	Pakitęs komplemento faktorius.

* įskaitant galvijų tuberkuliozę (išplitusią BCG infekciją), žr. 4.4 skyrių.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Remsima poodinę farmacinę formą vartojusių suaugusiųjų pacientų sisteminė reakcija į injekciją ir reakcija injekcijos vietoje

Remsima poodinės farmacinės formos derinio su metotreksatu saugumo profilis buvo įvertintas I/III fazės lygiagrečių grupių tyrime su aktyviu reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais. Saugumo populiaciją sudarė 168 pacientai iš Remsima poodinės grupės ir 175 pacientai iš Remsima intraveninės grupės. Išsamiau apie tyrimą žr. 5.1 skyriuje.

Sisteminių reakcijų į injekciją (pvz., išbėrimo, niežulio, staigaus paraudimo ir edemos) paplitimo dažnis Remsima poodinės farmacinės formos grupėje (nuo 6 savaitės) buvo 1,2 paciento iš 100 pacientų per metus, o intraveninės farmacinės formos grupėje, kurioje gydymas buvo pakeistas į poodinį vartojimo būdą (nuo 30 savaitės) – 2,1 paciento iš 100 pacientų per metus. Visos sisteminės reakcijos į injekciją buvo lengvos arba vidutinio sunkumo.

Vietinių reakcijų į injekciją (pvz., eritemos, skausmo, niežulio ir patinimo injekcijos vietoje) paplitimo dažnis Remsima poodinės farmacinės formos grupėje (nuo 6 savaitės) buvo 17,6 paciento iš 100 pacientų per metus, o grupėje, kurioje gydymas buvo pakeistas į poodinį vartojimo būdą (nuo 30 savaitės) – 21,4 paciento iš 100 pacientų per metus. Dauguma šių reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir per dieną savaime praėjo be jokio gydymo.

I fazės tyrime, atliktame su aktyvia Krono liga ir aktyviu opiniu kolitu sergančiais pacientais, 1-osios ir 2-osios tyrimo dalių saugumo populiaciją sudarė 97 pacientai iš Remsima poodinės farmacinės formos grupės (59 pacientai, sergantys aktyvia Krono liga, ir 38 pacientai, sergantys aktyviu opiniu kolitu) bei 78 pacientai iš Remsima intraveninės farmacinės formos grupės (38 pacientai, sergantys aktyvia Krono liga, ir 40 pacientų, sergančių aktyviu opiniu kolitu). Išsamiau apie tyrimą žr. 5.1 skyriuje.

Sisteminių reakcijų į injekciją (pvz., pykinimo ir galvos svaigimo) paplitimo dažnis Remsima poodinės farmacinės formos grupėje (nuo 6 savaitės) buvo 2,3 paciento iš 100 pacientų per metus, o Remsima intraveninės farmacinės formos grupėje, kurioje gydymas buvo pakeistas į poodinį vartojimo būdą (nuo 30 savaitės), sisteminių reakcijų į injekciją nebuvo.

Vietinių reakcijų į injekciją (pvz., eritemos, skausmo, niežulio ir kraujosruvų injekcijos vietoje) paplitimo dažnis Remsima poodinės farmacinės formos grupėje (nuo 6 savaitės) buvo 23,3 paciento iš 100 pacientų per metus, o Remsima intraveninės farmacinės formos grupėje, kurioje gydymas buvo pakeistas į poodinį vartojimo būdą (nuo 30 savaitės) – 7,5 paciento iš 100 pacientų per metus. Visos šios reakcijos buvo lengvos arba vidutinio sunkumo ir per keletą dienų savaime praėjo be jokio gydymo.

Vaistinių preparatą vartojant jam esant rinkoje, yra pastebėta su intraveninio infliksimabo vartojimu susijusių anafilaksinio tipo reakcijų, tokių kaip gerklų ar ryklės edema, sunkus bronchų spazmas ar traukuliai (žr. 4.4 skyrių). Yra gauta pranešimų apie praeinantį regėjimo netekimą, pasireiškiantį infliksimabo infuzijos metu arba per 2 valandas po jos. Pastebėta miokardo išemijos, miokardo infarkto ir širdies ritmo sutrikimo reiškinių (kai kada pasibaigusiu mirtimi), kartais glaudžiai laiko prasme susijusių su infliksimabo infuzija. Be to, gauta pranešimų apie cerebravaskulinius (smegenų kraujagyslių) įvykius, laiko atžvilgiu glaudžiai susijusius su infliksimabo infuzija.

Uždelstos padidėjusio jautrumo reakcijos

Klinikinių tyrimų metu uždelstos padidėjusio jautrumo reakcijos buvo nedažnos ir pasireiškė, jei infliksimabas buvo vartotas po trumpesnės nei 1 metų pertraukos. Psoriazės tyrimuose su intraveniniu infliksimabu uždelstos padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė ankstyvame gydymo etape. Pasireiškė tokie požymiai ir simptomai, kaip mialgija ir (arba) artralgija su karščiavimu ir (arba) išbėrimu, kai kuriems pacientams pasireiškė niežulys, veido, rankų ar lūpų edema, rijimo sutrikimas, dilgėlinė, gerklės perštėjimas ir galvos skausmas.

Nėra pakankamai duomenų apie uždelstų padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimą, jei infliksimabas buvo vartotas po ilgesnės nei 1 metų pertraukos, tačiau turimi riboti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad uždelstų padidėjusio jautrumo reakcijų rizika didėja, ilgėjant pertraukai, kai infliksimabo yra nevartojama (žr. 4.4 skyrių).

Krono liga sergančių pacientų vienerių metų trukmės gydymo kartotinėmis intraveninio infliksimabo infuzijomis (ACCENT I tyrimo) klinikinio tyrimo duomenimis, į seruminę ligą panašių reakcijų dažnumas - 2,4 %.

Imunogeniškumas

Intraveninė farmacinė forma

Pacientai, kuriems susidarė antikūnų prieš infliksimabą, buvo labiau (maždaug 2–3 kartus) linkę į reakcijas, susijusias su infuzija. Kartu vartojant imunosupresantus, su infuzijomis susijusių reakcijų dažnumas sumažėjo.

Klinikinių tyrimų, vartojant vienkartinės ir kartotinės infliksimabo dozes (nuo 1 iki 20 mg/kg) duomenimis, antikūnų prieš infliksimabą buvo aptikta 14 % pacientų, gydytų bet kuriais imunosupresantais, ir 24 % pacientų, negydytų imunosupresantais. 8 % pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu ir gydytų pagal rekomenduojamą kartotinių dozių schemą su metotreksatu, atsirado antikūnų prieš infliksimabą. Psoriazininiu artritu sergantiems pacientams, gydytiems 5 mg/kg infliksimabo doze kartu su metotreksatu arba be jo, minėtų antikūnų atsirado iš viso 15 % pacientų (antikūnų atsirado 4 % pacientų, gydytų metotreksatu, ir 26 % pacientų, nuo gydymo pradžios negydytų metotreksatu). Krono liga sirgusiems pacientams, kuriems buvo paskirtas palaikomasis gydymas, antikūnų prieš infliksimabą susidarė iš viso 3,3 % pacientų, kurie vartojo imunosupresantus, ir 13,3 % pacientų, kurie imunosupresantų nevartojo. Antikūnų atsiradimo dažnis buvo 2-3 kartus didesnis pacientams, kurie gydyti epizodiškai. Dėl metodinių trūkumų neigiamas analizės rezultatas neužtikrino, kad nėra antikūnų prieš infliksimabą. Kai kurie pacientai, kurių antikūnų prieš infliksimabą titras buvo didelis, ne taip efektyviai reagavo į gydymą. Apie 28 % psoriaze sergančių ir infliksimabu kaip palaikomojo gydymu, be kartu skiriamų imunomoduliatorių, gydytų pacientų, atsirado antikūnų prieš infliksimabą (žr. 4.4 skyrių „Sisteminės reakcijos į injekciją / reakcijos injekcijos vietoje / padidėjęs jautrumas“).

Kadangi imunogeniškumo analizė yra būdinga konkrečiam tyrimui, šiame skyriuje nurodyto antikūnų prieš infliksimabą paplitimo palyginimas su kituose tyrimuose nustatytu antikūnų paplitimu gali klaidinti.

Poodinė farmacinė forma

Reumatoidiniu artritu sergančių pacientų palaikomojo gydymo grupėje antikūnų prieš infliksimabą paplitimas po poodinio infliksimabo vartojimo pasirodė esąs ne didesnis nei intraveninio infliksimabo atveju ir antikūnai prieš infliksimabą neturėjo reikšmingo poveikio veiksmingumui (įvertintam pagal ligos aktyvumo įvertį 28 sąnariuose [DAS28] ir Amerikos reumatologijos kolegijos 20-ąjį kriterijų [ARK20]) bei saugumo profiliui.

Krono liga ir opiniu kolitu sergančių pacientų palaikomojo gydymo grupėje antikūnų prieš infliksimabą paplitimas po poodinio infliksimabo vartojimo pasirodė esąs ne didesnis nei intraveninio infliksimabo atveju, o antikūnai prieš infliksimabą neturėjo reikšmingo poveikio veiksmingumui

(įvertintam pagal klinikinį atsaką ir klinikinę remisiją pagal Krono liga sergančių pacientų CDAI įvertį arba opiniu kolitu sergančių pacientų dalinį Mayo įvertį) bei saugumo profiliui.

Infekcijos

Pacientams, gydomiems infliksimabu, buvo stebėta tuberkuliozės, bakterinių infekcinių ligų, įskaitant sepsį ir pneumoniją, invazinių grybelių, virusų ir kitokių oportunistinių infekcijų sukeltų ligų. Kai kurios šių infekcijų baigėsi mirtimi; oportunistinės infekcijos, apie kurias pranešama dažniausiai, o jų sukeliamas mirtingumas > 5 %, yra pneumocistozė, kandidozė, listeriozė ir aspergiliozė (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu infliksimabu gydytų pacientų grupėje 36 % buvo gydyti dėl infekcijos, o placebo grupėje - 25 % tiriamųjų.

Reumatoidinio artrito klinikinių tyrimu metu sunkių infekcijų, įskaitant pneumoniją, pasireiškė dažniau tarp infliksimabu ir metotreksatu gydomų pacientų, lyginant su vien tik metotreksatu gydomais pacientais, ypač gydytiems 6 mg/kg ar didesnėmis dozėmis (žr. 4.4 skyrių).

Po vaisto registracijos gautų spontanių pranešimų duomenimis, infekcijos yra dažniausia sunki nepageidaujama reakcija. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Beveik 50 % mirčių susijusios su infekcijomis. Yra pranešimų apie tuberkuliozę, kartais pasibaigusią mirtimi, įskaitant miliarinę tuberkuliozę ir ne plaučių tuberkuliozės atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Klinikiniuose tyrimuose su infliksimabu, kurių metu buvo gydyta 5 780 pacientų ir kurie apėmė 5 494 suminius pacientų gyvenimo metus, pasitaikė 5 limfomos ir 26 limfomoms nepriklausančių piktybinių ligų atvejai, lyginant su limfomos atvejų nebuvimu ir 1 limfomoms nepriklausančių piktybinių ligų atveju 1 600 pacientų placebo grupėje per 941 suminius pacientų gyvenimo metus.

Po infliksimabo klinikinių tyrimų buvo ilgalaikis, trukęs iki 5-erių metų, preparato saugumo stebėjimas, apėmęs 6 234 suminius pacientų gyvenimo metus (3 210 pacientų), kurio metu nustatyti 5 limfomos ir 38 limfomoms nepriklausančių piktybinių navikų atvejai.

Be to, piktybinių navikų, įskaitant limfomą, atvejai taip pat buvo pastebėti vaistui jau esant rinkoje (žr. 4.4 skyrių).

Žvalgomajame klinikiniame tyrime, į kurį buvo įtraukti vidutinio sunkumo ar sunkia LOPL sergantys pacientai, teberūkantys ar anksčiau rūkę asmenys, 157 suaugę pacientai buvo gydomi infliksimabo dozėmis, panašiomis į tas, kurios vartojamos reumatoidiniam artritui ar Krono ligai gydyti. Devyniems iš šių pacientų atsirado piktybinių navikų, įskaitant 1 limfomą. Stebėjimo trukmės mediana buvo 0,8 metų (naujų atvejų dažnumas 5,7 % [95 % PI 2,65 % – 10,6 %]). Buvo pranešta apie vieną piktybinį naviką tarp 77 kontrolinės grupės pacientų (stebėjimo trukmės mediana buvo iki 0,8 metų; naujų atvejų dažnumas 1,3 % [95 % CI 0,03 %–7,0 %]). Didžioji dauguma piktybinių navikų buvo plaučių ar galvos ir kaklo piktybiniai navikai.

Populiacija paremtas retrospektyvinis kohortų tyrimas nustatė, kad gimdos kaklelio vėžio dažnis yra didesnis reumatoidiniu arritu sergančioms ir infliksimabu gydomoms moterims, lyginant su biologiniais vaistinais preparatais negydomomis pacientėmis ar bendrąja populiacija, įskaitant vyresnes nei 60 metų amžiaus moteris (žr. 4.4 skyrių).

Po vaistinio preparato patekimo į rinką taip pat buvo nustatyta hepatospleninės T-ląstelių limfomos atvejų infliksimabu gydytiems pacientams, kurių didžioji dalis sirgo Krono liga ar opiniu kolitu, o dauguma jų buvo paaugliai arba jauni suaugę vyrai (žr. 4.4 skyrių).

Širdies nepakankamumas

Atliekant II fazės klinikinius tyrimus, kuriais buvo siekiama įvertinti infliksimabo vartojimą esant SŠN, pastebėtas didesnis infliksimabu gydytų pacientų mirštamumas nuo pasunkėjusio širdies nepakankamumo, ypač tų, kurie buvo gydyti didesne – 10 mg/kg – doze (t. y. dvigubai didesne nei didžiausia patvirtinta dozė). Šiame tyrime 150 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas NYHA III-IV laipsnio SŠN (kairiojo skilvelio išmetimo frakcija $\leq 35\%$), gavo 3 infliksimabo infuzijas po 5 mg/kg, 10 mg/kg arba placebo 6 savaičių laikotarpiu. Iki 38 savaitės mirė 9 iš 101 paciento, gydyto infliksimabu (du – 5 mg/kg ir septyni – 10 mg/kg), o grupėje, gydytoje placebo, mirė 1 iš 49 pacientų.

Po vaisto registracijos gauta pranešimų, kad infliksimabą vartojantiems pacientams sustiprėjo širdies nepakankamumas, nepakankamumą skatinantys veiksniai buvo aiškūs arba ne. Taip pat po vaisto registracijos buvo pranešta apie naujai atsiradusio širdies nepakankamumo atvejus, įskaitant širdies nepakankamumą pacientams, kurie anksčiau nesirgo širdies ir kraujagyslių sistemos liga. Kai kurie šių pacientų buvo jaunesni nei 50 metų amžiaus.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų reiškiniai

Klinikinių tyrimų metu infliksimabą vartojantiems pacientams buvo stebėtas nedidelis ar vidutinis ALT ir AST padidėjimas, kuris neperėjo į sunkų kepenų pažeidimą. Stebėtas ALT padidėjimas ≥ 5 kartus už aukščiausią normos ribą (ANR) (2 lentelė). Aminotransferazių padidėjimas (dažniau ALT nei AST) buvo stebėtas dažniau tiems pacientams, kurie naudojo infliksimabą, nei kontrolinei grupei; abiem atvejais, kai infliksimabas buvo vartojamas monoterapijai bei derinyje su kitais imuninę sistemą slopinančiais medikamentais. Daugeliu atvejų aminotransferazių padidėjimas buvo laikinas; tačiau nedidelei grupei pacientų padidėjimas truko ilgiau. Apskritai pacientams ALT ir AST padidėjimas buvo asimptominis, jis sumažėdavo ar išnykdavo tęsiant ar nutraukus gydymą infliksimabu ar modifikavus gretutinį gydymą. Vaistinių preparatų pateikus į rinką, infliksimabą vartojantiems pacientams buvo stebėta gelta ir hepatitas, kartais turintis autoimuninio hepatito požymių (žr. 4.4 skyrių).

2 lentelė

Intraveninio infliksimabo klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų su padidėjusiu ALT aktyvumu proporcijos

Indikacija	Pacientų skaičius ³		Stebėjimo trukmės mediana (sav.) ⁴		$\geq 3 \times \text{ANR}$		$\geq 5 \times \text{ANR}$	
	Placebas	Infliksimabas	Placebas	Infliksimabas	Placebas	Infliksimabas	Placebas	Infliksimabas
Reumatoidinis artritas ¹	375	1087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Krono liga ²	324	1034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Opinis kolitas	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Ankilozinis spondilitas	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Psoriazinis artritas	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Paprastoji psoriazė	281	1 175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

1 Placebo grupės pacientai vartojo metotreksato, o infliksimabo grupės pacientai - infliksimabo ir metotreksato.

2 Placebo grupės pacientai dviejuose III fazės Krono ligos tyrimuose, ACCENT I ir ACCENT II, tyrimo pradžioje vartojo pradinę 5 mg/kg infliksimabo dozę ir palaikomosios fazės metu placebo. Pacientai, kurie palaikomosios fazės metu buvo atsitiktinai atrinkti į placebo grupę ir vėliau perėjo į infliksimabo, ALT analizėje skaičiuojami kaip buvę infliksimabo grupėje. IIIb fazės klinikinio tyrimo (SONIC) su Krono liga sergančiais pacientais metu placebo grupės pacientai kaip veiklų kontrolinį vaistinių preparatų vartojo azatiopino 2,5 mg/kg per parą dozę kartu su infliksimabą atitinkančio placebo infuzija.

3 Pacientų, kuriems buvo tirtas ALT, skaičius.

4 Skaičiuotas tik gydytų pacientų stebėjimo trukmės mediana.

Antinukleariniai antikūnai (ANA) ar antikūnai prieš dvigrandę DNR (anti-dgDNR)

Klinikinių tyrimų metu maždaug pusei infliksimabu gydytų pacientų, kuriems prieš gydymą ANA nebuvo, šių antikūnų atsirado, lyginant su maždaug viena penktąja placebo grupės pacientų. Anti-dgDNR antikūnų buvo naujai aptikta maždaug 17 % infliksimabu gydytų pacientų ir 0 % placebo gydytų pacientų. Paskutinišios analizės metu anti-dgDNR antikūnų išliko 57 % pacientų, kuriems šių antikūnų buvo atsiradę gydant infliksimabu. Tačiau pranešimai apie vilkligės ir į vilkligę panašius sindromus išlieka nedažni (žr. 4.4 skyrių).

Kitos ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu gydant infliksimabo ir metotreksato deriniu sunkios infekcijos pasireiškė dažniau 65 metų ir vyresniems pacientams (11,3 %), lyginant su jaunesniais kaip 65 metų pacientais (4,6 %). Gydant vien tik metotreksatu, 65 metų ir vyresnių pacientų grupėje sunkių infekcijų dažnis buvo 5,2 %, o jaunesnių nei 65 metų – 2,7 % (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vienkartinės, ne didesnės kaip 20 mg/kg, intraveninės infliksimabo dozės nesukėlė toksinio poveikio, o vartojant kartotines Remsima poodinės farmacinės formos iki 240 mg dozes nebuvo jokio toksinio poveikio. Nėra specialaus gydymo nuo Remsima perdozavimo. Jeigu būtų perdozuota, pacientas turi būti gydomas pagal simptomus ir pagal poreikį pasitelkiant pagalbines priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF_α) inhibitoriai, ATC kodas – L04AB02

Remsima yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu>.

Veikimo mechanizmas

Infliksimabas – tai chimeriniai žmogaus ir pelės monokloniniai antikūnai, kurie labai specifiskai jungiasi prie tirpių ir transmembraninių TNF_α formų, bet nesijungia prie limfotoksino α (TNF_β).

Farmakodinaminis poveikis

Infliksimabas slopina funkcinių TNF_α aktyvumą daugelyje biologinių tyrimų *in vitro*. Infliksimabas sustabdė transgeninių pelių poliartrito, atsirandančio dėl konstitucinės žmogaus TNF_α raiškos, vystymąsi, o vartojamas po to, kai ligos simptomai prasidėjo, jis padėjo užgydyti sąnarių erozijas. *In vivo* infliksimabas greitai sudaro stabilius kompleksus su žmogaus TNF_α. Dėl šio proceso TNF_α praranda biologinį aktyvumą.

Padidėjusios TNF α koncentracijos rastos pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, sąnariuose ir yra susijusios su padidėjusiu ligos aktyvumu. Infliksimabu gydant reumatoidinį artritą sumažėja tiek uždegimo ląstelių infiltracija į uždegimo vietas sąnaryje, tiek molekulių, nuo kurių priklauso ląstelių sulipimas, chemoatrakcija bei audinių irimas, raiška. Po gydymo infliksimabu sumažėja kraujo serumo interleukino 6 (IL-6) bei C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija, o reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems sumažėjęs hemoglobino kiekis, hemoglobino koncentracija padidėja, lyginant su pradiniu lygiu. Toliau periferinio kraujo limfocitų kiekis ir jų proliferacinis atsakas į *in vitro* mitogeninę stimuliaciją pastebimai nemažėja, lyginant su negydytų pacientų ląstelėmis. Psoriaze sergantiems pacientams gydymas infliksimabu sumažino epidermio uždegimą ir normalizavo keratinocitų diferenciaciją psoriazės židiniuose. Sergantiems psoriaziniu artritu po trumpalaikio gydymo infliksimabo preparatu sinovijoje ir psoriazės pažeistoje odoje sumažėjo T-ląstelių ir kraujagyslių skaičius.

Histologinis storosios žarnos biopsinės medžiagos tyrimas, lyginant bandinius, paimtus prieš infliksimabo vartojimą ir 4 savaitės po to, parodė, kad žymiai sumažėjo aptinkamo TNF α . Infliksimabu gydant Krono liga sergančius pacientus taip pat gerokai sumažėjo kraujo serume esančio uždegimo žymens – C-reaktyviojo baltymo (CRB), kuris dažnai būna padidėjęs. Infliksimabu gydytų pacientų periferinio kraujo bendrasis leukocitų skaičius pakito labai nežymiai, o limfocitų, monocitų ir neutrofilų rodikliai normalėjo. Infliksimabu gydytų pacientų periferinio kraujo vienbranduolių ląstelių (PKVL) proliferacinis atsakas į stimulus nesusilpnėjo, lyginant su negydytais pacientais, o citokinų, kuriuos gamino sužadintos PKVL, kiekis po gydymo infliksimabu iš esmės nepakito. Vienbranduolių *lamina propria* ląstelių, gautų atlikus žarnų gleivinės biopsiją, analizė parodė, kad gydant infliksimabu sumažėjo ląstelių, galinčių ekspresuoti TNF α ir γ -interferoną. Papildomi histologiniai tyrimai įrodė, kad gydant infliksimabu sumažėja uždegimo ląstelių infiltracija į pažeistas žarnos vietas ir uždegimo žymenų šiose vietose. Gydymų infliksimabu pacientų žarnos gleivinės gijimas patvirtintas endoskopiniais tyrimais.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Suaugusieji, sergantys reumatoidiniu artritu

Intraveninė farmacinė forma

Intraveninės infliksimabo farmacinės formos veiksmingumas buvo įvertintas dviejų daugiacentrių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų pagrindinių klinikinių tyrimų metu – ATTRACT ir ASPIRE tyrimuose. Abejuose tyrimuose tuo pat metu buvo leidžiama vartoti nuolatines folio rūgšties druskų dozes, geriamuosius kortikosteroidus (≤ 10 mg per parą) ir (arba) nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo ligos požymių ir simptomų sumažėjimas vertinant pagal ARK kriterijus (ARK20 ATTRACT tyrime, orientacinis žymuo ARK-N ASPIRE tyrime), struktūrinių sąnarių pažeidimų prevencija ir fizinės funkcijos pagerėjimas. Buvo laikoma, kad sumažėjo ligos požymių ir simptomų, jei bent 20 % (ARK20) sumažėjo skausmingų ir ištinusių sąnarių skaičius ir pagerėjo būklė pagal 3 iš šių 5 kriterijų: (1) vertintojo bendrą įvertinimą, (2) paciento bendrą įvertinimą, (3) funkcionalumo/neįgalumo matavimą, (4) vizualinę skausmo analogų skalę ir (5) eritrocitų nusėdimo greitį arba C reaktyvųjį baltymą. ARK-N naudojami tie patys kriterijai kaip ARK20, apskaičiuojami pagal ištinusių sąnarių skaičiaus, skausmingų sąnarių skaičiaus pagerėjimo mažiausius procentus ir likusių 5 ARK atsako komponentų medianą. Tiek rankų, tiek kojų sąnarių struktūros pakitimai (erozijos, sąnario ertmės susiaurėjimas) buvo vertinami pagal bendrą balų pokytį nuo pradinio lygio *Van der Heijde* modifikuotoje *Sharp* skalėje (0-440). Sveikatos įvertinimo klausimynas (SĪK; skalė – nuo 0 iki 3) buvo naudojamas siekiant įvertinti vidutinį pacientų fizinės funkcijos pokytį nuo pradinio lygio per laiko vienetą.

ATTRACT tyrimas vertino atsaką 30, 54 ir 102 savaitę tyrimo, atliktame placebo kontrolėje su 428 pacientais, sergančiais aktyviu reumatoidiniu artritu, nežiūrint gydymo metotreksatu. Apie 50 % pacientų buvo priskirti III funkciniai klasei. Pacientai gavo placebo, 3 mg/kg ar 10 mg/kg

infliksimumo 0, 2 ir 6 savaitę ir vėliau kas 4 ar 8 savaites. Visi pacientai gavo stabilias metotreksato dozes (mediana 15 mg per savaitę) 6 mėnesius iki patenkant į tyrimą ir toliau viso tyrimo metu.

54 savaitės rezultatai (ARK20, bendri balai, *Van der Heijde* – modifikuota *Sharp* skalė ir SĮK) parodyti 3 lentelėje. Stipresnis klinikinis atsakas (ARK50 ir ARK70) buvo pastebėtas visose infliksimumu gydytose grupėse 30 ir 54 savaitę, lyginant su vien metotreksatu gydyta grupe.

Struktūrinių sąnarių pakitimų (erozijos, sąnario erkmės susiaurėjimas) progresavimas sulėtėjo 54 savaitę visose infliksimumu gydytose grupėse (3 lentelė).

Poveikis, pastebėtas 54 savaitę, išliko iki 102 savaitės. Kadangi gydymas buvo nutrauktas daugeliui pacientų, negalima nustatyti poveikio skirtumo tarp grupių, gydytų infliksimumu ir vien tik metotreksatu.

3 lentelė
Poveikis ARK20, struktūriniams sąnarių pakitimams bei fizinei funkcijai 54 savaitę, ATTRACT tyrimas

	Kontrolė ^a	Infliksimumas ^b				Iš viso infliksimumo ^b
		3 mg/kg kas 8 sav.	3 mg/kg kas 4 sav.	10 mg/kg kas 8 sav.	10 mg/kg kas 4 sav.	
Pacientai su ARK20 atsaku/ištirti pacientai (%)	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Bendri balai ^d (<i>Van der Heijde</i> – modifikuota <i>Sharp</i> skalė)						
Pokytis nuo pradinio lygio (mediana ± SN ^c)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Mediana (interkvartilinis intervalas)	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)
Pacientai, kuriems nepastebėta pablogėjimo/ ištirti pacientai (%) ^c	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
SĮK pokyčiai nuo pradinio lygio per laiko vienetą ^e (vertinti pacientai)	87	86	85	87	81	339
Vidurkis ± SN	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 kontrolė – visi pacientai sirgo aktyviu reumatoidiniu artritu, nors prieš dalyvaudami klinikiniam tyrimui 6 mėnesius gavo stabilias metotreksato dozes. Tyrimo metu jie ir toliau gavo stabilias dozes. Kartu buvo leidžiama nuolat vartoti stabilias geriamųjų kortikosteroidų dozes (≤ 10 mg per parą) ir (arba) NVNU bei papildomai folio rūgšties druskos;

b visos infliksimumo dozės skiriamos kartu su metotreksatu ir folio rūgšties druska, kai kuriems – kortikosteroidai ir/ar NVNU;

c p < 0,001 kiekvienoje infliksimumu gydytoje grupėje, lyginant su kontrole;

d didesnės reikšmės rodo didesnę sąnarių pažeidimą;

e SĮK – sveikatos įvertinimo klausimynas; didesnės reikšmės rodo mažesnę neįgalumą.

ASPIRE tyrimo metu buvo nustatytas 1 004 anksčiau metotreksatu negydytų pacientų, sergančių ankstyvu (ligos trukmė ≤ 3 metai, mediana – 0,6 metų) aktyviu reumatoidiniu artritu (sąnarių patinimo ir skausmo reikšmių mediana atitinkamai 19 ir 31), atsakas per 54 savaites. Visi pacientai gavo metotreksato (per 8 savaites optimaliai parinkto iki 20 mg per savaitę) ir arba placebo, arba 3 mg/kg ar 6 mg/kg infliksimumo 0, 2, ir 6 savaitę bei paskui kas 8 savaites. 4 lentelėje parodyti 54 savaitės rezultatai.

Po 54 gydymo savaičių abiejų metotreksato kartu su infliksimumu dozių rezultatai sąlygojo statistiškai reikšmingai didesnę požymių bei simptomų pagerėjimą lyginant su vienu metotreksatu, skaičiuojant pagal pacientų, pasiekusių ARK 20, 50 ir 70 atsakus, santykinę dalį.

ASPIRE tyrimo metu daugiau nei 90 % pacientų buvo atlikti du vertinamieji rentgenologiniai tyrimai. Lyginant su gavusių vien tik metotreksatą pacientų grupe, infliksimabą kartu su metotreksatu gavusiųjų grupėje 30 ir 54 savaitę buvo stebimas struktūrinių pažeidimų progresavimo sumažėjimas.

4 lentelė
Poveikis ARKn, struktūriniams sąnarių pakitimams ir fizinei funkcijai 54 savaitę, ASPIRE tyrimas

	Placebas su metotreksatu	Infliksimabas su metotreksatu		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinuoti
Atsitiktinai atrinktų asmenų skaičius	282	359	363	722
ARK procentinis pagerėjimas				
Mediana ± SN ^a	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Bendro <i>van der Heijde</i> modifikuoto <i>Sharp</i> balo pokytis nuo pradinio lygio ^b				
Mediana ± SN ^a	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediana	0,43	0,00	0,00	0,00
SJK pokyčių mediana nuo pradinio lygio per laikotarpį nuo 30 iki 54 savaitės ^c				
Vidurkis ± SN ^d	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a p < 0,001, kiekvienai infliksimabu gydytai grupei, lyginant su kontrole;

b didesnės reikšmės rodo sunkesnę sąnarių pažeidimą;

c SJK – sveikatos įvertinimo klausimynas; didesnės reikšmės atspindi mažesnę negalią;

d p = 0,030 ir < 0,001 3 mg/kg ir 6 mg/kg gydymo grupėms imtinai, lyginant su placebo ir metotreksato deriniu.

Duomenys apie dozės titravimą sergantiems reumatoidiniu artritu gauti ATTRACT, ASPIRE ir START klinikinių tyrimų metu. START yra atsitiktinių imčių, daugiacentris, dvigubai koduotas, 3 tyrimo krypčių, paralelinių grupių vaisto saugumo tyrimas. Vienoje tyrimo kryptyje (2 grupė, n = 329) pacientams, kuriems gydomasis poveikis nepakankamas, buvo leista titruoti, t.y. padidinti po 1,5 mg/kg nuo 3 iki 9 mg/kg, dozę. Daugumai pacientų (67 %) dozės titruoti nereikėjo. 80 % pacientų, kuriems dozė buvo titruojama, buvo pasiektas gydomasis poveikis, iš jų daugumai (64 %) užteko vieno, 1,5 mg/kg, dozės padidinimo.

Poodinė farmacinė forma

Poodinio infliksimabo veiksmingumas reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams buvo įvertintas per randomizuotą lygiagrečių grupių pagrindinį I / III fazės tyrimą, sudarytą iš dviejų dalių: 1 dalis skirta optimaliai poodinio infliksimabo dozei nustatyti, o 2 dalis skirta poodinio gydymo infliksimabu ir intraveninio gydymo infliksimabu lygiaverčiam veiksmingumui įrodyti pagal dvigubo kodavimo metodiką.

Šio tyrimo 2 dalyje, iš 357 pacientų, kurie buvo įtraukti 0 ir 2 savaitėmis suvartoti dvi Remsima 3 mg/kg dozes į veną, 167 pacientai buvo randomizuoti 6 savaitę ir kas 2 savaites iki 54 savaitės vartoti 120 mg Remsima po oda, o 176 pacientai – 6, 14 ir 22 savaitėmis vartoti 3 mg/kg Remsima į vieną, o po to nuo 30 savaitės iki 54 savaitės pakeisti gydymą į Remsima 120 mg poodinės injekcijos vartojimą kas 2 savaites. Kartu buvo vartojamas ir metotreksatas.

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo gydymo skirtumas pagal DAS28 (CRB) pokytį nuo pradinio įvertinimo 22 savaitę. Numatomas gydymo skirtumas buvo 0,27, o atitinkama dvipusio 95 % pasiklivimo intervalo (PI) apatinė riba – 0,02 (95 % PI: 0,02, 0,52), kuri buvo didesnė už iš anksto nustatytą lygiavertiškumo ribą –0,6, rodančią, kad Remsima poodinė farmacinė forma nėra blogesnė už Remsima intraveninę farmacinę formą.

Kitų veiksmingumo vertinamųjų baigčių analizė parodė, kad Remsima poodinės farmacinės formos veiksmingumo profilis, palyginti su Remsima intravenine farmacine forma RA pacientams buvo

apskritai panašus, remiantis ligos aktyvumu, matuojamu pagal DAS28 (CRB ir ENG) ir ACR atsaku iki 54 savaitės. DAS28 (CRB) ir DAS28 (ENG) vidutiniai įverčiai palaipsniui mažėjo kiekvienu laiko momentu nuo pradinio įvertinimo iki 54 savaitės abiejose gydymo grupėse (žr. atitinkamai 5 ir 6 lenteles).

5 lentelė
Vidutinės (SN) faktinės DAS28 (CRB ir ENG) vertės

Vizitas	DAS28 (CRB)		DAS28 (ENG)	
	Remsima IV 3 mg/kg ^b (N = 174)	Remsima PO 120 mg (N = 165)	Remsima IV 3 mg/kg ^b (N = 174)	Remsima PO 120 mg (N = 165)
Pradinis įvertinimas	5,9 (0,8)	6,0 (0,8)	6,6 (0,8)	6,7 (0,8)
6 savaitė	4,1 (1,2)	4,0 (1,2)	4,8 (1,3)	4,6 (1,2)
22 savaitė	3,5 (1,2) ^a	3,3 (1,1) ^a	4,1 (1,3)	4,0 (1,1)
54 savaitė	2,9 (1,2) ^b	2,8 (1,1)	3,4 (1,3) ^b	3,4 (1,2)

a DAS28 (CRB) vidutinio pokyčio nuo pradinio įvertinimo skirtumo dvipusis 95 % PI 22 savaitę buvo gerokai didesnis už iš anksto nustatytą lygiavertiškumo ribą $-0,6$

b 30 savaitę Remsima IV buvo pakeistas į Remsima PO

6 lentelė
Dalis pacientų, patyrusių klinikinį atsaką pagal ACR kriterijus

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

a 30 savaitę buvo Remsima IV buvo pakeistas į Remsima PO

Nėra atlikta klinikinių tyrimų su reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais, kuriems 120 mg Remsima leidžiama po oda neskiriant intraveninių infliksimabo įsotinamųjų dozių. Tačiau populiacijos farmakokinetikos ir farmakodinamikos modeliavimas ir imitavimas prognozavo panašią infliksimabo ekspoziciją (AUC per 8 savaites) ir veiksmingumą (DAS28 ir ACR20 atsakas) nuo 6 savaitės ir toliau, gydant reumatoidiniu artritu sergančius pacientus 120 mg Remsima be intraveninių infliksimabo įsotinamųjų dozių, lyginant su 3 mg/kg Remsima, leidžiamu į veną 0, 2 ir 6 savaitę, o vėliau – kas 8 savaites.

Suaugusieji, sergantys Krono liga

Intraveninė farmacinė forma

Vidutinio sunkumo ar sunkios aktyvios Krono ligos indukcinis gydymas

Gydymo vienkartinė infliksimabo intraveninės farmacinės formos doze veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas placebo kontroliuojamu veiksmingumo priklausomybės nuo dozės tyrimu, ištyrus 108 pacientus, sergančius aktyvia Krono liga (Krono ligos aktyvumo indeksas KLAI $\geq 220 \leq 400$). Iš šių 108 pacientų 27 buvo gydyti rekomenduojama 5 mg/kg infliksimabo doze. Visiems šiems pacientams anksčiau skirtais įprastais gydymo būdais nebuvo pasiekta reikiamo efekto. Kartu su tiriamuoju vaistu pacientams buvo leista tęsti gydymą stabiliomis įprastų vaistų dozėmis ir 92 % pacientų tęsė šį gydymą.

Pagrindinė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo santykinė dalis pacientų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas, apibrėžiamas kaip 4 savaitę KLAI sumažėjimas ≥ 70 taškų lyginant su pradiniu lygiu, nepadidinus vaistinių preparatų vartojimo bei neatlikus chirurginės operacijos dėl Krono ligos. Pacientai, kuriems buvo pasiektas efektas 4 savaitę, buvo stebimi iki 12 savaitės. Antrinės šio tyrimo

vertinamosios baigtys buvo 4 savaitę klinikinę remisiją pasiekusių santykinė dalis (KLAI < 150) bei klinikinis atsakas laiko atžvilgiu.

4-ąją savaitę paskyrus vienkartinę dozę 22 iš 27 (81 %) infliksimabu gydytų pacientų, vartojusių 5 mg/kg dozę, buvo pasiektas klinikinis atsakas palyginus su 4 iš 25 (16 %) pacientų, kuriems skirta placebo ($p < 0,001$). Tą pačią 4-ąją savaitę 13 iš 27 (48 %) infliksimabu gydytų pacientų buvo pasiekta klinikinė remisija (KLAI < 150), lyginant su 1 iš 25 (4 %) pacientų, kuriems skirta placebo. Atsakas pastebėtas per 2 savaites, o maksimalus atsakas pasiektas 4 savaitę. Paskutini kartą stebint pacientus 12 savaitę, 13 iš 27 (48 %) infliksimabu gydytų pacientų efektas dar tęsėsi.

Suaugusiųjų vidutinio sunkumo ar sunkios aktyvios Krono ligos palaikomasis gydymas

Pakartotinių intraveninio infliksimabo infuzijų veiksmingumas buvo tirtas vienerių metų klinikinio tyrimo (ACCENT I) metu.

Iš viso 573 vidutine ar sunkia aktyvios Krono ligos (KLAI $\geq 220 \leq 400$) forma sergantiems pacientams nulinę savaitę buvo skirta vienkartinė 5 mg/kg infuzija. 178 iš 580 atrinktų pacientų (30,7 %) sirgo sunkia ligos forma (KLAI balas > 300 ir kartu vartojo kortikosteroidų ir (arba) imunosupresantų) ir atitiko populiaciją, nurodytą indikacijoje (žr. 4.1 skyrių). 2-ąją savaitę, įvertinus klinikinį atsaką, visi pacientai buvo atsitiktiniu būdu paskirti į vieną iš 3 gydymo grupių: placebo palaikomojo gydymo grupę, 5 mg/kg palaikomojo gydymo grupę ir 10 mg/kg palaikomojo gydymo grupę. Visoms 3 grupėms kartotinės infuzijos buvo atliekamos 2-ąją, 6-ąją ir paskui kas 8 savaites.

335 (58 %) iš 573 atsitiktiniu būdu suskirstytų pacientų klinikinis atsakas pasiektas 2-ąją gydymo savaitę. Šie pacientai buvo priskirti pacientų, kuriems 2-ąją savaitę pasireiškė atsakas, grupei ir įtraukti į pirminę analizę (žr. 7 lentelę). Iš pacientų, kuriems 2-ąją savaitę atsakas nepasireiškė, 32 % (26 iš 81) placebo grupėje ir 42 % (68 iš 163) infliksimabo grupėje klinikinį atsaką pasiekė 6-ąją gydymo savaitę. Vėliau pacientų, kuriems pasireiškė vėlyvas atsakas, skaičiaus skirtumo tarp grupių nebuvo.

Pagrindinės gretutinės vertinamosios baigtys buvo 30-ąją savaitę klinikinę remisiją (KLAI < 150) pasiekusių pacientų santykinė dalis ir laikas iki atsako praradimo per 54 savaites. Po 6-osios savaitės leista palaipsniui mažinti kortikosteroidų vartojimą.

7 lentelė

Poveikis atsako atsiradimui ir remisijos trukmei, ACCENT I duomenys (pacientai, kuriems 2-ąją savaitę pasireiškė atsakas)

	ACCENT I (pacientai, kuriems 2-ąją savaitę pasireiškė atsakas)		
	Palaikomasis gydymas placebo (n = 110)	Pacientų %	
		Palaikomasis gydymas infliksimabu 5 mg/kg (n = 113) (p reikšmė)	Palaikomasis gydymas infliksimabu 10 mg/kg (n = 112) (p reikšmė)
Laiko iki atsako praradimo mediana, vertinta iki 54-osios savaitės	19 savaičių	38 savaitės (0,002)	>54 savaitės (<0,001)
30-oji savaitė			
Klinikinis atsakas ^{P^{ap}}	27,3	51,3 (<0,001)	59,1 (<0,001)
Klinikinė remisija	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (<0,001)
Remisija, nutraukus steroidų vartojimą	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
54-oji savaitė			
Klinikinis atsakas ^{P^{ap}}	15,5	38,1 (<0,001)	47,7 (<0,001)
Klinikinė remisija	13,6	28,3	38,4

	ACCENT I (pacientai, kuriems 2-ąją savaitę pasireiškė atsakas)		
	Pacientų %		
	Palaikomasis gydymas placebo (n = 110)	Palaikomasis gydymas infliksimabu 5 mg/kg (n = 113) (p reikšmė)	Palaikomasis gydymas infliksimabu 10 mg/kg (n = 112) (p reikšmė)
Ilgalaikė remisija be steroidų vartojimo ^P	5,7 (3 iš 53)	17,9 (10 iš 56) (0,075)	28,6 (16 iš 56) (0,002)

a esant KLAI ≥ 25 % ir ≥ 70 balų sumažėjimui.

b 30-ąją ir 54-ąją savaitę KLAI < 150 ir pacientai, prieš pradėdami tyrimą vartoję kortikosteroidų, turi būti neįtraukti į kortikosteroidų vartojimo sumažėjimo tyrimą.

Nuo 14-osios savaitės pacientams, kuriems atsakas į gydymą buvo, bet vėliau klinikinis poveikis išnyko, leista pereiti į grupę, kurioje skiriama 5 mg/kg daugiau infliksimabo nei grupėje, į kurią buvo atsitiktiniu būdu atrinkti pradžioje. Aštuoniasdešimt devyniems procentams (50 iš 56) pacientų, praradusių klinikinį atsaką po 14-osios savaitės taikant palaikomąjį gydymą 5 mg/kg infliksimabo, paskyrus 10 mg/kg infliksimabo atsakas į gydymą atsinaujino.

30-ąją ir 54-ąją savaitę, lyginant palaikomojo gydymo infliksimabu grupes su palaikomojo gydymo placebo grupe, nustatytas gyvenimo kokybės matų pagerėjimas, su liga siejamų hospitalizacijų ir kortikosteroidų vartojimo sumažėjimas.

Infliksimabas vienas arba kartu su azatioprinu buvo įvertintas atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, palyginamojo su veikliu vaistiniu preparatu klinikinio tyrimo (SONIC) metu su 508 suaugusiais pacientais, sirgusiais (ligos trukmės mediana – 2,3 metų) vidutinio sunkumo arba sunkia Krono liga (KLAI ≥ 220 ir ≤ 450), kuriems nebuvo taikyta biologinė terapija ir imunosupresantai. Prieš pradėdami tyrimą 27,4 % pacientų vartojo sisteminius kortikosteroidus, 14,2 % pacientų vartojo budezonidą, o 54,3 % pacientų vartojo 5-ASA preparatus. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirta arba monoterapija azatioprinu, arba monoterapija infliksimabu, arba gydymas infliksimabo ir azatioprino deriniu. Infliksimabas 5 mg/kg dozėmis buvo skiriamas 0, 2, 6-ąją savaitėmis ir po to kas 8 savaites. azatioprinas buvo skiriamas 2,5 mg/kg per parą dozėmis.

Tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo klinikinė remisija be kortikosteroidų vartojimo 26-ąją savaitę. Klinikinė remisija be kortikosteroidų vartojimo buvo nustatoma tiems pacientams, kurie pasiekė klinikinę remisiją (KLAI < 150) ir mažiausiai 3 savaites neįtraukti į geriamųjų sisteminių kortikosteroidų (prednizono ar jo atitiktens) arba budezonido didesnes kaip 6 mg per parą dozėmis. Tyrimo rezultatai pateikti 8 lentelėje. Pacientų, kuriems 26-ąją savaitę vyko gleivinės gijimas, dalis vartojusiųjų infliksimabo ir azatioprino derinį grupėje (43,9 %; $p < 0,001$) ir infliksimabo monoterapijos grupėse (30,1 %; $p = 0,023$) buvo reikšmingai didesnė, lyginant su AZA monoterapijos grupe (16,5 %).

8 lentelė
Pacientų, kurie 26-ąją savaitę buvo pasiekę klinikinę remisiją be kortikosteroidų vartojimo, procentinė dalis (tyrimas SONIC)

	Monoterapija azatioprinu	Monoterapija infliksimabu	Gydymas infliksimabo ir azatioprino deriniu
26-oji savaitė			
Visi atsitiktinių imčių pacientai	30,0 % (51 iš 170)	44,4 % (75 iš 169) ($p = 0,006$)*	56,8 % (96 iš 169) ($p < 0,001$)*

* p vertės pateiktos kiekvieną infliksimabo gydymo grupę lyginant su monoterapija azatioprinu.

Klinikinės remisijos be kortikosteroidų vartojimo pasiekimo tendencijos buvo panašios ir 50-ąją savaitę. Be to, gydytiems infliksimabu buvo stebėta pagerėjusi gyvenimo kokybė, matuojant *IBDQ* metodu.

Aktyvios Krono ligos, kai susidaro fistulių, indukcinis gydymas

Infliksimabo vartojimo veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamu tyrimu, kuriame dalyvavo 94 pacientai su fistulėmis, atsiradusiomis dėl Krono ligos ne vėliau kaip prieš 3 mėnesius. Trisdešimt vienas iš šių pacientų buvo gydytas infliksimabo intraveninės farmacinės formos 5 mg/kg doze. Apie 93 % šių pacientų anksčiau buvo gydyti antibiotikais ar imunosupresiniais vaistais.

Kartu su tiriamuoju vaistu pacientams buvo leista tęsti gydymą stabiliomis įprastų vaistų dozėmis, ir 83 % pacientų bent vienas iš gydymų buvo tęsiamas. Pacientams buvo skirtos trys placebo arba infliksimabo dozės 0, 2-ą ir 6-tą savaitę. Pacientai stebėti iki 26 savaičių. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo santykinė dalis pacientų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas, apibrėžtas kaip fistulių, drenuojančių švelniai paspaudus, skaičiaus sumažėjimas ≥ 50 % lyginant su pradiniu skaičiumi, nustatytas bent dviejų apsilankymų iš eilės (su 4 savaičių pertrauka) metu, nepadidinus vaistinių preparatų vartojimo bei neatlikus chirurginės operacijos Krono ligai gydyti.

68 % (21 iš 31) 5 mg/kg infliksimabo dozėmis gydytų pacientų pasiektas klinikinis atsakas, lyginant su 26 % (8 iš 31) pacientų, kuriems skirta placebo ($p = 0,002$). Laiko iki poveikio pradžios mediana infliksimabu gydytų pacientų grupėje buvo 2 savaitės. Vidutinė pasiekto atsako trukmė – 12 savaičių. Be to, visos fistulės užsidarė 55 % infliksimabu gydytų pacientų, lyginant su 13 % pacientų, kuriems skirta placebo ($p = 0,001$).

Aktyvios Krono ligos, kai susidaro fistulių, palaikomasis gydymas

Kartotinių infliksimabo infuzijų veiksmingumas buvo tirtas pacientams, sergantiems Krono liga, kai susidaro fistulių, vienerių metų trukmės klinikiniam tyrimo (ACCENT II). Iš viso 306 pacientai gavo 3 intraveninio infliksimabo dozes po 5 mg/kg 0, 2 ir 6 savaitėmis. Iki šio tyrimo 87 % pacientų turėjo perianalinių fistulių, 14 % – abdominalinių ir 9 % – rektovaginalinių. KLA mediana buvo 180. 14-ąją gydymo savaitę, įvertinus klinikinį atsaką, 282 pacientai buvo atsitiktiniu būdu paskirti vartoti placebo arba 5 mg/kg infliksimabą kas 8 savaites, iki 46 savaitės imtinai.

Tiriant pacientus, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas (195 iš 282), buvo analizuojamas laikas nuo atsitiktinio paskyrimo į grupę iki atsako praradimo (žr. 9 lentelę). Po 6-osios savaitės leista palaipsniui mažinti kortikosteroidų vartojimą.

9 lentelė

Poveikis atsako rodikliams, ACCENT II duomenys (pacientai, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas)

	ACCENT II (pacientai, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas)		
	Palaikomasis gydymas placebo (n = 99)	Palaikomasis gydymas infliksimabu (5 mg/kg) (n = 96)	p-reikšmė
Laiko iki atsako praradimo mediana vertinta iki 54-osios savaitės imtinai	14 savaičių	> 40 savaičių	< 0,001
54-oji savaitė			
Poveikis fistulėms (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Visiškas fistulių išnykimas (%) ^b	19,4	36,3	0,009

a ≥ 50 % drenuojančių fistulių sumažėjimas, lyginant su buvusių pradžioje, per ≥ 4 savaičių laikotarpį.

b Visiškas drenuojančių fistulių nebuvimas.

Nuo 22-osios savaitės pacientai, kuriems atsakas į gydymą buvo, bet vėliau išnyko, galėjo būti pervedami aktyvaus atnaujinto gydymo taikymui, kas 8 savaites paskiriant 5 mg/kg daugiau

infliksimumo nei buvo atsitiktiniu būdu paskirta tyrimo pradžioje. 57 % (12 iš 22) pacientų, dėl poveikio fistulėms praradimo po 22-osios savaitės perėjusių iš 5 mg/kg infliksimumo grupės, atsakė į atnaujintą gydymą 10 mg/kg infliksimumu kas 8 savaites.

Vertinant santykį tarp pacientų, gydytų placebo ir infliksimumu, kuriems iki 54-osios savaitės nustatytas ilgalaikis visų fistulių užsidarymas ir tokie simptomai, kaip proktalgija, abscesas ir šlapimo takų infekcija arba naujai atsiradusių fistulių atsiradimas gydymo metu, žymaus skirtumo tarp šių grupių nepastebėta.

Taikant palaikomąjį gydymą infliksimumu kas 8 savaites reikšmingai sumažėjo su liga siejamų hospitalizacijų ir chirurginių intervencijų, lyginant su placebo grupe. Dar daugiau – buvo stebėtas sumažėjęs kortikosteroidų vartojimas ir pagerėjusi gyvenimo kokybė.

Poodinė farmacinė forma

Poodinio infliksimumo veiksmingumas aktyvia Krono liga ir aktyviu opiniu kolitu sergantiems pacientams buvo įvertintas atvirojo gydymo, atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių I fazės tyrime, kurį sudarė dvi dalys: 1 dalis, skirta poodinio infliksimumo optimaliai dozei nustatyti, ir 2 dalis, skirta poodinio infliksimumo ne prastesnio poveikio pagal FK parametrus intraveniniam infliksimumui įrodyti.

Šio tyrimo 1 dalyje buvo įtraukti 45 pacientai, sergantys aktyvia Krono liga, vartoti dvi 5 mg/kg Remsima dozes į veną 0 ir 2 savaitėmis, o po to 44 pacientai buvo randomizuoti į keturias kohortas vartoti 5 mg/kg Remsimą į veną (n = 13) 6 savaitę ir kas 8 savaites iki 54 savaitės, 120 mg Remsima po oda (n = 11), 180 mg Remsima po oda (n = 12) arba 240 mg Remsima po oda (n = 8) 6 savaitę ir kas 2 savaites iki 54 savaitės.

Šio tyrimo 2 dalyje iš 136 pacientų (57 pacientų, sergančių aktyvia Krono liga, ir 79 pacientų, sergančių aktyviu opiniu kolitu), kurie buvo įtraukti vartoti dvi 5 mg/kg Remsima dozes į veną 0 bei 2 savaitėmis, 66 pacientai (28 pacientai, sergantys aktyvia Krono liga, ir 38 pacientai, sergantys aktyviu opiniu kolitu) buvo randomizuoti vartoti 120 / 240 mg Remsima po oda 6 savaitę ir kas 2 savaites iki 54 savaitės, o 65 pacientai (25 pacientai, sergantys aktyvia Krono liga, ir 40 pacientų, sergančių aktyviu opiniu kolitu) buvo randomizuoti vartoti 5 mg/kg Remsimą į veną 6, 14 ir 22 savaitėmis, o paskui 30 savaitę perėjo prie 120 / 240 mg Remsima poodinės farmacinės formos kartą per 2 savaites iki 54 savaitės. 120 / 240 mg Remsima poodinės farmacinės formos dozė buvo nustatyta pagal paciento kūno masę 6 savaitę tiems, kurie vartojo Remsima po oda, ir 30 savaitę tiems, kurie perėjo prie Remsima poodinės farmacinės formos (< 80 kg pacientams – 120 mg Remsima po oda; ≥ 80 kg pacientams – 240 mg Remsima).

Aktyvia Krono liga sergančių pacientų aprašomieji veiksmingumo rezultatai po Remsima 120 mg poodinės farmacinės formos vartojimo buvo iš esmės panašūs į Remsima 5 mg/kg intraveninės farmacinės formos rezultatus pagal klinikinį atsaką (CDAI-70 atsaką, apibrėžiamą kaip CDAI sumažėjimas ≥ 70 balų, ir CDAI-100 atsaką, apibrėžiamą kaip ≥ 100 balų nuo pradinio įvertinimo rodiklio), klinikinę remisiją (apibrėžiamą kaip absoliutusias CDAI įvertis < 150 balų) ir endoskopinius įvertinimus (endoskopinį atsaką apibrėžiant kaip bendrojo supaprastintojo Krono ligos endoskopinio aktyvumo įverčio (SES-CD) sumažėjimas ≥ 50 % nuo pradinio įvertinimo vertės, o endoskopinę remisiją apibrėžiant kaip absoliutųjį SES-CD įvertį ≤ 2 balai).

Suaugusieji, sergantys opiniu kolitu

Intraveninė farmacinė forma

Intraveninio infliksimumo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas dviejuose (ACT 1 ir ACT 2) atsitiktinių imčių, dvigubai akluose, placebo kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu opiniu kolitu (Mayo balų nuo 6 iki 12; endoskopijos balų ≥ 2) ir nepakankamai reagavę į įprastinę terapiją [geriamuosius kortikosteroidus, aminosalicilatus ir (arba) imunomoduliuojančius (6-merkaptopuriną, azatiopriną)].

Buvo leista kartu vartoti vienodas geriamųjų aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (arba) imunomoduliatorių dozes. Tyrimuose atsitiktiniu būdu buvo parenkami pacientai, kurie gaudavo placebo, 5 mg/kg infliksimabo arba 10 mg/kg infliksimabo 0, 2, 6, 14 ir 22 savaitę, ACT 1 tyrime taip pat 30, 38 ir 46 savaitę. Kortikosteroidų dozę buvo leidžiama mažinti po 8 savaitės.

10 lentelė
Poveikis klinikiniam atsakui, klinikinei remisijai ir gleivinės gijimui 8 ir 30 savaitę.
Jungtiniai ACT 1 ir ACT 2 duomenys

	Placebas	Infliksimabo		Jungtinė
		5 mg/kg	10 mg/kg	
Atsitiktinai atrinktų asmenų skaičius	244	242	242	484
Asmenų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas arba ilgalaikis klinikinis atsakas, procentas				
Klinikinis atsakas 8 savaitę ^a	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Klinikinis atsakas 30 savaitę ^a	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Ilgalaikis atsakas (klinikinis atsakas ir 8, ir 30 savaitę) ^a	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
Asmenų, kuriems nustatyta klinikinė remisija arba ilgalaikė remisija, procentas				
Klinikinė remisija 8 savaitę ^a	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Klinikinė remisija 30 savaitę ^a	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Ilgalaikė remisija (remisija ir 8, ir 30 savaitę) ^a	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
Asmenų, kuriems nustatytas gleivinės gijimas, procentas				
Gleivinės gijimas 8 savaitę ^a	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Gleivinės gijimas 30 savaitę ^a	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

a $p < 0,001$, kiekvienai infliksimabu gydytai grupei, lyginant su placebo grupe.

Infliksimabo veiksmingumas 54 savaites buvo ištirtas ACT 1 tyrimo metu.

54 savaitę jungtinėje gydymo infliksimabu grupėje 44,9 % pacientų nustatytas klinikinis atsakas, o placebo grupėje – 19,8 % ($p < 0,001$). 54 savaitę klinikinė remisija ir gleivinės gijimas nustatytas didesnei daliai pacientų jungtinėje gydymo infliksimabu grupėje, nei placebo (atitinkamai 34,6 %, lyginant su 16,5 % ($p < 0,001$) ir 46,1 %, lyginant su 18,2 % ($p < 0,001$)). 54 savaitę pacientų dalis, kuriems nustatytas ilgalaikis atsakas ir ilgalaikė remisija, jungtinėje gydymo infliksimabu grupėje buvo didesnė nei placebo (atitinkamai 37,9 %, lyginant su 14,0 % ($p < 0,001$) ir 20,2 %, lyginant su 6,6 % ($p < 0,001$)).

Didesnė dalis pacientų jungtinėje gydymo infliksimabu grupėje galėjo nutraukti kortikosteroidų vartojimą, išsaugant klinikinę remisiją, nei placebo grupėje: 30 savaitę (22,3 %, palyginti su 7,2 %; $p < 0,001$; bendri ACT 1 ir ACT 2 duomenys) ir 54 savaitę (21,0 %, palyginti su 8,9 %; $p = 0,022$; ACT 1 duomenys).

Išanalizavus nuo tyrimų pradžios iki 54-osios savaitės gautus bendrus ACT 1 ir ACT 2 tyrimų bei jų tęstinių tyrimų duomenis, nustatyta, kad infliksimabu gydomiems pacientams sumažėjo hospitalizacijos ir chirurginių procedūrų dėl opinio kolito dažnis. Tiriamųjų, gydytų 5 mg/kg ir 10 mg/kg infliksimabo dozėmis, grupėse hospitalizacijos dėl opinio kolito skaičius buvo reikšmingai mažesnis negu placebo grupėje (vidutinis hospitalizacijos atvejų skaičius per 100 suminių tiriamųjų metų buvo atitinkamai 21 ir 19, palyginti su 40 placebo grupėje; $p = 0,019$ ir $p = 0,007$). 5 mg/kg ar 10 mg/kg infliksimabo dozėmis gydytų pacientų grupėse chirurginių procedūrų dėl opinio kolito skaičius taip pat buvo mažesnis nei placebo grupėje (vidutinis chirurginių procedūrų atvejų skaičius per 100 suminių tiriamųjų metų buvo atitinkamai 22 ir 19, palyginti su 34; $p = 0,145$ ir $p = 0,022$).

Bendri duomenys apie pacientų, kuriems bet kada 54 savaitę laikotarpiu po pirmosios tiriamojo preparato infuzijos buvo atlikta kolektomija, santykinę dalį gauti tyrimų ACT 1 ir ACT 2 bei jų tęstinių tyrimų metu. Tiriamiesiems, gydytiems 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo doze (28 iš 242 arba 11,6 %; statistiškai nereikšminga) arba 10 mg/kg kūno svorio infliksimabo doze

(18 iš 242 arba 7,4 %; $p = 0,011$), kolektomijos dažnis buvo mažesnis negu vartojusiems placebo (36 iš 244 arba 14,8 %).

Mažesnis kolektomijos dažnis buvo nustatytas ir kitu atsitiktinių imčių dvigubai aklu tyrimu (C0168Y06), kuriame dalyvavo hospitalizuoti vidutinio sunkumo arba sunkiu opiniu kolitu sergantys pacientai ($n = 45$), kurie nereagavo į kortikosteroidus, leistus į veną, ir kuriems dėl to buvo padidėjusi kolektomijos rizika. Pacientams, kuriems buvo infuzuota viena 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozė, 3 mėnesių laikotarpiu po infuzijos kolektomijos dažnis buvo reikšmingai mažesnis negu pacientams, kuriems buvo infuzuota placebo (29,2 %, palyginti su 66,7 %; $p = 0,017$).

ACT 1 ir ACT 2 tyrimų metu infliksimabas pagerino gyvenimo kokybę ir tai patvirtina statistiškai reikšmingas abiejų specifinių ligos įvertinimų – IBDQ ir apklausos bendra 36 punktų trumpąja forma SF-36 – duomenų pagerėjimas.

Poodinė farmacinė forma

Poodinio infliksimabo veiksmingumas aktyviu opiniu kolitu sergantiems pacientams buvo įvertintas atvirojo gydymo, atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių I fazės tyrimo 2 dalyje. Išsamiau apie tyrimą žr. 5.1 skyriuje apie Krono ligą ir poodinę farmacinę formą.

Aktyviu opiniu kolitu sergančių pacientų aprašomieji veiksmingumo rezultatai po Remsima 120 mg poodinės farmacinės formos vartojimo buvo iš esmės panašūs į Remsima 5 mg/kg intraveninės farmacinės formos rezultatus pagal klinikinį atsaką (apibrėžiamą kaip bendrojo Mayo įverčio sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo bent 3 balais ir bent 30 % arba dalinio Mayo įverčio sumažėjimas bent 2 balais, kartu su kraujavimo iš tiesiosios žarnos dalinio įverčio sumažėjimu nuo pradinio įvertinimo bent 1 balu arba absoliučiuoju kraujavimo iš tiesiosios žarnos daliniu įverčiu 0 arba 1), klinikinę remisiją (apibrėžiamą kaip bendrasis Mayo įvertis ≤ 2 balai ir jokiam atskiram daliniam įverčiui neviršijant 1 balo, arba dalinis Mayo įvertis ≤ 1 balas) ir gleivinės išgijimą (apibrėžiamą kaip absoliutusis endoskopinis įvertis 0 arba 1 pagal Mayo vertinimo sistemą).

Suaugusieji, sergantys ankiloziniu spondilitu

Intraveninė farmacinė forma

Infliksimabo intraveninės farmacinės formos veiksmingumas ir saugumas vertinti dviejų daugiacentrių dvigubai aklų metodu atliktų placebo kontroliuotų tyrimų, kuriuose dalyvavo aktyviu ankiloziniu spondilitu (*Bath* ankilozinio spondilito aktyvumo indekso (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* [BASDAI]) įvertinimas ≥ 4 ir nugaros skausmo įvertinimas ≥ 4 , kai skalė nuo 1 iki 10) sirgę pacientai, metu.

Pirmojo tyrimo (P01522) (3 mėnesius trukusios pirmosios šio tyrimo fazės metu taikytas dvigubai aklas metodas) metu 70 pacientų 0, 2 ir 6 savaitę vartojo 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozę arba placebo (kiekvienoje grupėje buvo 35 pacientai). 12-ąją savaitę placebo vartoję pacientai pradėjo vartoti 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozę kas 6 savaites iki 54 savaitės. Po pirmųjų tyrimo metų tyrimas buvo pratęstas: 53 pacientai toliau vartojo preparatą iki 102-osios savaitės (tyrimo pratęsimo metu aklas metodas nebebuvo taikomas).

Antrojo klinikinio tyrimo (ASSERT) metu 279 pacientai atsitiktinai atrinkus 0, 2 ir 6 savaitę bei kas 6 savaites iki 24-osios savaitės vartojo arba placebo (1 grupė, $n = 78$), arba 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozę (2 grupė, $n = 201$). Po to visi pacientai toliau vartojo infliksimabo (kas 6 savaites iki 96 savaitės). 1 grupės pacientai vartojo 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozę. 2 grupės pacientai, kurių BASDAI įvertinimas buvo ≥ 3 dviejų apsilankymų iš eilės metu, nuo 36 savaitės vartojo 7,5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozę kas 6 savaites iki 96-osios savaitės.

ASSERT tyrimo metu požymių ir simptomų pagerėjimas anksčiausiai pastebėtas 2-ąją savaitę. 24-ąją savaitę į gydymą reagavo (vertinant pagal ASAS 20) 15 iš 78 (19 %) placebo vartojusių pacientų ir 123 iš 201 (61 %) 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozę vartojusio paciento

($p < 0,001$). 95 antrosios grupės pacientai toliau kas 6 savaites vartojo 5 mg/kg kūno svorio dozę. 102-ąją savaitę infliksimabu toliau buvo gydoma 80 pacientų, 71 (89 %) iš jų į gydymą reagavo (vertinant pagal ASAS 20).

P01522 tyrimo metu požymių ir simptomų pagerėjimas anksčiausiai pastebėtas taip pat 2-ąją savaitę. 12-ąją savaitę į gydymą reagavo (vertinant pagal BASDAI 50) 3 iš 35 (9 %) placebo vartojusių pacientų ir 20 iš 35 (57 %) 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozę vartojusių pacientų ($p < 0,01$). 53 pacientai toliau kas 6 savaites vartojo 5 mg/kg kūno svorio dozę. 102-ąją savaitę infliksimabu toliau buvo gydomi 49 pacientai, 30 (61 %) iš jų į gydymą reagavo (vertinant pagal BASDAI 50).

Abiejų tyrimų metu reikšmingai pagerėjo fizinės funkcija ir gyvenimo kokybė, matuojant pagal BASFI klausimyną, bei SF-36 klausimyno fizinės būklės dalies vertinimas.

Suaugusieji, sergantys psoriaziniu artritu

Intraveninė farmacinė forma

Infliksimabo intraveninės farmacinės formos vartojimo veiksmingumas ir saugumas gydant aktyviu psoriaziniu artritu sergančius pacientus buvo tirtas atliekant du dvigubai aklaus, placebo kontroliuojamus, daugiacentrius tyrimus.

Pirmojo klinikinio tyrimo (IMPACT) metu buvo tiriamas infliksimabo vartojimo veiksmingumas ir saugumas 104 pacientams, sergantiems aktyviu, daugelį sąnarių pažeidžiančiu psoriaziniu artritu. Per 16 savaitių dvigubai koduoto gydymo laikotarpį pacientai (po 52 pacientus kiekvienoje grupėje) gaudavo arba 5 mg/kg infliksimabo, arba placebo 0, 2, 6, ir 14 savaitę. Pradedant 16 savaitę, placebo gavę pacientai pradėti gydyti infliksimabu, ir visi pacientai toliau gaudavo po 5 mg/kg infliksimabo kas 8 savaites iki 46 savaitės. Po pirmų tyrimo metų 78 pacientams pratęstė dalyvavimą tyrime, kuris buvo atviras ir tęsėsi iki 98 savaitių.

Antrojo klinikinio tyrimo (IMPACT 2) metu buvo tiriamas infliksimabo vartojimo veiksmingumas ir saugumas 200 pacientų, sergančių aktyviu psoriaziniu artritu (≥ 5 patinusių sąnarių ir ≥ 5 skaudamų sąnarių). Keturiasdešimt šešioms procentams pacientų tęstas gydymas pastoviomis metotreksato dozėmis (≤ 25 mg per savaitę). 24 savaitių dvigubai koduotos fazės metu 0, 2, 6, 14 ir 22 savaitę pacientams (100 pacientų kiekvienoje grupėje) skirta 5 mg/kg infliksimabo arba placebo. 16 savaitę 47 placebo gavę pacientai, kuriems pagerėjimas palyginti su būkle prieš gydymą stebėtas < 10 % (vertinant abu kriterijus: sąnarių patinimą ir skausmingumą), buvo perkelti į indukcijos infliksimabu grupę („ankstyvas išėjimas“). 24 tyrimo savaitę visi placebo gydyti pacientai pervesti į indukcijos infliksimabu grupę. Visiems pacientams gydymas tęstas 46 savaites.

Pagrindinių veiksmingumo kriterijų tyrimo rezultatai IMPACT ir IMPACT 2 pateikti 11 lentelėje.

11 lentelė
Poveikis ARK ir PPSI kriterijams IMPACT ir IMPACT 2 tyrimuose

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebas (16 savaitė)	Infliksimabas (16 savaitė)	Infliksimabas (98 savaitė)	Placebas (24 savaitė)	Infliksimabas (24 savaitė)	Infliksimabas (54 savaitė)
Atsitiktinai atrinkti pacientai	52	52	N/D ^a	100	100	100
ARK atsakas (% pacientų)						
N	52	52	78	100	100	100
ARK 20 atsakas *	5 (10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
ARK 50 atsakas *	0 (0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41 (41 %)	33 (33 %)
ARK 70 atsakas *	0 (0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebas (16 savaitė)	Infliksimas (16 savaitė)	Infliksimas (98 savaitė)	Placebas (24 savaitė)	Infliksimas (24 savaitė)	Infliksimas (54 savaitė)
PPSI atsakas (% pacientų) ^b						
N				87	83	82
PPSI 75 atsakas *				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

* Gydyti atrinktos populiacijos (angl. *Intent-to-Treat*, ITT) analizė, į kurią tiriamieji, kurių duomenų trūko, buvo įtraukti kaip nepatyrę atsako į gydymą.

a 98 savaitės IMPACT tyrimo duomenis įtraukti bendrai iš placebo pervesti ir infliksimabu gydyti pacientai, kurie tęsė tyrimą atviru būdu.

b IMPACT tyrime remtasi pacientais, kuriems gydymo pradžioje buvo PPSI > 2,5, o IMPACT 2 tyrime pacientais, kuriems gydymo pradžioje psoriazės pakenktas odos plotas sudarė >3 % KPP.

** IMPACT tyrime PPSI 75 atsakas neįtrauktas dėl mažo tiriamųjų skaičiaus N; IMPACT 2 tyrimo 24 savaitę infliksimabo poveikis skyrėsi nuo placebo: $p < 0,001$.

IMPACT ir IMPACT 2 tyrimų metu klinikinis atsakas buvo anksčiausiai pastebėtas 2 savaitę ir išliko atitinkamai iki 98 savaitės ir 54 savaitės. Veiksmingumas nustatytas infliksimabą vartojant kartu su metotreksatu arba be jo. Infliksimabu gydytų pacientų grupėje buvo stebėtas psoriazinio artrito periferinio aktyvumo požymių sumažėjimas (tokių kaip patinusių sąnarių skaičius, skausmingų/jautrių sąnarių skaičius, daktilitas ir entezopatija).

IMPACT 2 metu įvertinti rentgenografiniai pokyčiai. Tyrimo pradžioje, 24-ąją ir 54-ąją savaitę visiems pacientams atliktos plaštakų ir pėdų rentgenogramos. Lyginant su placebo, gydymas infliksimabu sumažino periferinių sąnarių pažeidimo progresavimą, pagal 24-osios savaitės pagrindinės vertinamosios baigties kriterijų įvertinus bendro modifikuoto vdH-S balo pokytį nuo pradinio (vidurkis \pm SN reikšmė placebo grupėje $0,82 \pm 2,62$, o infliksimabo grupėje $-0,70 \pm 2,53$, kai $p < 0,001$). Infliksimabo grupėje vidutinis bendro modifikuoto vdH-S balo pokytis ir 54-ąją savaitę liko mažesnis už 0.

Infliksimabu gydytiems pacientams buvo stebėtas reikšmingas fizinės funkcijos rodiklių pagerėjimas vertinant pagal ARK. IMPACT 2 tyrimo metu taip pat buvo nustatytas reikšmingas su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas, tiriant bendros tyrimų skalės SF-36 fizinius ir psichinius komponentus.

Suaugusieji, sergantys psoriaze

Intraveninė farmacinė forma

Infliksimabo intraveninės farmacinės formos veiksmingumas buvo tiriamas dviejuose daugiacentriuose, atsitiktinių imčių, dvigubai akluose tyrimuose: SPIRIT ir EXPRESS. Abiejuose tyrimuose pacientai turėjo paprastąją psoriazę (kūno paviršiaus plotas [KPP] ≥ 10 % ir psoriazės ploto ir sunkumo indekso [PPSI] rezultatas ≥ 12 %). Abiejų tyrimų pagrindinė vertinamoji baigtis buvo procentinė pacientų, kurie nuo pradinio lygio iki 10 savaitės pasiekė ≥ 75 % PPSI pagerėjimą, dalis.

SPIRIT tyrime buvo tiriamas infliksimabo indukcinio gydymo veiksmingumas 249 pacientams, sergantiems paprastąja psoriaze, kurie anksčiau gavo PUVA ar sisteminį gydymą. Pacientai gavo arba 3, arba 5 mg/kg infliksimabo ar placebo infuzijas 0, 2 ir 6 savaitę. Pacientai su GVĮ rezultatu ≥ 3 turėjo teisę gauti to paties gydymo infuziją ir 26 savaitę.

SPIRIT tyrime 10 savaitę PPSI 75 pasiekusių pacientų dalis buvo: 71,7 % 3 mg/kg infliksimabo grupėje, 87,9 % 5 mg/kg infliksimabo grupėje ir 5,9 % placebo grupėje ($p < 0,001$). 26 savaitę, t.y. praėjus dvidešimčiai savaitių po paskutinės indukcinės dozės, 30 % pacientų 5 mg/kg ir 13,8 % pacientų 3 mg/kg grupėje tebeturėjo PPSI 75 atsaką. Tarp 6 ir 26 savaitės psoriazės simptomai palaipsniui atsinaujino, laiko iki ligos atkryčio mediana buvo > 20 savaitių. Nebuvo stebėta jokio atoveiksmio poveikio.

EXPRESS tyrime buvo tiriamas infliksimabo indukcinio ir palaikomojo gydymo veiksmingumas 378 pacientams, sergantiems paprastąja psoriaze. Pacientai gavo 5 mg/kg infliksimabo ar placebo infuzijas 0, 2 ir 6 savaitę, lydimas palaikomojo gydymo kas 8 savaites iki 22 savaitės placebo grupėje ir iki 46 savaitės infliksimabo grupėje. 24 savaitę placebo grupė buvo perversa gauti infliksimabo indukcinę terapiją (5 mg/kg), po kurios sekė palaikomasis gydymas infliksimabu (5 mg/kg). Nagų psoriazė buvo įvertinta naudojant nagų psoriazės sunkumo indeksą (NAPSI). Iki šio gydymo 71,4 % pacientų buvo gydyti PUVA, metotreksatu, ciklosporinu ar acitretinu, nors nebūtinai buvo nereaguojantys į šį gydymą. Pagrindiniai rezultatai yra pateikiami 12 lentelėje. Tarp infliksimabu gydytų asmenų ženklus PPSI 50 atsakas buvo akivaizdžiai matomas pirmojo vizito metu (2 savaitę), o PPSI 75 atsakas – antrojo vizito metu (6 savaitę). Veiksmingumas, lyginant su visa tyrimo populiacija, buvo panašus į pacientų, anksčiau sistemiskai gydytų, pogrupio.

12 lentelė
PASI atsako, GVĮ atsako ir pacientų, kuriems visų nagų pažeidimai išnyko, procento 10, 24 ir 50 savaitę apibendrinimas. EXPRESS tyrimas.

	Placebas → infliksimabas 5 mg/kg (24 savaitę)	Infliksimabas 5 mg/kg
10 savaitė		
N	77	301
≥ 90 % pagerėjimas	1 (1,3 %)	172 (57,1 %) ^a
≥ 75 % pagerėjimas	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) ^a
≥ 50 % pagerėjimas	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
Išnykusių (0) ar minimalių (1) GVĮ rezultatas	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) ^{ab}
Išnykusių (0), minimalių (1) ar silpnų (2) GVĮ rezultatas	14 (18,2 %)	275 (94,2 %) ^{ab}
24 savaitė		
N	77	276
≥ 90 % pagerėjimas	1 (1,3 %)	161 (58,3 %) ^a
≥ 75 % pagerėjimas	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) ^a
≥ 50 % pagerėjimas	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
Išnykusių (0) ar minimalių (1) GVĮ rezultatas	2 (2,6 %)	203 (73,6 %) ^a
Išnykusių (0), minimalių (1) ar silpnų (2) GVĮ rezultatas	15 (19,5 %)	246 (89,1 %) ^a
50 savaitė		
n	68	281
≥ 90 % pagerėjimas	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
≥ 75 % pagerėjimas	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
≥ 50 % pagerėjimas	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
Išnykusių (0) ar minimalių (1) GVĮ rezultatas	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
Išnykusių (0), minimalių (1) ar silpnų (2) GVĮ rezultatas	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
Visų nagų pažeidimai išnyko^c		
10 savaitė	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %)
24 savaitė	2/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %)
50 savaitė	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %)

a p < 0,001, kiekvienai infliksimabu gydytai grupei, lyginant su kontroline.

b n = 292.

c analizuoti tik tiriamieji, gydymo pradžioje sirgę nagų psoriaze (81,8 % tiriamųjų). Vidutinis nagų psoriazės sunkumo indekso (NAPSI) dydis gydymo pradžioje buvo 4,3 ir 4,6, atitinkamai, infliksimabo ir placebo grupėse.

Reikšmingas pagerėjimas, lyginant su gydymo pradžia, stebėtas įvertinus dermatologinį gyvenimo kokybės indeksą (DGKI) ($p < 0,001$) ir SF 36 skalės fizinius ir protinius komponentus ($p < 0,001$ kiekvieno komponento palyginimui).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra infliksimabo, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais rezultatus reumatoidinio artrito, jaunatvinio idiopatinio artrito, psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito, psoriazės ir Krono ligos indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija ir pasiskirstymas

Po vienkartinių 120 mg, 180 mg ir 240 mg poodinių infliksimabo injekcijų maksimali koncentracija kraujo serume (C_{maxB}) ir plotas po koncentracijos-laiko kreive (AUC) didėja daugmaž proporcingai dozei. Tariamasis pasiskirstymo tūris galutinės fazės metu (vidurkis – nuo 7,3 iki 8,8 litro) nepriklausė nuo suleistos dozės dydžio.

Po vienos 120 mg, 180 mg ir 240 mg poodinės infliksimabo dozės, skirtos sveikiems tiriamiesiems, vidutinės C_{max} vertės atitinkamai buvo 10,0 $\mu\text{g/ml}$, 15,1 $\mu\text{g/ml}$ ir 23,1 $\mu\text{g/ml}$, ir po visų dozių infliksimabą buvo galima aptikti serume bent 12 savaičių po jų skyrimo.

Poodinio infliksimabo biologinis prieinamumas, apskaičiuotas pagal populiacijos FK modelį, buvo 62 % (95 % PI: 60 %–64 %).

Po 120 mg infliksimabo dozės vartojimo po oda kas 2 savaites (nuo 6 savaitės, po 2 dozių intraveninio infliksimabo 0 ir 2 savaitėmis) aktyviu reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kurie kartu buvo gydomi MTX, medianinis (CV%) C_{trough} lygis 22 savaitę (esant pusiausvyrinei apykaitai) buvo 12,8 $\mu\text{g/ml}$ (80,1 %).

Po 120 mg infliksimabo dozės vartojimo po oda kas 2 savaites (nuo 6 savaitės, po 2 dozių intraveninio infliksimabo 0 ir 2 savaitėmis) aktyvia Krono liga ir aktyviu opiniu kolitu sergantiems pacientams, medianinis (CV%) C_{trough} lygis 22 savaitę (esant pusiausvyrinei apykaitai) buvo 20,1 $\mu\text{g/ml}$ (48,9 %).

Remiantis FK rezultatais iš klinikinių tyrimų su aktyviu reumatoidiniu artritu, aktyvia Krono liga ir aktyviu opiniu kolitu sergančiais tiriamaisiais bei populiacijos FK modeliavimu, pusiausvyrinės apykaitos C_{trough} lygis būtų didesnis suvartojus 120 mg infliksimabo poodinės farmacinės formos dozę, skiriamą kas 2 savaites, palyginti su infliksimabo 5 mg/kg intraveninės farmacinės formos doze, vartojama kas 8 savaites.

Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, kuriems buvo skiriamos poodinės įsotinosios dozės, prognozuojama AUC vertės mediana nuo 0 iki 6 savaitės buvo 17 400 $\mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$, maždaug 1,8 karto mažesnė už prognozuojamą AUC vertės medianą skiriant intravenines infliksimabo įsotinamąsias dozes (32 100 $\mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$). Tuo tarpu nuo 6 iki 14 savaitės prognozuojama abiejų dozavimo režimų, t.y. poodinio įsotinimo ir intraveninio įsotinimo, AUC vertės mediana buvo panaši (atitinkamai 19 600 ir 18 100 $\mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$).

Eliminacija

Infliksimabo išsiskyrimo iš organizmo keliai nenustatyti. Nepakitusio infliksimabo nerasta šlapime. Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, nepastebėta didesnių klirenso ar pasiskirstymo tūrio priklausomybės nuo amžiaus ar svorio skirtumų.

Tyrimuose su sveikais tiriamaisiais, po oda vartojamos Remsima 120 mg dozės vidutinis (\pm SN) tariamasis klirensas buvo $19,3 \pm 6,9$ ml/val.

RA pacientams po oda vartojamos Remsima 120 mg dozės vidutinis (\pm SN) tariamasis klirensas nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai buvo $18,8 \pm 8,3$ ml/val. Aktyvia Krono liga ir aktyviu opiniu kolytu sergantiems pacientams po oda vartojamos Remsima 120 mg dozės vidutinis (\pm SN) tariamasis klirensas nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai buvo $16,1 \pm 6,9$ ml/val.

Sveikiems tiriamiesiems skirtos 120 mg, 180 mg ir 240 mg poodinės infliksimabo dozės vidutinė galutinė pusėjimo trukmė buvo nuo 11,3 iki 13,7 dienos.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Po oda leidžiamo infliksimabo farmakokinetika senyviems pacientams netirta.

Vaikų populiacija

Remsima skirti po oda vaikams nerekomenduojama ir nėra duomenų apie Remsima vartojimą po odą vaikų populiacijoje.

Kepenų ir inkstų veiklos sutrikimas

Su kepenų ar inkstų liga sergančiais pacientais infliksimabo tyrimų nebuvo atlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Infliksimabas reaguoja kryžmiškai tik su žmogaus ir šimpanzių TNF α . Todėl nėra pakankamai duomenų, patvirtinančių ikiklinikinį saugumą. Toksinio poveikio pelių vystymuisi tyrimas, naudojant analogiškus antikūnus, kurie pasirinktinai slopina pelių TNF α funkcinį aktyvumą, neparodė vaisto toksinio poveikio motinai, embriotoksinio ar teratogeninio poveikio. Vaisingumo ir bendrosios dauginimosi funkcijos tyrimų duomenimis, vartojant tuos pačius analogiškus antikūnus, vaikingų pelių skaičius sumažėjo. Nežinia, ar taip atsitiko dėl poveikio patinams ir (arba) patelėms. 6 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimo duomenimis, vartojant tuos pačius antikūnus prieš pelių TNF α , kai kurių pelių patinų akies lęšiuko kapsulėje buvo rasta kristalinių nuosėdų. Siekiant iširti šių duomenų reikšmę žmonėms, jokių specifinių oftalmologinių pacientų tyrimų atlikta nebuvo.

Ilgalaikių tyrimų, siekiant įvertinti infliksimabo kancerogeninį poveikį, nebuvo atlikta. Ištyrus peles, kurioms stigo TNF α , nepastebėta navikų skaičiaus padidėjimo panaudojus žinomas navikus sukeliančias ir (arba) skatinančias medžiagas.

Remsima poodinė injekcija Naujosios Zelandijos baltiesiems triušiams buvo gerai toleruojama taikant tą pačią koncentraciją, kuri numatyta žmonėms.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Acto rūgštis
Natrio acetatas trihidratas
Sorbitolis
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti. Vaistinį preparatą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistinį preparatą galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje iki 28 dienų. Jeigu per 28 dienų laikotarpį vaistinis preparatas nesuvartojamas, jį reikia išmesti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Remsima 120 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Remsima 120 mg injekcinis tirpalas vienkartinio vartojimo užpildytame švirkšte (I tipo stiklas) su stūmoklio stabdikliu („FluroTec®“ padengtas elastomeras) ir adata su standžia adatos apsauga.

Pakuotėje:

- 1 užpildytas švirkštas (1 ml sterilaus tirpalo) su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais.
- 2 užpildyti švirkštai (1 ml sterilaus tirpalo) su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais.
- 4 užpildyti švirkštai (1 ml sterilaus tirpalo) su 4 alkoholiu suvilgytais tamponais.
- 6 užpildyti švirkštai (1 ml sterilaus tirpalo) su 6 alkoholiu suvilgytais tamponais.

Remsima 120 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte su automatine adatos apsauga

Remsima 120 mg injekcinis tirpalas vienkartinio vartojimo užpildytame švirkšte su automatine adatos apsauga. Švirkštas yra pagamintas iš I tipo stiklo su stūmoklio stabdikliu („FluroTec®“ padengtas elastomeras) ir adata su standžia adatos apsauga.

Pakuotėje:

- 1 užpildytas švirkštas su automatine adatos apsauga (1 ml sterilaus tirpalo) ir 2 alkoholiu suvilgytais tamponais.
- 2 užpildyti švirkštai su automatine adatos apsauga (1 ml sterilaus tirpalo) ir 2 alkoholiu suvilgytais tamponais.
- 4 užpildyti švirkštai su automatine adatos apsauga (1 ml sterilaus tirpalo) ir 4 alkoholiu suvilgytais tamponais.
- 6 užpildyti švirkštai su automatine adatos apsauga (1 ml sterilaus tirpalo) ir 6 alkoholiu suvilgytais tamponais.

Remsima 120 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Remsima 120 mg injekcinis tirpalas vienkartinio vartojimo užpildytame švirkštiklyje. Švirkštas švirkštiklyje yra pagamintas iš I tipo stiklo su stūmoklio stabdikliu („FluroTec®“ padengtas elastomeras) ir adata su standžia adatos apsauga.

Pakuotėje:

- 1 užpildytas švirkštiklis (1 ml sterilaus tirpalo) su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais.
- 2 užpildyti švirkštikliai (1 ml sterilaus tirpalo) su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais.
- 4 užpildyti švirkštikliai (1 ml sterilaus tirpalo) su 4 alkoholiu suvilgytais tamponais.
- 6 užpildyti švirkštikliai (1 ml sterilaus tirpalo) su 6 alkoholiu suvilgytais tamponais.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Remsima yra skaidrus arba opalescuojantis bespalvis arba šviesiai rudos spalvos tirpalas. Nevartokite tirpalo, jeigu jis yra drumstas, pakitusios spalvos arba jame matyti dalelių.

Po panaudojimo užpildytą švirkštą / užpildytą švirkštą su automatine adatos apsauga / užpildytą švirkštiklį įdėkite į pradūrimams atsparią dėžę ir išmeskite pagal vietos taisykles. Nenaudokite pakartotinai injekcijos įtaiso. Šį vaistinį preparatą visada laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. lapkričio 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

CELLTRION, Inc.
23, Academy-ro,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014,
Korėjos Respublika

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

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Vokietija

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

Kymos, SL
Ronda De Can Fatjó,
7B. 08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Ispanija

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Mokymų programą sudaro paciento priminimo kortelė, kurią turi gauti pacientai. Ši kortelė skirta priminti pacientui, kad reikia užsirašyti specifinių testų atlikimo datas ir jų rezultatus, taip pat padėti tęstinį gydymą šiuo vaistiniu preparatu vartojančiam pacientui keistis specialia informacija su pacientą gydančiais sveikatos priežiūros specialistais.

Paciento priminimo kortelėje turi būti toliau išvardyta svarbiausia informacija:

- priminimas pacientams, kad parodytų paciento priminimo kortelę visiems juos gydantiems sveikatos priežiūros specialistams, įskaitant teikiančius skubią medicinos pagalbą, ir informuoti sveikatos priežiūros specialistus, jog pacientas vartoja Remisima
- teiginys, kad reikia užsirašyti vaistinio preparato prekinį pavadinimą ir serijos numerį
- rekomendacija užsirašyti tuberkuliozės tyrimo tipą, atlikimo datą ir rezultatą
- teiginys, kad gydymas Remsima gali didinti sunkių infekcijų ar sepsio, oportunistinių infekcijų, tuberkuliozės pasireiškimo, hepatito B reaktyvavimosi, bei BCG infekcijos išplitimo kūdikiams, kurie intrauterininiu laikotarpiu buvo paveikti infliksimabu arba kurie juo veikiami žindant, pasireiškimo riziką, taip pat nurodymai, kada reikia kreiptis pagalbos į sveikatos priežiūros specialistą
- kontaktiniai vaistinio preparato paskyrusio gydytojo duomenys

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Remsima 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
infliksimabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 100 mg infliksimabo.
Ištirpinus viename ml yra 10 mg infliksimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, polisorbitas 80, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio fosfatas dihidratas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

1 flakonas
2 flakonai
3 flakonai
4 flakonai
5 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

Prieš vartojimą ištirpinkite ir praskieskite.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Laikant ne šaldytuve, tinka iki _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Vieną trumpesnę nei 6 mėnesiai laikotarpį gali būti laikomas kambario (25 °C ar žemesnėje) temperatūroje, bet ne ilgiau kaip iki gamintojo nurodyto tinkamumo laiko pabaigos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI (-IAI)

EU/1/13/853/001 1 flakonas
EU/1/13/853/002 2 flakonai
EU/1/13/853/003 3 flakonai
EU/1/13/853/004 4 flakonai
EU/1/13/853/005 5 flakonai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Remsima 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Remsima 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
influximabas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti į veną ištirpinus ir praskiedus

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO SU AUTOMATINE ADATOS APSAUGA IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Remsima 120 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
infliksimabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 1 ml vienos dozės užpildytame švirkšte yra 120 mg infliksimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: acto rūgštis, natrio acetatas trihidratas, sorbitolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo

4 FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais
1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga ir 2 alkoholiu suvilgytais tamponais
2 užpildyti švirkštai su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais
2 užpildyti švirkštai su adatos apsauga ir 2 alkoholiu suvilgytais tamponais
4 užpildyti švirkštai su 4 alkoholiu suvilgytais tamponais
4 užpildyti švirkštai su adatos apsauga ir 4 alkoholiu suvilgytais tamponais
6 užpildyti švirkštai su 6 alkoholiu suvilgytais tamponais
6 užpildyti švirkštai su adatos apsauga ir 6 alkoholiu suvilgytais tamponais

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Užpildytą švirkštą laikykite gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/853/006 1 užpildytas švirkštas
EU/1/13/853/009 1 užpildytas švirkštas su automatine adatos apsauga
EU/1/13/853/007 2 užpildyti švirkštai
EU/1/13/853/010 2 užpildyti švirkštai su automatine adatos apsauga
EU/1/13/853/008 4 užpildyti švirkštai
EU/1/13/853/011 4 užpildyti švirkštai su automatine adatos apsauga
EU/1/13/853/015 6 užpildyti švirkštai
EU/1/13/853/016 6 užpildyti švirkštai su automatine adatos apsauga

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Remsima 120 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO SU AUTOMATINE ADATOS APSAUGA ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Remsima 120 mg injekcija
infliksimumas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

120 mg

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Remsima 120 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
inflksimabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 1 ml vienos dozės užpildytame švirkštiklyje yra 120 mg inflksimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: acto rūgštis, natrio acetatas trihidratas, sorbitolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo

4 FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštiklis su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais
2 užpildyti švirkštikliai su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais
4 užpildyti švirkštikliai su 4 alkoholiu suvilgytais tamponais
6 užpildyti švirkštikliai su 6 alkoholiu suvilgytais tamponais

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Užpildytą švirkštinį laikykite gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/853/012 1 užpildytas švirkštiklis
EU/1/13/853/013 2 užpildyti švirkštikliai
EU/1/13/853/014 4 užpildyti švirkštikliai
EU/1/13/853/017 6 užpildyti švirkštikliai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Remsima 120 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Remsima 120 mg injekcija
influximabas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

120 mg

6. KITA

Remsima
infliksimabas

Paciento priminimo kortelė

Parodykite šią kortelę visiems Jus gydantiems gydytojams.

Šioje paciento priminimo kortelėje yra svarbi saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš pradėdami Jus gydyti ir gydymo Remsima metu.

Paciento vardas ir pavardė:
Gydytojo vardas ir pavardė:
Gydytojo telefono numeris:

Pradėdami naują kortelę, šią kortelę išlaikykite informacijai dar 4 mėnesius po paskutinės Remsima dozės.

Atidžiai perskaitykite Remsima pakuotės lapelį prieš pradėdami vartoti vaistą.

Gydymo Remsima pradžios data:

Šiuo metu skiriamas gydymas:

Svarbu, kad Jūs arba Jūsų gydytojas įrašytų vartojamo vaisto prekinį pavadinimą ir serijos numerį.

Prekinis pavadinimas:
Serijos numeris:

Paprašykite savo gydytojo įrašyti visus paskutinius tuberkuliozės (TB) tyrimus ir datą:

Tyrimas:	Tyrimas:
Data:	Data:
Rezultatas:	Rezultatas:

Kiekvieną kartą, eidami pas sveikatos priežiūros specialistą, būtinai pasiimkite visų kitų Jūsų vartojamų vaistų sąrašą.

Alergijų sąrašas:

Kitų vaistų sąrašas:

Infekcijos

Prieš gydymą Remsima

- Pasakykite savo gydytojui, jei Jums yra infekcija, net jei ji yra labai nedidelė.
- Labai svarbu pasakyti savo gydytojui, jei Jūs kada nors sirgote tuberkulioze (TB) arba turėjote artimų kontaktų su tuberkulioze sergančiais asmenimis. Gydytojas ištirs Jus, ar nesergate TB. Paprašykite savo gydytojo į kortelę įrašyti paskutinius TB tyrimus ir datas.
- Pasakykite gydytojui, jei sergate hepatitu B arba žinote ar įtariate, kad esate hepatito B infekcijos nešiotojas.

Gydymo Remsima metu

- Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums atsiranda kokios nors infekcijos požymių. Tai karščiavimas, nuovargis, (nepraeinantis) kosulys, dusulys, svorio netekimas, prakaitavimas naktį, viduriavimas, žaizdos, dantų sutrikimai, deginimo pojūtis šlapinantis ar į gripą panašūs simptomai.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir skiepijimai

- Jeigu Jūs vartojote Remsima, kai buvote nėščia arba jeigu žindote kūdikį, yra svarbu, kad apie tai pasakytumėte savo kūdikio gydytojui prieš skiepijant Jūsų kūdikį bet kokia vakcina. 12 mėnesių po gimimo arba žindymo laikotarpiu Jūsų kūdikio negalima skiepyti „gyvąja vakcina“, pavyzdžiui, BCG (nuo tuberkuliozės), nebent Jūsų kūdikio gydytojas rekomenduoja kitaip.

Laikykite šią kortelę su savimi 4 mėnesius po paskutinės Jums skirtos Remsima dozės, o nėštumo atveju - mažiausiai 12 mėnesių po gimdymo. Nepageidaujamas poveikis gali pasireikšti praėjus ilgam laikui po gydymo.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Remsima 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui infliksimabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums taip pat duos paciento priminimo kortelę, joje yra svarbi informacija apie vaisto saugumą, kurią turite žinoti prieš pradėdant gydymą ir gydymo Remsima metu.
- Pradėdami naują kortelę, šią kortelę išlaikykite informacijai dar 4 mėnesius po paskutinės Remsima dozės.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje

1. Kas yra Remsima ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Remsima
3. Kaip vartoti Remsima
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Remsima
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Remsima ir kam jis vartojamas

Remsima sudėtyje yra veikliosios medžiagos – infliksimabo. Infliksimabas yra monokloniniai antikūnai – tam tikri baltymai, prisitvirtinantys prie specifinių taikinių organizme, vadinamų TNF alfa (naviko nekrozės faktoriaus alfa (angl. *tumour necrosis factor alpha*, TNF α)).

Remsima priskiriamas vaistų grupei, vadinamai „TNF blokatoriai“. Jis yra skirtas suaugusiems pacientams gydyti šias uždegimines ligas:

- Reumatoidinį artritą
- Psoriazinį artritą
- Ankilozinį spondilitą (Bechterevo ligą)
- Psoriazę.

Remsima taip pat skiriamas suaugusiems ir 6 metų ir vyresniems vaikams gydyti:

- Krono ligą
- Opinį kolitą.

Remsima poveikis pasireiškia jam selektyviai prisijungus prie TNF alfa ir blokuojant jo veikimą. TNF alfa dalyvauja organizme vykstančiuose uždegiminiuose procesuose, todėl jo blokavimas gali susilpninti uždegimą.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga. Jei sergate aktyviu reumatoidiniu artritu, Jūs pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, Jums bus skirta Remsima kartu su kitu vaistu – metotreksatu, siekiant:

- sumažinti ligos požymius ir simptomus,
- sulėtinti Jūsų sąnarių pažeidimą,

- pagerinti Jūsų fizinės funkcijas.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga, dažniausiai lydima psoriazės. Jei Jūs sergate aktyviu psoriaziniu artritu, iš pradžių Jums bus paskirti kiti medikamentai. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, Jums bus skirta Remsima, siekiant:

- sumažinti ligos požymius ir simptomus,
- sulėtinti Jūsų sąnarių pažeidimą,
- pagerinti Jūsų fizinės funkcijas.

Ankilozinis spondilitas (Bechterevo liga)

Ankilozinis spondilitas yra uždegiminė stuburo liga. Jei sergate ankiloziniu spondilitu, Jūs pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, Jums bus skirta Remsima siekiant:

- sumažinti ligos požymius ir simptomus,
- pagerinti Jūsų fizinės funkcijas.

Psoriazė

Psoriazė yra uždegiminė odos liga. Jei Jūs sergate vidutinio sunkumo ar sunkia paprastąja psoriaze, iš pradžių Jums bus paskirti kiti vaistai ar kitas gydymas, pvz., fototerapija. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, Jums bus skirta Remsima ligos požymiams ir simptomams sumažinti.

Opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė žarnyno liga. Jei sergate opiniu kolitu, Jūs pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, tai ligai gydyti Jums bus skirta Remsima.

Krono liga

Krono liga yra uždegiminė žarnyno liga. Jei sergate Krono liga, pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, Jums bus skirta Remsima siekiant:

- gydyti aktyvią Krono ligą,
- sumažinti nenormalių angų (fistulių) tarp Jūsų žarnų ir odos skaičių, kai kiti vaistai arba chirurginė operacija buvo neefektyvu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Remsima

Remsima vartoti negalima:

- jeigu yra alergija infliksimabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje),
- jeigu yra alergija pelės baltymams,
- jeigu sergate tuberkulioze (TB) ar kitomis sunkiomis infekcinėmis ligomis, įskaitant pneumoniją ar sepsį (sunkią bakterinę kraujo infekciją),
- jeigu sergate širdies nepakankamumu, kuris yra vidutinio sunkumo ar sunkus.

Nevartokite Remsima, jei yra bent viena iš išvardintų būklių. Jeigu abejojate, pasitarkite su savo gydytoju, prieš Jums skiriant Remsima.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Remsima, jei:

Anksčiau buvo taikytas gydymas bet koku vaistu, kurio sudėtyje yra infliksimabo

- Pasakykite savo gydytojui, jei Jums praeityje jau buvo taikytas gydymas vaistais, kurių sudėtyje yra infliksimabo ir dabar vėl pradėdamas gydymas Remsima.

- Jei gydymo infliksimabu metu buvo ilgesnė nei 16 savaičių pertrauka, vėl pradėjus gydymą, alerginių reakcijų tikimybė yra didesnė.

Infekcijos

- Pasakykite savo gydytojui prieš pradėdami vartoti Remsima, jei Jums yra infekcija, net jei ji yra labai nedidelė.
- Prieš pradėdami gydymą Remsima, jeigu kada nors gyvenote ar keliavote po regionus, kur infekcijos, vadinamos histoplazmoze, kokcidioidomikoze ar blastomikoze, yra dažnos. Šios infekcijas sukelia specifinių tipų grybeliai, kurie gali pažeisti plaučius ar kitas kūno dalis.
- Gydant Remsima, Jūs galite būti imlesnis infekcijoms. Jų pavojus yra didesnis, jei esate 65 metų amžiaus ar vyresnis.
- Šios infekcijos (tuberkuliozė arba sukeltos virusų, grybelių, bakterijų ar kitų aplinkoje esančių mikroorganizmų) ir sepsis gali sukelti pavojų gyvybei.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei gydymo Remsima metu atsiranda infekcijos požymių. Tai karščiavimas, kosulys, į gripą panašūs simptomai, prasta savijauta, paraudusi arba karšta oda, žaizdos ar dantų sutrikimai. Gydytojas gali patarti laikinai sustabdyti gydymą Remsima.

Tuberkuliozė (TB)

- Labai svarbu pasakyti savo gydytojui, jei kada nors sirgote TB ar turėjote artimų kontaktų su žmonėmis, sirgusiais arba sergančiais TB.
- Gydytojas ištirs, ar Jūs nesergate TB. Buvo gauta pranešimų, kad TB susirgo infliksimabu gydyti pacientai, netgi gydomi vaistais nuo TB. Šių tyrimų rezultatus gydytojas įrašys į paciento priminimo kortelę.
- Jei gydytojas mano, kad Jums yra rizika susirgti TB, prieš pradėdami gydymą Remsima Jums gali būti paskirti vaistai TB gydyti.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei vartojant Remsima pasireiškia TB požymiai. Tai nepraeinantis kosulys, svorio netekimas, nuovargis, karščiavimas, prakaitavimas naktį.

Hepatito B virusas

- Prieš vartodami Remsima, pasakykite savo gydytojui, jei Jūs esate hepatito B viruso nešiotojas arba kada nors buvote jo infekuotas (-a).
- Jeigu manote, kad Jums galėtų kilti pavojus užsikrėsti hepatitu B, pasakykite savo gydytojui.
- Gydytojas ištirs Jus dėl hepatito B viruso infekcijos.
- Gydymas TNF blokatoriais, tokiais kaip Remsima, gali sukelti hepatito B viruso atsinaujinimą pacientams, nešiojantiems šį virusą, kuris kai kuriais atvejais gali būti pavojingas gyvybei.
- Gali būti, kad atsinaujinus hepatitui B gydytojas sustabdys gydymą ir galbūt skirs vaistų, pvz., veiksmingą antivirusinę terapiją su palaikomoju gydymu.

Širdies sutrikimai

- Pasakykite gydytojui, jei Jums yra širdies sutrikimų, tokių kaip nesunkus širdies nepakankamumas.
- Gydytojas pageidaus atidžiai stebėti Jūsų širdies funkciją.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei vartojant Remsima atsiranda naujų ar pasunkėjo buvę širdies nepakankamumo požymiai. Tai dusulys ar pėdų tinimas.

Vėžys ir limfoma

- Pasakykite savo gydytojui prieš pradėdami vartoti Remsima, jei sergate ar kada nors sirgote limfoma (kraujo vėžio atmaina) ar kita navikine liga.
- Pacientams, ilgai sergantiems sunkiu reumatoidiniu artritu, gali kilti didesnė rizika susirgti limfoma.

- Remsima vartojantys vaikai ir suaugusieji gali turėti didesnę riziką susirgti limfoma ar kita navikine liga.
- Kai kurie TNF blokatoriais, įskaitant infliksimabą, gydyti pacientai susirgo reta vėžio forma, vadinama hepatosplenine T-ląstelių limfoma. Dauguma šių pacientų buvo paaugliai berniukai ir jauni vyrai, dauguma sirgo arba Krono liga, arba opiniu kolitu. Šio tipo vėžys dažniausiai baigėsi mirtimi. Beveik visi šie pacientai be TNF blokatorių vartojo ir azatioprina ar 6-merkaptopurino.
- Kai kurie infliksimabu gydyti pacientai susirgo tam tikros formos odos vėžiu. Gydomo metu arba vėliau pastebėję bet kokių odos pokyčių ar išaugų, pasakykite gydytojui.
- Kai kurios reumatoidiniu artritu sirgusios ir infliksimabau gydytos moterys susirgo gimdos kaklelio vėžiu. Remsima vartojančioms moterims, įskaitant vyresnes nei 60 metų amžiaus, gydytojas gali rekomenduoti reguliariai tirtis dėl gimdos kaklelio vėžio.

Plaučių liga arba intensyvus rūkymas

- Pasakykite savo gydytojui prieš pradėdami vartoti Remsima, jei sergate plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) arba daug rūkote.
- Pacientams, sergantiems LOPL bei pacientams, kurie daug rūko, gydomiems Remsima, gali būti padidėjusi rizika susirgti vėžiu.

Nervų sistemos ligos

- Pasakykite savo gydytojui prieš pradėdami vartoti Remisma, jei turite arba kada nors turėjote problemų, kurios gali paveikti Jūsų nervų sistemą. Tai išsėtinė sklerozė, Guillan-Barre sindromas, jei Jums būna priepuoliai ar buvo diagnozuotas „regos nervo uždegimas“.
- Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei vartojant Remsima atsiranda nervų ligos simptomų. Tai regėjimo pokyčiai, rankų ir kojų silpnumas, bet kurios kūno dalies sustingimas ar dilgčiojimas.

Nenormalios angos odoje

- Prieš pradėdami vartoti Remsima, pasakykite savo gydytojui, jei Jums yra nenormalių angų odoje (fistulių).

Skiepai

- Pasitarkite su savo gydytoju, jei Jus neseniai skiepijo ar Jums reikės skiepytis.
- Rekomenduojamus skiepus reikia atlikti prieš pradėdami vartoti Remsima. Vartojant Remsima galima skiepytis kai kuriomis vakcinomis, bet negalima skiepytis gyvomis vakcinomis (t.y. tokiomis, kurių sudėtyje yra gyvų susilpnintų infekcijos sukėlėjų), kadangi jos gali sukelti infekcinių ligų. Skiepijimas kai kuriomis vakcinomis gali sukelti infekcines ligas.
- Jeigu nėštumo metu vartojote Remsima, taip pat gali būti padidėjęs Jūsų kūdikio apkrėtimo infekcinėmis ligomis pavojus, jeigu pirmaisiais jo gyvenimo metais jis bus paskiepytas gyvosiomis vakcinomis. Būtinai pasakykite savo kūdikio gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui apie tai, kad vartojate Remsima, ir jis nuspręs, kada ir kokia vakcina galima skiepyti Jūsų kūdikį, įskaitant gyvasias vakcinas, tokias kaip BCG vakcina (nuo tuberkuliozės).
- Jeigu žindote kūdikį, prieš skiepijant kūdikį bet kuria vakcina būtinai pasakykite savo kūdikio gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui apie tai, kad vartojate Remsima. Daugiau informacijos rasite skyriuje „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

- Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu neseniai buvote gydytas arba Jus planuojama gydyti infekcinės kilmės vaistine medžiaga (pvz., BCG, kurią instilijuojant gydomas vėžys).

Chirurginės operacijos ar odontologijos procedūros

- Pasakykite savo gydytojui, jei Jums bus atliekama chirurginė operacija ar odontologinė procedūra.
- Pasakykite chirurgui ar odontologui, kad vartojate Remsima ir parodykite jiems paciento priminimo kortelę.

Kepenų sutrikimai

- Kai kuriems pacientams, vartojantiems Remsima, išsivystė sunkūs kepenų sutrikimai.
- Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei vartojant Remsima, atsiranda kepenų sutrikimų simptomų. Tai odos ir akių pageltimas, tamsiai rudos spalvos šlapimas, skausmas ar patinimas viršutinėje dešinėje pilvo srityje, sąnarių skausmas, odos išbėrimas ar karščiavimas.

Sumažėjęs kraujo ląstelių kiekis

- Kai kuriems pacientams, vartojantiems Remsima, organizmas gali negaminti pakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda kovoti su infekcijomis ar sustabdyti kraujavimą.
- Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei vartojant Remsima, atsiranda sumažėjusio kraujo ląstelių kiekio simptomų. Tai nuolatinis karščiavimas, lengviau nei įprastai atsirandantis kraujavimas ar kraujosruvos, kraujavimo po oda sukeltos nedidelės raudonos ar violetinės dėmės, arba jeigu atrodote pablyškę.

Imuninės sistemos sutrikimai

- Kai kuriems pacientams, vartojantiems Remsima, išsivystė vilklige vadinamo imuninės sistemos sutrikimo simptomų.
- Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei vartojant Remsima, atsiranda vilkligės simptomų. Tai sąnarių skausmas arba skruostų ar rankų sričių išbėrimas, kuris yra jautrus saulės šviesai.

Vaikams ir paaugliams

Aukščiau pateikta informacija taip pat tinka vaikams ir paaugliams. Be to:

- Kai kuriems vaikams ir paaugliams, vartojusiems TNF blokatorius, tokius kaip infliksimabas, išsivystė vėžys, įskaitant neįprasto tipo, kartais nulėmęs mirtį.
- Vartojant infliksimabo vaikams infekcijos pasireiškė dažniau nei suaugusiems pacientams.
- Vaikus reikia paskiepyti rekomenduojamomis vakcinomis prieš pradėdant juos gydyti Remsima. Infliksimabą vartojančius vaikus galima skiepyti kai kuriomis vakcinomis, išskyrus gyvas vakcinas.

Remsima gali būti skiriamas tik tiems vaikams, kurie gydomi nuo Krono ligos arba opinio kolito. Šie vaikai turi būti 6 metų amžiaus ar vyresni.

Jei abejojate, ar Jums yra bent viena iš aukščiau paminėtų būklių, pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Remsima.

Kiti vaistai ir Remsima

Pacientai, kurie serga uždegiminėmis ligomis, jau vartoja vaistų šioms ligoms gydyti. Šie vaistai patys gali sukelti šalutinį poveikį. Gydytojas Jums patars, kokių kitų vaistų vartojimą tęsti vartojant Remsima.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, taip pat kitų vaistų Krono ligai, opiniam kolitui, reumatoidiniam artritui, ankilozuojančiam spondilitui, psoriaziniam artritui ar psoriazei gydyti arba be recepto įsigytų vaistų, įskaitant vitaminus ar augalinius vaistinius preparatus, apie tai pasakykite gydytojui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate:

- Vaistų, veikiančių imuninę sistemą.
- Kineret (kuriame yra anakinros). Remsima negalima vartoti kartu su Kineret.
- Orencia (kuriame yra abataceptos). Remsima negalima vartoti kartu su Orencia.

Gydymo Remsima metu Jums negalima skiepytis gyvosiomis vakcinomis. Jeigu vartojote Remsima nėštumo metu arba jeigu vartojate Remsima žindymo laikotarpiu, prieš skiepijant kūdikį bet kokia vakcina pasakykite savo kūdikio gydytojui ir kitiems Jūsų vaiku besirūpinantiems sveikatos priežiūros specialistams apie gydymąsi Remsima.

Jeigu abejojate, ar Jums tinka bent vienas minėtų teiginių, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Remsima.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Nėštumo metu ir žindymo laikotarpiu Remsima vartotinas tik tais atvejais, kai gydytojas mano, kad tai neabejotinai būtina.
- Saugokitės pastojimo, kol vartojate Remsima ir paskui dar 6 mėnesius. Dėl kontracepcijos gydymo laikotarpiu pasitarkite su savo gydytoju.
- Jeigu Jūs vartojote Remsima nėštumo metu, pavojus susirgti infekcine liga Jūsų kūdikiui gali būti didesnis.
- Prieš skiepijant Jūsų kūdikį bet kokia vakcina, būtinai pasakykite jo gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui apie tai, kad vartojate Remsima. Jeigu vartojote Remsima nėštumo metu, BCG vakcina (nuo tuberkuliozės), suleista Jūsų kūdikiui per 12 mėnesių po gimimo, gali sukelti infekcinę ligą su sunkiomis komplikacijomis, įskaitant mirtį. Gyvosiomis vakcinomis, pvz., BCG vakcina, Jūsų kūdikio negalima skiepyti 12 mėnesių po gimimo, nebent Jūsų kūdikio gydytojas rekomenduoja kitaip. Daugiau informacijos rasite poskyryje „Skiepai“.
- Jeigu žindote kūdikį, prieš skiepijant kūdikį bet kuria vakcina būtinai pasakykite savo kūdikio gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui apie tai, kad vartojate Remsima. Žindymo laikotarpiu Jūsų kūdikio negalima skiepyti gyvosiomis vakcinomis, nebent Jūsų kūdikio gydytojas rekomenduoja kitaip.
- Nėštumo metu infliksimabu gydytų moterų kūdikiams yra pastebėta labai sumažėjusio baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus atvejų. Jeigu Jūsų kūdikis nuolat karščiuoja arba serga infekcinėmis ligomis, nedelsdami susisieki su savo kūdikio gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Remsima gebėjimo vairuoti, naudotis įrankiais ar valdyti mechanizmus veikti neturėtų. Jeigu po Remsima infuzijos jaučiate pavargę, svaigsta galva arba savijauta yra prasta, tai nevairuokite ir nevaldykite jokių įrankių ar mechanizmų.

Remsima sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės. Tačiau prieš suleidžiant Jums, Remsima maišomas su tirpalu, kuriame yra natrio. Pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra ribojamas natrio kiekis maiste.

3. Kaip vartoti Remsima

Reumatoidinis artritas

Įprastinė dozė yra 3 mg kilogramui kūno svorio.

Psoriazinis artritas, ankilozinis spondilitas (Bechterevo liga), psoriazė, opinis kolitas ir Krono liga

Įprastinė dozė yra 5 mg kilogramui kūno svorio.

Kaip vartojamas Remsima

- Remsima Jums suleis gydytojas arba slaugytoja.
- Gydytojas arba slaugytoja paruoš vaistą infuzijai (lašininui).
- Vaistas infuzuojamas (sulašinamas) per 2 valandas į veną, dažniausiai – rankos. Po trečiosios infuzijos Jūsų gydytojas gali nuspręsti Remsima lašinti 1 valandą.
- Jūs būsite stebimi Remsima infuzijos metu ir 1–2 valandas po jos.

Kokia Remsima dozė vartojama

- Gydytojas paskirs Jums dozę ir nustatys, kaip dažnai Remsima vartoti. Tai priklausys nuo Jūsų ligos, kūno svorio ir atsako į gydymą Remsima.
- Žemiau pateiktoje lentelėje nurodoma, kaip dažnai Jūs vartosite šį vaistą po pirmosios dozės.

Antra dozė	2 savaitės po pirmos dozės
Trečia dozė	6 savaitės po pirmos dozės
Vėlesnės dozės	Kas 6-8 savaites, priklausomai nuo ligos

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Vaikams (6 metų ir vyresniems), gydomiems nuo Krono ligos arba opinio kolito, rekomenduojama dozė yra tokia pati kaip ir suaugusiems.

Ką daryti pavartojus per didelę Remsima dozę

Šis vaistas leidžiamas gydytojo ar slaugytojos, todėl nėra tikėtina, kad jo bus suleista per daug. Nėra žinoma apie šalutinį poveikį perdozavus Remsima.

Pamiršus pavartoti Remsima

Jei pamiršote arba praleidote Jums paskirtą Remsima infuziją, kuo skubiau susitarkite dėl kitos infuzijos.

Jei kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dažniausiai jis yra silpnas arba vidutinio stiprumo. Tačiau kai kuriems pacientams šalutinis poveikis gali būti sunkus ir jį gali reikėti gydyti. Šalutinis poveikis taip pat gali atsirasti po to, kai gydymas Remsima buvo nutrauktas.

Nedelsdami praneškite gydytojui, jeigu pastebėjote nors vieną šių reiškinių:

- **Alerginės reakcijos požymiai**, tokie kaip veido, lūpų, burnos arba ryklės tinimas, dėl ko sunku kvėpuoti arba ryti, odos bėrimas, pūklės, rankų, kojų ar kulkšnių tinimas. Kai kurios iš šių reakcijų gali būti sunkios ar lemti pavojų gyvybei. Alerginė reakcija gali pasireikšti per 2 valandas nuo infuzijos arba vėliau. Daugiau alerginio šalutinio poveikio požymių gali pasireikšti per 12 dienų po infuzijos ir tai yra raumenų skausmas, karščiavimas, sąnarių ar žandikaulio skausmas, gerklės ar galvos skausmas.
- **Širdies sutrikimo požymiai**, tokie kaip skausmas ar nemalonus jautimas krūtinėje, rankos skausmas, skrandžio skausmas, dusulys, nerimas, svaigulys, galvos sukimasis, alpulys, prakaitavimas, pykinimas (šleikštulys), vėmimas, plazdėjimas ar daužymasis krūtinėje, dažnas ar retas širdies ritmas ir pėdų tinimas.
- **Infekcijos (taip pat TB) požymiai**, tokie kaip karščiavimas, nuovargis, kosulys (kuris gali būti nuolatinis), dusulys, į gripą panašūs simptomai, svorio netekimas, prakaitavimas naktį, viduriavimas, žaizdos, pūlių susikaupimas žarnyne ar aplink išeinamąją angą (pūlinys), dantų sutrikimai ar deginimo pojūtis šlapinantis.

- **Galimi vėžio požymiai**, įskaitant toliau nurodytus (tačiau neapsiribojant tik šiais): limfmazgių padidėjimas, kūno svorio mažėjimas, karščiavimas, neįprasti odos mazgeliai, pakitę apgamai ar pakitusi odos spalva, arba neįprastas kraujavimas iš makšties.
- **Plaučių sutrikimo požymiai**, tokie kaip kosulys, sunkumas kvėpuojant ar sunkumas krūtinėje.
- **Nervų sistemos sutrikimų požymiai (įskaitant akių sutrikimus)**, tokie kaip insulto požymiai (staigus veido, rankos ar kojos nutirpimas ar nusilpimas, ypač vienoje kūno pusėje; staigus sumišimas, sutrikę kalbėjimas ar kalbos supratimas; sutrikęs regėjimas viena ar abejomis akimis, sutrikusi eiseną, galvos svaigimas, pusiausvyros ar koordinacijos sutrikimas arba stiprus galvos skausmas), priepuoliai, bet kurios kūno dalies dilgčiojimas ir (arba) nutirpimas arba silpnumas rankose ir kojose, regėjimo pokyčiai, tokie kaip dvejinimasis akyse ar kiti akių sutrikimai.
- **Kepenų sutrikimų požymiai** (įskaitant hepatito B infekcijos atsinaujinimą, kai anksčiau sirgote hepatitu B), odos ar akių pageltimas, tamsiai ruda šlapimo spalva, skausmas ar patinimas viršutinėje dešinėje pilvo dalyje, sąnarių skausmas, odos išbėrimas ar karščiavimas.
- **Imuninės sistemos sutrikimo, požymiai**, tokie kaip sąnarių skausmas ar jautrus saulei skruostų ar rankų išbėrimas (vilkligė), arba kosulys, dusulys, karščiavimas ar odos išbėrimas (sarkoidozė).
- **Mažo kraujo ląstelių kiekio požymiai**, tokie kaip nepraeinantis karščiavimas, lengviau nei įprastai atsirandantis kraujosruvos ir kraujavimas, kraujavimo po oda sukeltos nedidelės raudonos ar violetinės dėmės arba pablyškimas.
- **Sunkių odos sutrikimų požymiai**, tokie kaip rausvos į taikinius panašios dėmės ar apskritos liemens odos dėmės, kurių centre dažnai susidaro pūslelių, didelės odos lupimosi ir pleiskanojimo sritys (eksfoliacija), burnos ertmės, gerklės, nosies, lytinių organų ir akių gleivinės opos arba smulkūs pūliais užpildyti spuogeliai, kurie gali išplisti po visą kūną. Šios odos reakcijos gali būti lydimos karščiavimo.

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei pastebite nors vieną anksčiau minėtų požymių.

Vartojant Remsima buvo pastebėta ir toliau išvardytų šalutinių poveikių.

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Skrandžio skausmas, pykinimas
- Virusinė infekcija, tokia kaip lūpų pūslelinė arba gripas
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, tokia kaip sinusitas
- Galvos skausmas
- Šalutinis poveikis dėl infuzijos
- Skausmas.

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Kepenų veiklos pakitimai, kepenų fermentų kiekio padidėjimas (stebimas kraujo tyrime)
- Plaučių ir krūtinės infekcijos, tokios kaip bronchitas ar pneumonija
- Sunkumas ar skausmas kvėpuojant, krūtinės skausmas
- Kraujavimas į skrandį ar žarnas, viduriavimas, nevirškinimas, rėmens graužimas, vidurių užkietėjimas
- Dilgėlinės tipo bėrimas (pūklės), niežintis išbėrimas ar sausa oda
- Pusiausvyros sutrikimai ar galvos svaigimas
- Karščiavimas, padidėjęs prakaitavimas
- Kraujotakos sutrikimai, tokie kaip kraujospūdžio padidėjimas arba sumažėjimas
- Kraujosruva, karščio pylimai ar kraujavimas iš nosies, šilta, paraudusi oda (karščio pliūpsniai)
- Nuovargis ar silpnumas
- Bakterinės infekcijos, tokios kaip kraujo užkrėtimas, odos pūlinys ar odos infekcija (celiulitas)
- Grybelių sukelta odos infekcija
- Kraujo pakitimai, tokie kaip anemija ar mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Patinę limfmazgiai
- Depresija, miego sutrikimai

- Akių pakitimai, įskaitant akių paraudimą ir infekciją
- Greitas širdies plakimas (tachikardija) ar smarkus širdies plakimas (palpitacijos)
- Sąnarių, raumenų ar nugaros skausmas
- Šlapimo takų infekcija
- Žvynelinė, odos pakitimai, tokie kaip egzema ar plaukų slinkimas
- Injekcijos vietos reakcijos, tokios kaip skausmas, patinimas, paraudimas ar niežėjimas
- Drebulys, skysčių kaupimasis po oda, dėl ko ji patinsta
- Nutirpimo ar dilgsėjimo jutimas.

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- Kraujotakos nepakankamumas, venos patinimas
- Kraujo sankaupa už kraujagyslės ribų (hematoma) arba kraujosruva
- Odos pakitimai, tokie kaip pūslės, karpos, nenormali odos spalva ar pigmentacija, lūpų tinimas, odos sustorėjimas arba paraudusi, žvynuota ir pleiskanojanti oda
- Sunkios alerginės reakcijos (pvz., anafilaksija), imuninės sistemos sutrikimas, vadinamas vilklige, alerginė reakcija į svetimus baltymus
- Ilgesnis žaizdų gijimas
- Tulžies pūslės ar kepenų patinimas (hepatitas), kepenų pažeidimas
- Užmaršumas, irzlumas, sumišimas, nervingumas
- Akių sutrikimai, tokie kaip neaiškus ar susilpnėjęs regėjimas, paburkusios akys, miežis
- Širdies nepakankamumo pasireiškimas ar pablogėjimas, retas pulsas
- Alpimas
- Traukuliai, nervų sistemos sutrikimai
- Žarnų prakurimas ar užsikimšimas, skrandžio skausmas ar spazmai
- Kasos patinimas (pankreatitas)
- Grybelinės infekcijos, tokios kaip mielių grybelio sukelta infekcija arba grybelinė nagų infekcija
- Plaučių pakitimai (tokie kaip pabrinkimas)
- Skysčių kaupimasis aplink plaučius (pleuros efuzija)
- Susiaurėję plaučių kvėpavimo takai ir dėl to pasunkėjęs kvėpavimas
- Plaučių dangalo uždegimas, sukeliantis aštrų krūtinės ląstos skausmą, kuris sustiprėja kvėpuojant (pleuritas)
- Tuberkuliozė
- Inkstų infekcijos
- Sumažėjęs trombocitų skaičius, per didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Makšties infekcijos
- Kraujo tyrimo rezultatai, rodantys vadinamųjų antikūnų prieš Jūsų pačių organizmo audinius susidarymą
- Pakitęs cholesterolio ir riebalų kiekis kraujyje.

Retas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų

- Tam tikras kraujo vėžys (limfoma)
- Kraujas nepakankamai aprūpina organizmą deguonimi, kraujotakos sutrikimai, tokie kaip kraujagyslių susiaurėjimas
- Smegenų dangalo uždegimas (meningitas)
- Infekcijos dėl nusilpusios imuninės sistemos
- Hepatito B infekcija, jei hepatitu B sirgote praeityje
- Imuninės sistemos sutrikimų sukeltas kepenų uždegimas (autoimuninis hepatitas)
- Kepenų sutrikimai, kurie sukelia odos ar akių pageltimą (gelta)
- Nenormalus audinių patinimas ar augimas
- Sunki alerginė reakcija, galinti sukelti sąmonės netekimą ir pavojų gyvybei (anafilaksinis šokas)
- Smulkių kraujagyslių patinimas (vaskulitas)
- Imuninis sutrikimas, galintis pažeisti plaučius, odą ar limfmazgius (toks kaip sarkoidozė)
- Imuninių ląstelių sankaupos, kurios susidaro dėl uždegiminio atsako (granuliomatinė pažaida)
- Susidomėjimo ar emocijų trūkumas

- Sunkios odos ligos, tokios kaip toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso ir Džonsono sindromas bei ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė
- Kitos odos ligos, tokios kaip daugiaformė eritema, odos pūslės ir lupimasis arba šunvotės (furunkuliozė)
- Sunkūs nervų sistemos sutrikimai, tokie kaip skersinis mielitas, į išsėtinę sklerozę panaši liga, regos nervo uždegimas ar Guillan-Barre sindromas
- Akies uždegimas, kuris gali sutrikdyti regėjimą, įskaitant apakimą
- Skysčio kaupimasis aplink širdies sienelę (skystis perikardo ertmėje)
- Sunkios plaučių ligos (tokios kaip intersticinė plaučių liga)
- Melanoma (tam tikro tipo odos vėžys)
- Gimdos kaklelio vėžys
- Mažas kraujo ląstelių skaičius, įskaitant labai sumažėjusį baltųjų kraujo ląstelių skaičių
- Kraujavimo po oda sukeltos nedidelės raudonos ar violetinės dėmės
- Pakitę kraujo baltymo, kuris vadinamas komplemento faktoriumi ir kuris yra imuninės sistemos dalis, tyrimo rodmenys
- Lichenoidinės reakcijos (niežtintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje).

Dažnis nežinomas: negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

- Vaikų ir suaugusiųjų vėžys
- Reta kraujo vėžio forma (kepenų ir blužnies T-ląstelių limfoma), dažniausiai pasireiškianti paaugliams berniukams ar jauniems vyrams
- Kepenų nepakankamumas
- Merkelio ląstelių karcinoma (tam tikro tipo odos vėžys)
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai.
- Būklės, vadinamos dermatomiozitu (pasireiškia odos išbėrimu, lydimu raumenų silpnumo), pasunkėjimas
- Širdies smūgis
- Insultas
- Laikinas regėjimo praradimas infuzijos metu ar per 2 valandas po jos
- „Gyvųjų“ vakcinų suleidimo sukelta infekcija, pasireiškianti dėl nusilpusios Jūsų imuninės sistemos.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Šalutiniai poveikiai Krono ligai gydyti infliksimabo vartojusiems vaikams šiek tiek skyrėsi nuo šalutinių poveikių, pasireiškusių Krono ligai gydyti infliksimabo vartojusiems suaugusiems pacientams. Vaikams dažniau pasireiškė šie šalutiniai poveikiai: sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija), kraujas išmatose, sumažėjęs visų baltųjų kraujo ląstelių skaičius (leukopenija), paraudimas ar kaitimas (karščio pylimas), virusinės infekcijos, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių, kurios kovoja su infekcija, skaičius (neutropenija), kaulo lūžis, bakterinė infekcija ir kvėpavimo takų alerginės reakcijos.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Remsima

Remsima paprastai bus laikomas sveikatos priežiūros specialistų ligoninėje ar klinikoje. Laikymo sąlygos, jei Jums prireiktų, yra:

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

- Ant etiketės ir dėžutės po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C).
- Be to, šį vaistą gamintojo dėžutėje galima laikyti ne šaldytuve, tačiau ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ir ne daugiau kaip vieną iki šešių mėnesių laikotarpį, bet ne ilgiau kaip iki gamintojo nurodyto tinkamumo laiko pabaigos. Šiuo atveju vaistą vėl padėti į šaldytuvą saugojimui negalima. Naują tinkamumo laiką užrašykite ant dėžutės (metai/mėnuo/diena). Nesuvartojus iki naujosios tinkamumo laiko pabaigos datos arba iki ant dėžutės nurodyto tinkamumo laiko pabaigos, pasirenkant ankstesnę datą, šį vaistą išmeskite.
- Rekomenduojama infuzijai paruoštą Remsima sulašinti kuo greičiau (per 3 valandas). Tačiau, jei tirpalas yra paruoštas steriliomis sąlygomis, jis gali būti laikomas šaldytuve (2 °C - 8 °C) iki 60 dienų ir papildomai 24 valandas 25 °C temperatūroje, išėmus iš šaldytuvo.
- Tirpalo negalima vartoti, jei pakitusi jo spalva ar yra matomų dalelių.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Remsima sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra infliksimabas. Kiekviename flakone yra 100 mg infliksimabo. Kiekviename mililitre paruošto vartoti tirpalo yra 10 mg infliksimabo.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, polisorbatas 80, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio fosfatas dihidratas.

Remsima išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiami stikliniai flakonai su Remsima milteliais koncentratui infuziniam tirpalui. Milteliai yra balti. Remsima pakuotėje būna 1, 2, 3, 4 arba 5 flakonai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Vokietija

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

Kymos, SL
Ronda De Can Fatjó,
7B. 08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Ispanija

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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
Tél/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

BIANEΞ 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

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Remsima gydomiems pacientams reikia duoti paciento priminimo kortelę

Vartojimo ir tvarkymo instrukcija – laikymo sąlygos

Laikyti 2 °C–8 °C temperatūroje.

Ne daugiau kaip vieną trumpesnę nei 6 mėnesiai laikotarpį, bet ne ilgiau kaip iki gamintojo nustatytos tinkamumo laiko pabaigos, Remsima galima laikyti 25°C ar žemesnėje temperatūroje. Naujasis tinkamumo laikas turi būti užrašytas ant dėžutės. Išimto iš šaldytuvo Remsima padėti atgal į šaldytuvą laikymui draudžiama.

Vartojimo ir tvarkymo instrukcija - ruošimas, skiedimas ir skyrimas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, būtina aiškiai užrašyti pavartoto vaistinio preparato prekinį pavadinimą ir serijos numerį.

1. Turi būti apskaičiuota reikiama Remsima dozė ir flakonų skaičius. Kiekviename Remsima flakone yra 100 mg infliksimabo. Turi būti apskaičiuotas visas reikiamas praskiesto Remsima tūris.
2. Aseptinėmis sąlygomis kiekvieną Remsima flakoną reikia ištirpinti 10 ml injekcinio vandens, naudojant švirkštą su 21 dydžio (0,8 mm) ar mažesne adata. Apsauginis gaubtelis nuo flakono turi būti nuimtas ir kamštis nušluostytas tamponu, suvilgytu 70 % alkoholio tirpalu. Švirkšto adata turi būti įkišta į flakoną pro guminio kamščio centrą ir injekcinio vandens čiurkšlė turi būti nukreipta į stiklinio flakono sienelę. Flakoną su tirpalu reikia švelniai pasukti, kad ištirtų milteliai. Negalima ilgai ar energingai purtyti flakono. **FLAKONO NEGALIMA KRATYTI.** Skiedžiant tirpalą gali susidaryti putos. Praskiestas tirpalas turi pastovėti 5 minutes. Tirpalas turi būti bespalvis arba šviesiai gelsvas ir opalinis. Tirpale gali atsirasti šiek tiek skaidrių dalelių, nes infliksimabas yra baltymas. Tirpalo negalima vartoti, jei yra neskaidrių dalelių, pakitusi spalva arba yra pašalinių dalelių.
3. Reikiamas ištirpinto Remsima tirpalo tūris turi būti praskiestas iki 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu. Nenaudokite jokio kito skiediklio ištirpintam Remsima tirpalui skiesti. Praskiesti galima išsiurbus 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio natrio chlorido tirpalo iš 250 ml talpos stiklinio buteliuko arba infuzinio maišelio tiek, kiek yra ištirpinto Remsima. Reikiamas ištirpinto Remsima tirpalo tūris turi būti lėtai supilamas į 250 ml infuzijos buteliuką arba maišelį ir švelniai sumaišomas. Jei tūris didesnis kaip 250 ml, tai reikia naudoti didesnę infuzijos maišelį (pvz., 500 ml ar 1 000 ml) arba kelis 250 ml infuzijos maišelius, kad infuzinio tirpalo koncentracija neviršytų 4 mg/ml. Jeigu infuzinis tirpalas po tirpinimo ir skiedimo buvo laikomas šaltai, tai prieš 4 žingsnį (infuziją) reikia jį palaikyti kambario temperatūroje 3 val., kad sušiltų iki 25 °C. Ilgiau kaip 24 val. 2 °C–8 °C temperatūroje galima laikyti tik paruoštą Remsima infuziniame maišelyje.
4. Infuzinis tirpalas turi būti sulašintas ne greičiau kaip per rekomenduojamą laiką (žr. 3 skyrių). Naudoti galima tik infuzinę sistemą su įtaisytu steriliu, nepirogenišku, sujungiančiu nedaug baltymų filtru (porų skersmuo 1,2 μm arba mažesnis). Vaiste nėra konservantų, todėl rekomenduojama infuzinį tirpalą pradėti leisti kuo greičiau, per 3 valandas ištirpinus ir praskiedus. Už paruošto ir iš karto nesuvaroto tirpalo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Laikymo 2 °C–8°C temperatūroje trukmė paprastai turi neviršyti 24 val., nebent buvo tirpinama ir skiedžiama kontroliuojamomis ir validuotomis aseptikos sąlygomis. Nelaikykite likusio nesuvaroto infuzinio tirpalo kitai infuzijai.
5. Prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nepakito Remsima spalva ir ar jame nėra pašalinių dalelių. Naudoti negalima, jei yra neskaidrių dalelių, pakitusi spalva arba yra kitokių pašalinių dalelių.

6. Nesuvertotą vaistinių preparatų ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Remsima 120 mg injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte infliksimabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums taip pat duos paciento priminimo kortelę, joje yra svarbi informacija apie vaisto saugumą, kurią turite žinoti prieš pradėdami gydymą ir gydymo Remsima metu.
- Pradėdami naują kortelę, šią kortelę išlaikykite informacijai dar 4 mėnesius po paskutinės Remsima dozės.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje

1. Kas yra Remsima ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Remsima
3. Kaip vartoti Remsima
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Remsima
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo nurodymai

1. Kas yra Remsima ir kam jis vartojamas

Remsima sudėtyje yra veikliosios medžiagos – infliksimabo. Infliksimabas yra monokloniniai antikūnai – tam tikri baltymai, prisitvirtinantys prie specifinių taikinių organizme, vadinamų TNF alfa (naviko nekrozės faktoriaus alfa (angl. *tumour necrosis factor* alpha, TNF_α)).

Remsima priskiriamas vaistų grupei, vadinamai „TNF blokatoriai“. Jis yra skirtas suaugusiems pacientams gydyti šias uždegimines ligas:

- Reumatoidinį artritą
- Psoriazinį artritą
- Ankilozinį spondilitą (Bechterevo ligą)
- Psoriazę
- Krono ligą
- Opinį kolitą.

Remsima poveikis pasireiškia jam selektyviai prisijungus prie TNF alfa ir blokuojant jo veikimą. TNF alfa dalyvauja organizme vykstančiuose uždegiminiuose procesuose, todėl jo blokavimas gali susilpninti uždegimą.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga. Jei sergate aktyviu reumatoidiniu artritu, Jūs pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, Jums bus skirta Remsima kartu su kitu vaistu – metotreksatu, siekiant:

- sumažinti ligos požymius ir simptomus;
- sulėtinti Jūsų sąnarių pažeidimą;
- pagerinti Jūsų fizinę funkcijas.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga, dažniausiai lydima psoriazės. Jei Jūs sergate aktyviu psoriaziniu artritu, iš pradžių Jums bus paskirti kiti medikamentai. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, Jums bus skirta Remsima, siekiant:

- sumažinti ligos požymius ir simptomus,
- sulėtinti Jūsų sąnarių pažeidimą,
- pagerinti Jūsų fizinės funkcijas.

Ankilozinis spondilitas (Bechterevo liga)

Ankilozinis spondilitas yra uždegiminė stuburo liga. Jei sergate ankiloziniu spondilitu, Jūs pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, Jums bus skirta Remsima siekiant:

- sumažinti ligos požymius ir simptomus,
- pagerinti Jūsų fizinės funkcijas.

Psoriazė

Psoriazė yra uždegiminė odos liga. Jei Jūs sergate vidutinio sunkumo ar sunkia paprastąja psoriaze, iš pradžių Jums bus paskirti kiti vaistai ar kitas gydymas, pvz., fototerapija. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, Jums bus skirta Remsima ligos požymiams ir simptomams sumažinti.

Opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė žarnyno liga. Jei sergate opiniu kolitu, Jūs pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, tai ligai gydyti Jums bus skirta Remsima.

Krono liga

Krono liga yra uždegiminė žarnyno liga. Jei sergate Krono liga, pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, Jums bus skirta Remsima siekiant:

- gydyti aktyvią Krono ligą,
- sumažinti nenormalių angų (fistulių) tarp Jūsų žarnų ir odos skaičių, kai kiti vaistai arba chirurginė operacija buvo neefektyvu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Remsima

Remsima vartoti negalima:

- jeigu yra alergija infliksimabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje),
- jeigu yra alergija pelės baltymams,
- jeigu sergate tuberkulioze (TB) ar kitomis sunkiomis infekcinėmis ligomis, įskaitant pneumoniją ar sepsį (sunkią bakterinę kraujo infekciją),
- jeigu sergate širdies nepakankamumu, kuris yra vidutinio sunkumo ar sunkus.

Nevartokite Remsima, jei yra bent viena iš išvardintų būklių. Jeigu abejojate, pasitarkite su savo gydytoju, prieš Jums skiriant Remsima.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Remsima, jei:

Anksčiau buvo taikytas gydymas bet koku vaistu, kurio sudėtyje yra infliksimabo

- Pasakykite savo gydytojui, jei Jums praityje jau buvo taikytas gydymas vaistais, kurių sudėtyje yra infliksimabo ir dabar vėl pradėdamas gydymas Remsima.
- Jei gydymo infliksimabu metu buvo ilgesnė nei 16 savaičių pertrauka, vėl pradėjus gydymą, alerginių reakcijų tikimybė yra didesnė.

Reakcija injekcijos vietoje

- Kai kurie pacientai, vartoję infliksimabą poodine injekcija, patyrė reakcijų injekcijos vietoje. Reakcijos injekcijos vietoje požymiai gali būti odos paraudimas, skausmas, niežulys, patinimas, sukietėjimas, kraujosruva, kraujavimas, šalčio pojūtis, dilgčiojimo jausmas, sudirginimas, išbėrimas, opa, dilgėlinė, pūslės ir šašai ant odos injekcijos vietoje.
- Dauguma šių reakcijų yra lengvos ar vidutinio sunkumo ir dažniausiai savaime praeina per dieną.

Infekcijos

- Pasakykite savo gydytojui prieš pradėdami vartoti Remsima, jei Jums yra infekcija, net jei ji yra labai nedidelė.
- Prieš pradėdami gydymą Remsima, jeigu kada nors gyvenote ar keliavote po regionus, kur infekcijos, vadinamos histoplazmoze, kokcidioidomikoze ar blastomikoze, yra dažnos. Šias infekcijas sukelia specifinių tipų grybeliai, kurie gali pažeisti plaučius ar kitas kūno dalis.
- Gydant Remsima, Jūs galite būti imlesnis infekcijoms. Jų pavojus yra didesnis, jei esate 65 metų amžiaus ar vyresnis.
- Šios infekcijos (tuberkuliozė arba sukeltos virusų, grybelių, bakterijų ar kitų aplinkoje esančių mikroorganizmų) ir sepsis gali sukelti pavojų gyvybei.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei gydymo Remsima metu atsiranda infekcijos požymių. Tai karščiavimas, kosulys, į gripą panašūs simptomai, prasta savijauta, paraudusi arba karšta oda, žaizdos ar dantų sutrikimai. Gydytojas gali patarti laikinai sustabdyti gydymą Remsima.

Tuberkuliozė (TB)

- Labai svarbu pasakyti savo gydytojui, jei kada nors sirgote TB ar turėjote artimų kontaktų su žmonėmis, sirgusiais arba sergančiais TB.
- Gydytojas ištirs, ar Jūs nesergate TB. Buvo gauta pranešimų, kad TB susirgo infliksimabu gydyti pacientai, netgi gydomi vaistais nuo TB. Šių tyrimų rezultatus gydytojas įrašys į paciento priminimo kortelę.
- Jei gydytojas mano, kad Jums yra rizika susirgti TB, prieš pradėdami gydymą Remsima Jums gali būti paskirti vaistai TB gydyti.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei vartojant Remsima pasireiškia TB požymiai. Tai nepraeinantis kosulys, svorio netekimas, nuovargis, karščiavimas, prakaitavimas naktį.

Hepatito B virusas

- Prieš vartodami Remsima, pasakykite savo gydytojui, jei Jūs esate hepatito B viruso nešiotojas arba kada nors buvote jo infekuotas (-a).
- Jeigu manote, kad Jums galėtų kilti pavojus užsikrėsti hepatitu B, pasakykite savo gydytojui.
- Gydytojas ištirs Jus dėl hepatito B viruso infekcijos.
- Gydymas TNF blokatoriais, tokiais kaip Remsima, gali sukelti hepatito B viruso atsinaujinimą pacientams, nešiojantiems šį virusą, kuris kai kuriais atvejais gali būti pavojingas gyvybei.
- Gali būti, kad atsinaujinus hepatitui B gydytojas sustabdys gydymą ir galbūt skirs vaistų, pvz., veiksmingą antivirusinę terapiją su palaikomoju gydymu.

Širdies sutrikimai

- Pasakykite gydytojui, jei Jums yra širdies sutrikimų, tokių kaip nesunkus širdies nepakankamumas.
- Gydytojas pageidaus atidžiai stebėti Jūsų širdies funkciją.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei vartojant Remsima atsiranda naujų ar pasunkėjo buvę širdies nepakankamumo požymiai. Tai dusulys ar pėdų tinimas.

Vėžys ir limfoma

- Pasakykite savo gydytojui prieš pradėdami vartoti Remsima, jei sergate ar kada nors sirgote limfoma (kraujo vėžio atmaina) ar kita navikine liga.
- Pacientams, ilgai sergantiems sunkiu reumatoidiniu artritu, gali kilti didesnė rizika susirgti limfoma.
- Remsima vartojantys pacientai gali turėti didesnę riziką susirgti limfoma ar kita navikine liga.
- Kai kurie TNF blokatoriais, įskaitant infliksimabą, gydyti pacientai susirgo reta vėžio forma, vadinama hepatosplenine T-ląstelių limfoma. Dauguma šių pacientų buvo paaugliai berniukai ir jauni vyrai, dauguma sirgo arba Krono liga, arba opiniu kolitu. Šio tipo vėžys dažniausiai baigėsi mirtimi. Beveik visi šie pacientai be TNF blokatorių vartojo ir azatiopriną ar 6-merkaptopurino.
- Kai kurie infliksimabu gydyti pacientai susirgo tam tikros formos odos vėžiu. Gydomo metu arba vėliau pastebėję bet kokių odos pokyčių ar išaugų, pasakykite gydytojui.
- Kai kurios reumatoidiniu artritu sirgusios ir infliksimabau gydytos moterys susirgo gimdos kaklelio vėžiu. Remsima vartojančioms moterims, įskaitant vyresnes nei 60 metų amžiaus, gydytojas gali rekomenduoti reguliariai tirtis dėl gimdos kaklelio vėžio.

Plaučių liga arba intensyvus rūkymas

- Pasakykite savo gydytojui prieš pradėdami vartoti Remsima, jei sergate plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) arba daug rūkote.
- Pacientams, sergantiems LOPL bei pacientams, kurie daug rūko, gydomiems Remsima, gali būti padidėjusi rizika susirgti vėžiu.

Nervų sistemos ligos

- Pasakykite savo gydytojui prieš pradėdami vartoti Remsima, jei turite arba kada nors turėjote problemų, kurios gali paveikti Jūsų nervų sistemą. Tai išsėtinė sklerozė, Guillan-Barre sindromas, jei Jums būna priepuoliai ar buvo diagnozuotas „regos nervo uždegimas“.
- Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei vartojant Remsima atsiranda nervų ligos simptomų. Tai regėjimo pokyčiai, rankų ir kojų silpnumas, bet kurios kūno dalies sustingimas ar dilgčiojimas.

Nenormalios angos odoje

- Prieš pradėdami vartoti Remsima, pasakykite savo gydytojui, jei Jums yra nenormalių angų odoje (fistulių).

Skiepai

- Pasitarkite su savo gydytoju, jei Jus neseniai skiepijo ar Jums reikės skiepytis.
- Rekomenduojamus skiepus reikia atlikti prieš pradėdami vartoti Remsima. Vartojant Remsima galima skiepytis kai kuriomis vakcinomis, bet negalima skiepytis gyvomis vakcinomis (t.y. tokiomis, kurių sudėtyje yra gyvų susilpnintų infekcijos sukėlėjų), kadangi jos gali sukelti infekcinių ligų.
- Skiepijimas kai kuriomis vakcinomis gali sukelti infekcines ligas.
- Jeigu nėštumo metu vartojote Remsima, taip pat gali būti padidėjęs Jūsų kūdikio apkrėtimo infekcinėmis ligomis pavojus, jeigu pirmaisiais jo gyvenimo metais jis bus paskiepytas gyvosiomis vakcinomis. Būtinai pasakykite savo kūdikio gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui apie tai, kad vartojate Remsima, ir jis nuspręs, kada ir kokia vakcina galima skiepyti Jūsų kūdikį, įskaitant gyvasias vakcinas, tokias kaip BCG vakcina (nuo tuberkuliozės).
- Jeigu žindote kūdikį, prieš skiepijant kūdikį bet kuria vakcina būtinai pasakykite savo kūdikio gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui apie tai, kad vartojate Remsima. Daugiau informacijos rasite skyriuje „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Jūs_

- Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu neseniai buvote gydytas arba Jus planuojama gydyti infekcinės kilmės vaistine medžiaga (pvz., BCG, kurią instilijuojant gydomas vėžys).

Chirurginės operacijos ar odontologijos procedūros

- Pasakykite savo gydytojui, jei Jums bus atliekama chirurginė operacija ar odontologinė procedūra.
- Pasakykite chirurgui ar odontologui, kad vartojate Remsima ir parodykite jiems paciento priminimo kortelę.

Kepenų sutrikimai

- Kai kuriems pacientams, vartojantiems Remsima, išsivystė sunkūs kepenų sutrikimai.
- Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei vartojant Remsima, atsiranda kepenų sutrikimų simptomų. Tai odos ir akių pageltimas, tamsiai rudos spalvos šlapimas, skausmas ar patinimas viršutinėje dešinėje pilvo srityje, sąnarių skausmas, odos išbėrimas ar karščiavimas.

Sumažėjęs kraujo ląstelių kiekis

- Kai kuriems pacientams, vartojantiems Remsima, organizmas gali negaminti pakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda kovoti su infekcijomis ar sustabdyti kraujavimą.
- Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei vartojant Remsima, atsiranda sumažėjusio kraujo ląstelių kiekio simptomų. Tai nuolatinis karščiavimas, lengviau nei įprastai atsirandantis kraujavimas ar kraujosruvos, kraujavimo po oda sukeltos nedidelės raudonos ar violetinės dėmės, arba jeigu atrodo pablyškę.

Imuninės sistemos sutrikimai

- Kai kuriems pacientams, vartojantiems Remsima, išsivystė vilklige vadinamo imuninės sistemos sutrikimo simptomų.
- Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei vartojant Remsima, atsiranda vilkligės simptomų. Tai sąnarių skausmas arba skruostų ar rankų sričių išbėrimas, kuris yra jautrus saulės šviesai.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite šio vaisto vaikams ir paaugliams iki 18 metų, nes nėra duomenų, kurie rodytų, kad šis vaistas yra saugus ir veiksmingas šiai amžiaus grupei.

Kiti vaistai ir Remsima

Pacientai, kurie serga uždegiminėmis ligomis, jau vartoja vaistų šioms ligoms gydyti. Šie vaistai patys gali sukelti šalutinį poveikį. Gydytojas Jums patars, kokių kitų vaistų vartojimą tęsti vartojant Remsima.

Jeigu vartojate, neseniai vartojote ar planuojate vartoti kitų vaistų, taip pat ir kitų vaistų Krono ligai, opiniam kolitui, reumatoidiniam artritui, ankilozuojančiam spondilitui, psoriaziniam artritui ar psoriazei gydyti arba be recepto įsigytų vaistų, įskaitant vitaminus ar augalinius vaistinius preparatus, apie tai pasakykite gydytojui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate:

- Vaistų, veikiančių imuninę sistemą.
- Kineret (kuriame yra anakinros). Remsima negalima vartoti kartu su Kineret.
- Orencia (kuriame yra abataceptos). Remsima negalima vartoti kartu su Orencia.

Gydymo Remsima metu Jums negalima skiepytis gyvosiomis vakcinomis. Jeigu vartojote Remsima nėštumo metu arba jeigu vartojate Remsima žindymo laikotarpiu, prieš skiepijant kūdikį bet kokia

vakcina pasakykite savo kūdikio gydytojui ir kitiems Jūsų vaiku besirūpinantiems sveikatos priežiūros specialistams apie gydymąsi Remsima.

Jeigu abejojate, ar Jums tinka bent vienas minėtų teiginių, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Remsima.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Nėštumo metu ir žindymo laikotarpiu Remsima vartotinas tik tais atvejais, kai gydytojas mano, kad tai neabejotinai būtina.
- Saugokitės pastojimo, kol vartojate Remsima ir paskui dar 6 mėnesius. Dėl kontracepcijos gydymo laikotarpiu pasitarkite su savo gydytoju.
- Jeigu Jūs vartojote Remsima nėštumo metu, pavojus susirgti infekcine liga Jūsų kūdikiui gali būti didesnis.
- Prieš skiepijant Jūsų kūdikį bet kokia vakcina, būtinai pasakykite jo gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui apie tai, kad vartojate Remsima. Jeigu vartojote Remsima nėštumo metu, BCG vakcina (nuo tuberkuliozės), suleista Jūsų kūdikiui per 12 mėnesių po gimimo, gali sukelti infekcinę ligą su sunkiomis komplikacijomis, įskaitant mirtį. Gyvosiomis vakcinomis, pvz., BCG vakcina, Jūsų kūdikio negalima skiepyti 12 mėnesių po gimimo, nebent Jūsų kūdikio gydytojas rekomenduoja kitaip. Daugiau informacijos rasite poskyryje Skiepai“.
- Jeigu žindote kūdikį, prieš skiepijant kūdikį bet kuria vakcina būtinai pasakykite savo kūdikio gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui apie tai, kad vartojate Remsima. Žindymo laikotarpiu Jūsų kūdikio negalima skiepyti gyvosiomis vakcinomis, nebent Jūsų kūdikio gydytojas rekomenduoja kitaip.
- Nėštumo metu infliksimabu gydytų moterų kūdikiams yra pastebėta labai sumažėjusio baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus atvejų. Jeigu Jūsų kūdikis nuolat karščiuoja arba serga infekcinėmis ligomis, nedelsdami susisieki su savo kūdikio gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Remsima gebėjimo vairuoti, naudotis įrankiais ar valdyti mechanizmus veikti neturėtų. Jeigu po Remsima infuzijos jaučiate pavargę, svaigsta galva arba savijauta yra prasta, tai nevairuokite ir nevaldykite jokių įrankių ar mechanizmų.

Remsima sudėtyje yra natrio ir sorbitolio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės, o kiekvienoje 120 mg šio vaisto dozėje yra 45 mg sorbitolio.

3. Kaip vartoti Remsima

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Reumatoidinis artritas

Gydytojas pradės Jūsų gydymą dviem Remsima infuzijos į veną dozėmis, lygiomis 3 mg vienam kūno masės kilogramui (leidžiama į veną, paprastai rankos, per 2 valandų laikotarpį), arba be jų. Jeigu gydymui pradėti skiriamos Remsima intraveninės infuzijos dozės, jos vartojamos 2 savaitių intervalu leidžiant į veną. Praėjus 4 savaitėms nuo paskutinės infuzijos į veną, Remsima Jums bus suleista injekcija po oda (poodine injekcija).

Įprasta rekomenduojama Remsima poodinės injekcijos dozė yra 120 mg kartą per 2 savaites, neatsižvelgiant į kūno masės.

Psoriazinis artritas, ankilozinis spondilitas (Bechterevo liga) ir psoriazė

Gydytojas pradės Jūsų gydymą dviem Remsima infuzijos į veną dozėmis, lygiomis 5 mg vienam kūno masės kilogramui (leidžiama į veną, paprastai rankos, per 2 valandų laikotarpį). Vartojama infuzija į veną 2 savaitių intervalu. Praėjus 4 savaitėms nuo paskutinės infuzijos į veną, Remsima Jums bus suleista injekcija po oda (poodine injekcija).

Įprasta rekomenduojama Remsima poodinės injekcijos dozė yra 120 mg kartą per 2 savaites, neatsižvelgiant į kūno masės.

Krono liga ir opinis kolitas

Gydytojas pradės Jūsų gydymą dviem Remsima infuzijos į veną dozėmis, lygiomis 5 mg vienam kūno masės kilogramui (leidžiama į veną, paprastai rankos, per 2 valandų laikotarpį). Vartojama infuzija į veną 2 savaitių intervalu. Praėjus 4 savaitėms nuo paskutinės infuzijos į veną, Remsima Jums bus suleista injekcija po oda (poodine injekcija).

Įprasta rekomenduojama Remsima poodinės injekcijos dozė yra 120 mg kartą per 2 savaites, neatsižvelgiant į kūno masės.

Kaip vartoti Remsima

- Remsima 120 mg injekcinis tirpalas vartojamas tik injekcija po oda (poodine injekcija). Svarbu patikrinti preparato etiketę ir įsitikinti, kad skiriama tinkama farmacinė forma pagal receptą.
- Reumatoidiniu artritu sergančių pacientų gydymą Remsima gydytojas gali pradėti dviem Remsima intraveninės infuzijos dozėmis arba be jų. Pacientų, sergančių Krono liga, opinium kolitu, ankiloziniu spondilitu, psoriaziniu artritu arba psoriaze, gydymas Remsima pradedamas skiriant dvi Remsima infuzijos dozes.
- Jeigu gydymas Remsima pradedamas be dviejų Remsima intraveninės infuzijos dozių, toliau pateiktoje lentelėje parodyta, kaip dažnai Jums bus skiriamas šis vaistas po pirmosios dozės.

2-oji dozė	1 savaitė po jūsų 1-osios dozės
3-ioji dozė	2 savaitės po jūsų 1-osios dozės
4-oji dozė	3 savaitės po jūsų 1-osios dozės
5-oji dozė	4 savaitės po jūsų 1-osios dozės
Vėliau skiriamos dozės	6 savaitės po jūsų 1-osios dozės, po to kas 2 savaites

- Jei pradedant gydymą gydytojas arba slaugytojas Jums skiria dvi Remsima intraveninės infuzijos dozes, jos bus leidžiamos 2 savaitių intervalu, o pirmoji Remsima injekcija po oda bus suleista po 4 savaitių nuo paskutinės intraveninės infuzijos, o po to Remsima injekcijos po oda bus leidžiamos kas 2 savaites.
- Pirmoji Remsima injekcija po oda bus suleista gydytojui prižiūrint.
- Po tinkamo apmokymo, jeigu jaučiatės mokantys ir pasitikite savimi, kad susileistumėte Remsima patys, gydytojas gali leisti Jums vėlesnes dozes susileisti namuose patiems.
- Pasikalbėkite su gydytoju, jeigu turite kokių nors klausimų apie injekcijos suleidimą. Išsamūs **Naudojimo nurodymai** pateikti šio lapelio pabaigoje.

Ką daryti pavartojus per didelę Remsima dozę

Jeigu pavartojote per didelę Remsima dozę (arba susileidote per daug vienu metu, arba vartojote per dažnai), nedelsdami pasikalbėkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju. Visada su savimi turėkite vaisto išorinę dėžutę, net jeigu ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Remsima

Pamiršus pavartoti dozę iki 7 dienų

Jeigu pamiršote Remsima dozę iki 7 dienų nuo iš pradžių suplanuoto laiko, turite nedelsdami suvartoti praleistą dozę. Kitą dozę suvartokite iš pradžių suplanuotu laiku ir vėliau vartokite pagal pradinį dozavimo grafiką.

Pamiršus pavartoti dozę 8 dienas ir daugiau

Jeigu pamiršote Remsima dozę 8 dienas ar daugiau nuo iš pradžių suplanuoto laiko, praleistos dozės nevertokite. Kitą dozę suvartokite iš pradžių suplanuotu laiku ir vėliau vartokite pagal pradinį dozavimo grafiką.

Jeigu nežinote, kada leisti Remsima, pasiklauskite gydytojo.

Jei kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką ar slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dažniausiai jis yra silpnas arba vidutinio stiprumo. Tačiau kai kuriems pacientams šalutinis poveikis gali būti sunkus ir jį gali reikėti gydyti. Šalutinis poveikis taip pat gali atsirasti po to, kai gydymas Remsima buvo nutrauktas.

Nedelsdami praneškite gydytojui, jeigu pastebėjote nors vieną šių reiškinių:

- **Alerginės reakcijos požymiai**, tokie kaip veido, lūpų, burnos arba ryklės tinimas, dėl ko sunku kvėpuoti arba ryti, odos išbėrimas, pūklės, rankų, kojų ar kulkšnių tinimas. Kai kurios iš šių reakcijų gali būti sunkios ar lemti pavojų gyvybei. Alerginė reakcija gali pasireikšti per 2 valandas nuo infuzijos arba vėliau. Daugiau alerginio šalutinio poveikio požymių gali pasireikšti per 12 dienų po infuzijos ir tai yra raumenų skausmas, karščiavimas, sąnarių ar žandikaulio skausmas, gerklės ar galvos skausmas.
- **Reakcijos injekcijos vietoje požymiai**, tokie kaip paraudimas, skausmas, niežulys, patinimas, sukietėjimas, kraujosruva, kraujavimas, šalčio pojūtis, dilgčiojimo jausmas, sudirginimas, išbėrimas, opa, dilgėlinė, pūslės ir šašai.
- **Širdies sutrikimo požymiai**, tokie kaip skausmas ar nemalonus jutimas krūtinėje, rankos skausmas, skrandžio skausmas, dusulys, nerimas, svaigulys, galvos sukimasis, alpulys, prakaitavimas, pykinimas (šleikštulys), vėmimas, plazdėjimas ar daužymasis krūtinėje, dažnas ar retas širdies ritmas ir pėdų tinimas.
- **Infekcijos (taip pat TB) požymiai**, tokie kaip karščiavimas, nuovargis, kosulys (kuris gali būti nuolatinis), dusulys, į gripą panašūs simptomai, svorio netekimas, prakaitavimas naktį, viduriavimas, žaizdos, pūlių susikaupimas žarnyne ar aplink išeinamąją angą (pūlinys), dantų sutrikimai ar deginimo pojūtis šlapinantis.
- **Galimi vėžio požymiai**, įskaitant toliau nurodytus (tačiau neapsiribojant tik šiais): limfmazgių padidėjimas, kūno svorio mažėjimas, karščiavimas, neįprasti odos mazgeliai, pakitę apgamai ar pakitusi odos spalva, arba neįprastas kraujavimas iš makšties.
- **Plaučių sutrikimo požymiai**, tokie kaip kosulys, sunkumas kvėpuojant ar sunkumas krūtinėje.
- **Nervų sistemos sutrikimų požymiai (įskaitant akių sutrikimus)**, tokie kaip insulto požymiai (staigus veido, rankos ar kojos nutirpimas ar nusilpimas, ypač vienoje kūno pusėje; staigus sumišimas, sutrikę kalbėjimas ar kalbos supratimas; sutrikęs regėjimas viena ar abejomis akimis, sutrikusi eiseną, galvos svaigimas, pusiausvyros ar koordinacijos sutrikimas arba stiprus galvos skausmas), priepuoliai, bet kurios kūno dalies dilgčiojimas ir (arba) nutirpimas arba silpnumas rankose ir kojose, regėjimo pokyčiai, tokie kaip dvejinimasis akyse ar kiti akių sutrikimai.
- **Kepenų sutrikimų požymiai** (įskaitant hepatito B infekcijos atsinaujinimą, kai anksčiau sirgote hepatitu B), odos ar akių pageltimas, tamsiai ruda šlapimo spalva, skausmas ar patinimas viršutinėje dešinėje pilvo dalyje, sąnarių skausmas, odos išbėrimas ar karščiavimas.
- **Imuninės sistemos sutrikimo, požymiai**, tokie kaip sąnarių skausmas ar jautrus saulei skruostų ar rankų išbėrimas (vilkligė), arba kosulys, dusulys, karščiavimas ar odos išbėrimas (sarkoidozė).
- **Mažo kraujo ląstelių kiekio požymiai**, tokie kaip nepraeinantis karščiavimas, lengviau nei įprastai atsirandančios kraujosruvos ir kraujavimas, kraujavimo po oda sukeltos nedidelės raudonos ar violetinės dėmės arba pablyškimas.
- **Sunkių odos sutrikimų požymiai**, tokie kaip rausvos į taikinius panašios dėmės ar apskritos liemens odos dėmės, kurių centre dažnai susidaro pūslelių, didelės odos lupimosi ir pleiskanavimo sritys (eksfoliacija), burnos ertmės, gerklės, nosies, lytinių organų ir akių gleivinės opos arba smulkūs pūliais užpildyti spuogeliai, kurie gali išplisti po visą kūną. Šios odos reakcijos gali būti lydimos karščiavimo.

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei pastebite nors vieną anksčiau minėtų požymių.

Vartojant Remsima buvo pastebėtas toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Skrandžio skausmas, pykinimas
- Virusinė infekcija, tokia kaip lūpų pūslelinė arba gripas
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, tokia kaip sinusitas
- Galvos skausmas
- Šalutinis poveikis dėl injekcijos
- Skausmas.

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Kepenų veiklos pakitimai, kepenų fermentų kiekio padidėjimas (stebimas kraujo tyrime)
- Plaučių ir krūtinės infekcijos, tokios kaip bronchitas ar pneumonija
- Sunkumas ar skausmas kvėpuojant, krūtinės skausmas
- Kraujavimas į skrandį ar žarnas, viduriavimas, nevirškinimas, rėmens graužimas, vidurių užkietėjimas
- Dilgėlinės tipo bėrimas (pūkslės), niežintis išbėrimas ar sausa oda
- Pusiausvyros sutrikimai ar galvos svaigimas
- Karščiavimas, padidėjęs prakaitavimas
- Kraujotakos sutrikimai, tokie kaip kraujospūdžio padidėjimas arba sumažėjimas
- Kraujosruva, karščio pylimai ar kraujavimas iš nosies, šilta, paraudusi oda (karščio pliūpsniai)
- Nuovargis ar silpnumas
- Bakterinės infekcijos, tokios kaip kraujo užkrėtimas, odos pūlinys ar odos infekcija (celiulitas)
- Grybelių sukelta odos infekcija
- Kraujo pakitimai, tokie kaip anemija ar mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Patinę limfmazgiai
- Depresija, miego sutrikimai
- Akių pakitimai, įskaitant akių paraudimą ir infekciją
- Greitas širdies plakimas (tachikardija) ar smarkus širdies plakimas (palpitacijos)
- Sąnarių, raumenų ar nugaros skausmas
- Šlapimo takų infekcija
- Žvynelinė, odos pakitimai, tokie kaip egzema ar plaukų slinkimas
- Injekcijos vietos reakcijos, tokios kaip skausmas, patinimas, paraudimas ar niežėjimas
- Drebulys, skysčių kaupimasis po oda, dėl ko ji patinsta
- Nutirpimo ar dilgsėjimo jutimas.

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- Kraujotakos nepakankamumas, venos patinimas
- Kraujo sanakaupa už kraujagyslės ribų (hematoma) arba kraujosruva
- Odos pakitimai, tokie kaip pūslės, karpos, nenormali odos spalva ar pigmentacija, lūpų tinimas, odos sustorėjimas arba paraudusi, žvynuota ir pleiskanojanti oda
- Sunkios alerginės reakcijos (pvz., anafilaksija), imuninės sistemos sutrikimas, vadinamas vilklige, alerginė reakcija į svetimus baltymus
- Ilgesnis žaizdų gijimas
- Tulžies pūslės ar kepenų patinimas (hepatitas), kepenų pažeidimas
- Užmaršumas, irzlumas, sumišimas, nervingumas
- Akių sutrikimai, tokie kaip neaiškus ar susilpnėjęs regėjimas, paburkusios akys, miežis
- Širdies nepakankamumo pasireiškimas ar pablogėjimas, retas pulsas
- Alpimas
- Traukuliai, nervų sistemos sutrikimai
- Žarnų prakiurimas ar užsikimšimas, skrandžio skausmas ar spazmai
- Kasos patinimas (pankreatitas)
- Grybelinės infekcijos, tokios kaip mielių grybelio sukelta infekcija arba grybelinė nagų infekcija

- Plaučių pakitimai (tokie kaip pabrinkimas)
- Skysčių kaupimasis aplink plaučius (pleuros efuzija)
- Susiaurėję plaučių kvėpavimo takai ir dėl to pasunkėjęs kvėpavimas
- Plaučių dangalo uždegimas, sukiantis aštrų krūtinės ląstos skausmą, kuris sustiprėja kvėpuojant (pleuritas)
- Tuberkuliozė
- Inkstų infekcijos
- Sumažėjęs trombocitų skaičius, per didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Makšties infekcijos
- Kraujo tyrimo rezultatai, rodantys vadinamųjų antikūnų prieš Jūsų pačių organizmo audinius susidarymą
- Pakitęs cholesterolio ir riebalų kiekis kraujyje.

Retas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų

- Tam tikras kraujo vėžys (limfoma)
- Kraujas nepakankamai aprūpina organizmą deguonimi, kraujotakos sutrikimai, tokie kaip kraujagyslių susiaurėjimas
- Smegenų dangalo uždegimas (meningitas)
- Infekcijos dėl nusilpusios imuninės sistemos
- Hepatito B infekcija, jei hepatitu B sirgote praeityje
- Imuninės sistemos sutrikimų sukeltas kepenų uždegimas (autoimuninis hepatitas)
- Kepenų sutrikimai, kurie sukelia odos ar akių pageltimą (gelta)
- Nenormalus audinių patinimas ar augimas
- Sunki alerginė reakcija, galinti sukelti sąmonės netekimą ir pavojų gyvybei (anafilaksinis šokas)
- Smulkių kraujagyslių patinimas (vaskulitas)
- Imuninis sutrikimas, galintis pažeisti plaučius, odą ar limfmazgius (toks kaip sarkoidozė)
- Imuninių ląstelių sankaupos, kurios susidaro dėl uždegiminio atsako (granuliomatozinė pažeida)
- Susidomėjimo ar emocijų trūkumas
- Sunkios odos ligos, tokios kaip toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso ir Džonsono sindromas bei ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė
- Kitos odos ligos, tokios kaip daugiaformė eritema, odos pūslės ir lupimasis arba šunvotės (furunkuliozė)
- Sunkūs nervų sistemos sutrikimai, tokie kaip skersinis mielitas, į išsėtinę sklerozę panaši liga, regos nervo uždegimas ar *Guillan-Barre* sindromas
- Akies uždegimas, kuris gali sutrikdyti regėjimą, įskaitant apakimą
- Skysčio kaupimasis aplink širdies sienelę (skystis perikardo ertmėje)
- Sunkios plaučių ligos (tokios kaip intersticinė plaučių liga)
- Melanoma (tam tikro tipo odos vėžys)
- Gimdos kaklelio vėžys
- Mažas kraujo ląstelių skaičius, įskaitant labai sumažėjusį baltųjų kraujo ląstelių skaičių
- Kraujavimo po oda sukeltos nedidelės raudonos ar violetinės dėmės
- Pakitę kraujo baltymo, kuris vadinamas komplemento faktoriumi ir kuris yra imuninės sistemos dalis, tyrimo rodmenys
- Lichenoidinės reakcijos (niežintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje.

Dažnis nežinomas: negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

- Vėžys
- Reta kraujo vėžio forma (kepenų ir blužnies T-ląstelių limfoma), dažniausiai pasireiškianti jauniems vyrams
- Kepenų nepakankamumas
- Merkelio ląstelių karcinoma (tam tikro tipo odos vėžys)
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai.

- Būklės, vadinamos dermatomiozitu (pasireiškia odos išbėrimu, lydymu raumenų silpnumo), pasunkėjimas
- Širdies smūgis
- Insultas
- Laikinas regėjimo praradimas infuzijos metu ar per 2 valandas po jos
- „Gyvųjų“ vakcinų suleidimo sukelta infekcija, pasireiškianti dėl nusilpusios Jūsų imuninės sistemos.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Remsima

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant etiketės ir dėžutės po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Vaistą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Be to, šį vaistą gamintojo dėžutėje galima laikyti ne šaldytuve, tačiau ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ir ne daugiau kaip vieną iki 28 dienų laikotarpį, bet ne ilgiau kaip iki gamintojo nurodyto tinkamumo laiko pabaigos. Šiuo atveju vaistą vėl padėti į šaldytuvą saugojimui negalima. Naują tinkamumo laiką užrašykite ant dėžutės (metai/mėnuo/diena). Nesuvartojus iki naujosios tinkamumo laiko pabaigos datos arba iki ant dėžutės nurodyto tinkamumo laiko pabaigos, pasirenkant ankstesnę datą, šį vaistą išmeskite.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padeda apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Remsima sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra infliksimabas. Kiekviename 1 ml vienos dozės užpildytame švirkšte yra 120 mg infliksimabo.
- Pagalbinės medžiagos yra acto rūgštis, natrio acetatas trihidratas, sorbitolis, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

Remsima išvaizda ir kiekis pakuotėje

Remsima yra skaidrus arba opalescuojantis bespalvis arba šviesiai rudos spalvos skystis, teikiamas vienkartiniam užpildytame švirkšte.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 užpildytas švirkštas su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais, 2 užpildyti švirkštai su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais 4 užpildyti švirkštai su 4 alkoholiu suvilgytais tamponais arba 6 užpildyti švirkštai su 6 alkoholiu suvilgytais tamponais.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 užpildytas švirkštas su automatine adatos apsauga ir 2 alkoholiu suvilgytais tamponais, 2 užpildyti švirkštai su automatine adatos apsauga ir 2 alkoholiu suvilgytais tamponais, 4 užpildyti švirkštai su automatine adatos apsauga ir 4 alkoholiu suvilgytais tamponais arba 6 užpildyti švirkštai su automatine adatos apsauga ir 6 alkoholiu suvilgytais tamponais.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Vokietija

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

Kymos, SL
Ronda De Can Fatjó,
7B. 08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Ispanija

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

Deutschland

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

Eesti

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

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

info@mint.com.mt

Nederland

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

Norge

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

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)

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

7. Naudojimo nurodymai

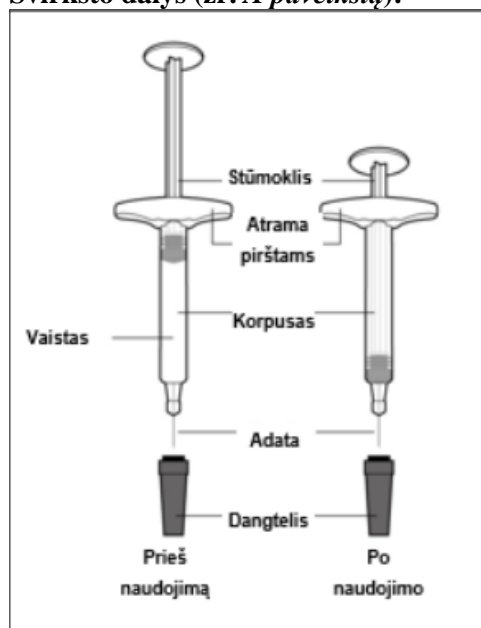
Prieš naudodamiesi Remsima švirkštu atidžiai perskaitykite šiuos nurodymus. Jeigu turite klausimų apie naudojimąsi Remsima švirkštu, pasitarkite su Jums paslaugas teikiančiu mediku.

Svarbi informacija

- Naudokite švirkštą **TIK TADA**, jeigu Jums paslaugas teikiantis medikas Jus pamokė, kaip tinkamai pasiruošti ir atlikti injekciją.
- Paklauskite mediko, kaip dažnai reikia atlikti injekcijas.
- Kiekvienai injekcijai rinkitės paeiliui vis kitą vietą. Kiekviena nauja injekcijos vieta turi būti bent 3 cm atstumu nuo ankstesnės vietos.
- **Nesinaudokite** švirkštu, jeigu jis buvo numestas arba matomai apgadintas. Apgadintas švirkštas gali neveikti tinkamai.
- **Nenaudokite** švirkšto pakartotinai.
- **Niekada nepurtykite** švirkšto.

Apie Remsima švirkštą

Švirkšto dalys (žr. A paveikslą):



Paveikslas A

- **Nenuimkite** dangtelio, kol nebūsate pasiruošę švirkšti. Nuėmę dangtelį **nebedėkite** jo ant švirkšto.

Pasiruošimas injekcijai

1. Surinkite injekcijos reikmenis.

- Raskite gerai apšviestą, švarų, lygų paviršių, pavyzdžiui, stalą ar stalviršį.
- Išimkite švirkštą iš šaldytuve laikomos kartoninės dėžutės, laikydami už švirkšto korpuso vidurio.
- Būtinai turėkite šiuos reikmenis:
 - Švirkštas
 - Alkoholiu suvilgytas tamponas
 - Vatos ar marlės tamponėlis*
 - Pleistras*
 - Aštrių atliekų dėžutė*

*Šių dalykų dėžutėje nėra.

2. Patikrinkite švirkštą.

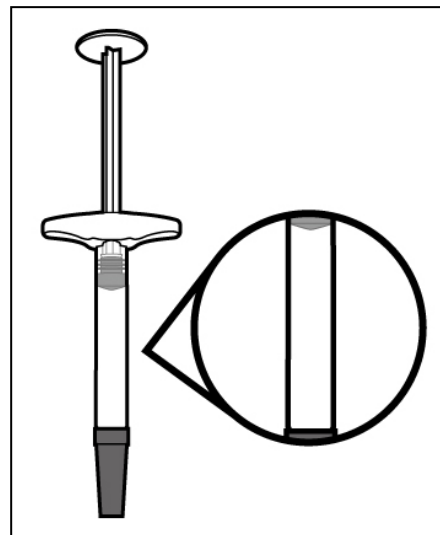
Nenaudokite švirkšto, jeigu:

- jis įskilęs arba apgadintas;
- baigėsi tinkamumo laikas.

3. Patikrinkite vaistą (žr. *B paveikslą*).

Skystis turi būti nuo skaidraus ir bespalvio iki šviesiai rudo. **Negalima naudoti** švirkšto, jeigu skystis drumstas, pakeitęs spalvą arba jo sudėtyje yra dalelių.

Pastaba. Skystyje gali matytis oro burbuliukų. Tai normalu.



B paveikslas

4. Palaukite 30 minučių.

- Palikite švirkštą kambario temperatūroje 30 minučių, kad savaimė sušiltų.

Nešildykite švirkšto šilumos šaltiniais, pvz., karštu vandeniu arba mikrobangų krosnelėje.

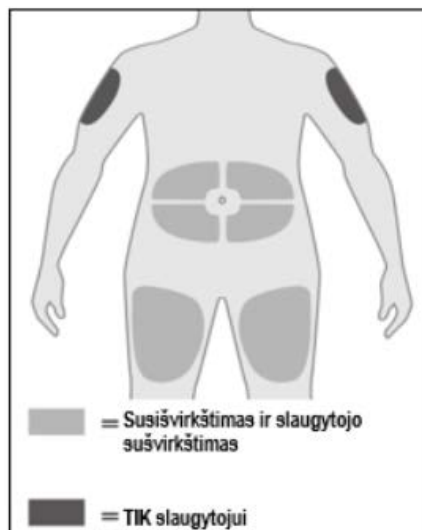
5. Pasirinkite injekcijos vietą (žr. C paveikslą).

a. Pasirinkite injekcijos vietą. Galimos leidimo vietos:

- priekinė šlaunų dalis;
- pilvas, išskyrus 5 cm sritį aplink bambą;
- išorinė žastų pusė (tik SLAUGYTOJUI).

Neleiskite į sritį 5 cm atstumu nuo bambos arba ten, kur oda jautri, pažeista, nubrodinta arba randuota.

Pastaba. Kiekvienai injekcijai rinkitės paeiliui vis kitą vietą. Kiekviena nauja injekcijos vieta turi būti bent 3 cm atstumu nuo ankstesnės vietos.



C paveikslas

6. Nusiplaukite rankas.

a. Nusiplaukite rankas muilu bei vandeniu ir kruopščiai jas nusauskite.

7. Nuvalykite injekcijos vietą.

a. Nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu.

b. Prieš injekciją leiskite odai nudžiūti.

Nepūskite ir nelieskite šios vietos iki injekcijos.

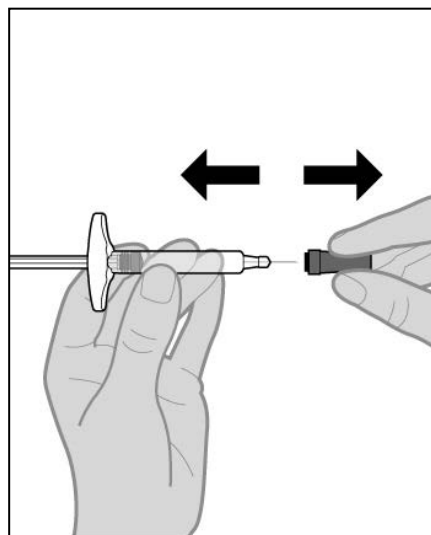
Injekcijos suleidimas.

8. Nuimkite dangtelį (žr. D paveikslą).

a. Numaukite dangtelį traukdami tiesiai ir padėkite į šoną.

Nelieskite adatos. Galite įsidurti.

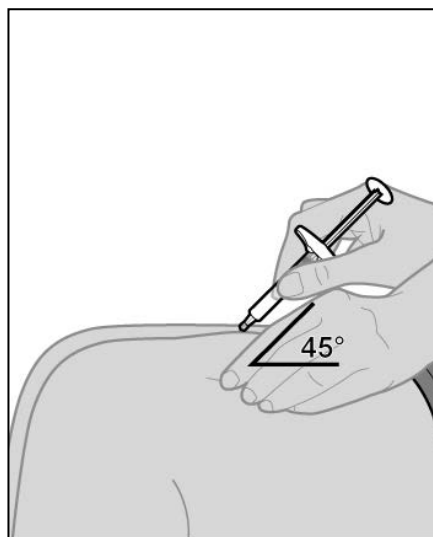
Pastaba. Normalu matyti kelis lašus skysčio, išbėgančius iš adatos.



D paveikslas

9. Įdurkite švirkštą į injekcijos vietą (žr. E paveikslą).

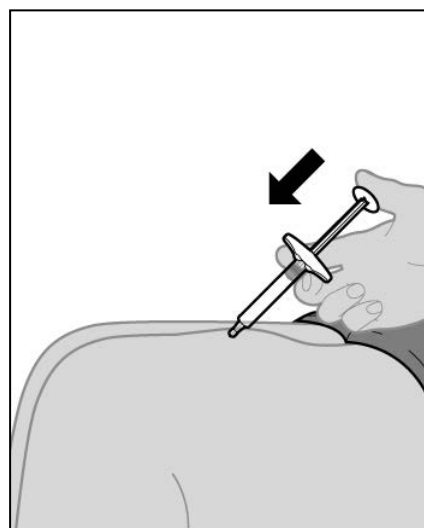
- a. Laikykite švirkštą už korpuso vienos rankos nykščiu ir smiliumi.
- b. Kita ranka lengvai suimkite nuvalytą odos lopinėlį.
- c. Staigiu smeigiamuoju judesiu įdurkite visą adatą į suimtą vietą maždaug 45 laipsnių kampu.



E paveikslas

10. Atlikite injekciją (žr. *F paveikslą*).

- a. Įdūrę adatą paleiskite suimtą odą.
- b. Lėtai stumkite stūmoklį iki galo, kol švirkštas ištuštės.

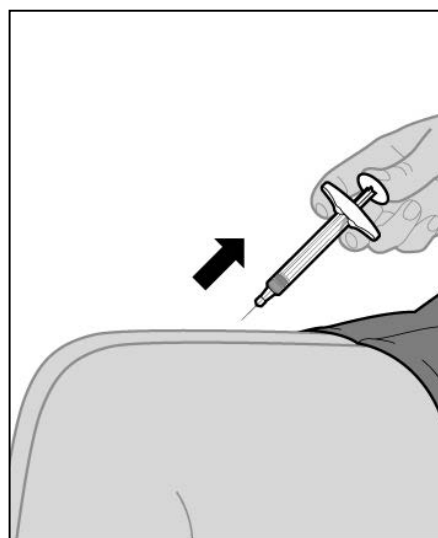


F paveikslas

11. Ištraukite adatą iš injekcijos vietos (žr. *G paveikslą*).

- a. Ištraukite adatą iš odos tuo pačiu kampu, koku ji buvo įdurta.
- b. 10 sekundžių palaikykite švelniai prispaudę vatos ar marlės tamponėlį ant injekcijos vietos.
- c. Jeigu reikia, užklijuokite pleistrą.

Netrinkite injekcijos vietos.



G paveikslas

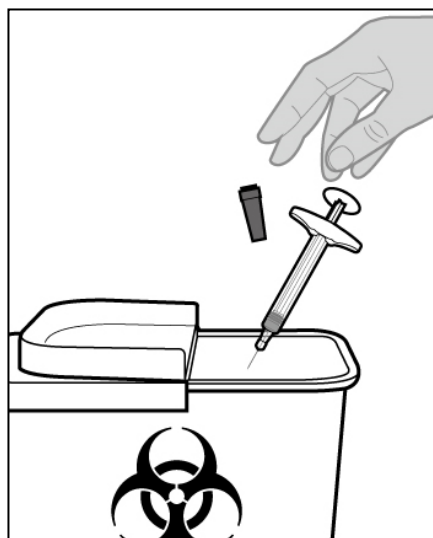
Po injekcijos

12. Išmeskite švirkštą (žr. *H paveikslą*).

- a. Iškart po naudojimo įdėkite panaudotą švirkštą į patvirtintą aštrių atliekų dėžę.
- b. Jei neturite patvirtintos aštrių atliekų dėžės, galite naudoti buitinę dėžę, kuri:
 - yra pagaminta iš atsparaus plastiko;
 - gali būti uždaroma sandariu nepraduriamu dangčiu, kad aštrūs daiktai neiškristų;
 - būtų pastatoma ir stabili naudojimo metu;
 - nelaidi skysčiams; ir
 - tinkamai paženklinta, įspėjant, kad joje yra pavojingų atliekų.
- c. Kai aštrių atliekų dėžė beveik prisipildo, ją reikia išmesti pagal vietos reikalavimus.

Neuždenkite švirkšto dangteliu pakartotinai.

Pastaba. Švirkštą ir aštrių atliekų dėžutę laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.



H paveikslas

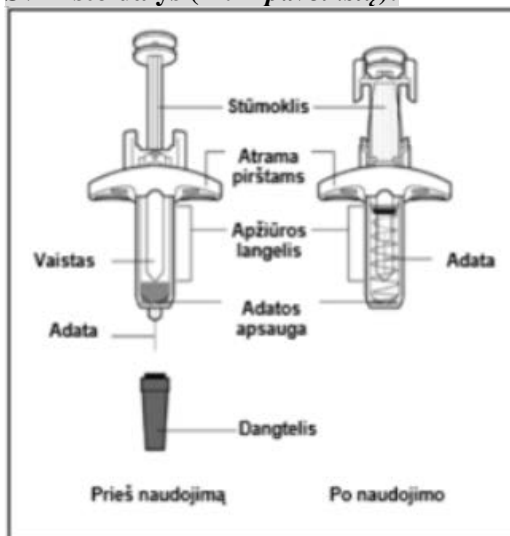
Prieš naudodamiesi Remsima švirkštu atidžiai perskaitykite šiuos nurodymus. Jeigu turite klausimų apie naudojimąsi Remsima švirkštu, pasitarkite su Jums paslaugas teikiančiu mediku.

Svarbi informacija

- Naudokite švirkštą **TIK TADA**, jeigu Jums paslaugas teikiantis medikas Jus pamokė, kaip tinkamai pasiruošti ir atlikti injekciją.
- Paklauskite mediko, kaip dažnai reikia atlikti injekcijas.
- Kiekvienai injekcijai rinkitės paeiliui vis kitą vietą. Kiekviena nauja injekcijos vieta turi būti bent 3 cm atstumu nuo ankstesnės vietos.
- **Nesinaudokite** švirkštu, jeigu jis buvo numestas arba matomai apgadintas. Apgadintas švirkštas gali neveikti tinkamai.
- **Nenaudokite** švirkšto pakartotinai.
- **Niekada nepurtykite** švirkšto.

Apie Remsima švirkštą

Švirkšto dalys (žr. A paveikslą):



A paveikslas

- **Nenuimkite** dangtelio, kol nebūsate pasiruošę švirkšti. Nuėmę dangtelį **nebedėkite** jo ant švirkšto.

Pasiruošimas injekcijai

1. Surinkite injekcijos reikmenis.

- a. Raskite gerai apšviestą, švarų, lygų paviršių, pavyzdžiui, stalą ar stalviršį.
 - b. Išimkite švirkštą iš šaldytuve laikomos kartoninės dėžutės, laikydami už švirkšto korpuso vidurio.
 - c. Būtinai turėkite šiuos reikmenis:
 - Švirkštas
 - Alkoholiu suvilgytas tamponas
 - Vatos ar marlės tamponėlis*
 - Pleistras*
 - Aštrių atliekų dėžutė*
- *Šių dalykų dėžutėje nėra.

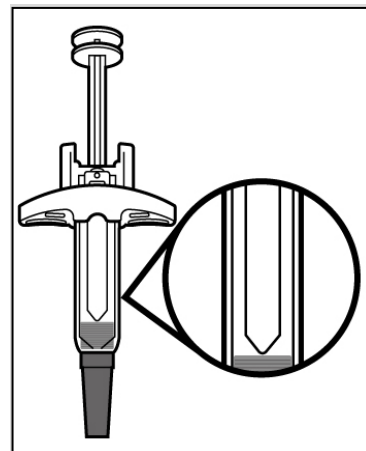
2. Patikrinkite švirkštą.

Nenaudokite švirkšto, jeigu:

- jis įskilęs arba apgadintas.
- baigėsi tinkamumo laikas.

3. Patikrinkite vaistą (žr. B paveikslą).

Skystis turi būti nuo skaidraus ir bespalvio iki šviesiai rudo. **Negalima naudoti** švirkšto, jeigu skystis drumstas, pakeitęs spalvą arba jo sudėtyje yra dalelių. *Pastaba. Skystyje gali matytis oro burbuliukai. Tai normalu.*



B paveikslas

4. Palaukite 30 minučių.

- a. Palikite švirkštą kambario temperatūroje 30 minučių, kad savaime sušiltų.

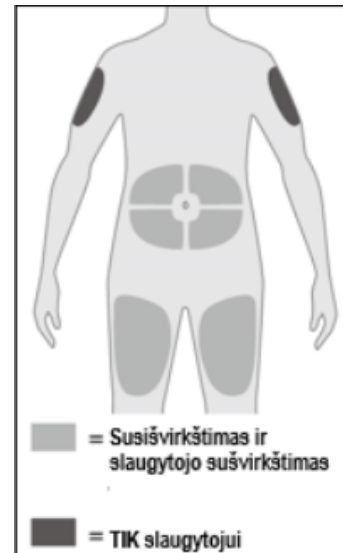
Nešildykite švirkšto šilumos šaltiniais, pvz., karštu vandeniu arba mikrobangų krosnelėje.

5. Pasirinkite injekcijos vietą (žr. C paveikslą).

- a. Pasirinkite injekcijos vietą. Galimos leidimo vietos:
 - priekinė šlaunų dalis.
 - pilvas, išskyrus 5 cm sritį aplink bambą.
 - išorinė žastų pusė (tik SLAUGYTOJUI).

Neleiskite į sritį 5 cm atstumu nuo bambos arba ten, kur oda jautri, pažeista, nubrozdingta arba randuota.

Pastaba. Kiekvienai injekcijai rinkitės paeiliui vis kitą vietą. Kiekviena nauja injekcijos vieta turi būti bent 3 cm atstumu nuo ankstesnės vietos.



C paveikslas

6. Nusiplaukite rankas.

- a. Nusiplaukite rankas muilu bei vandeniu ir kruopščiai jas nusauskite.

7. Nuvalykite injekcijos vietą.

- a. Nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu.
- b. Prieš injekciją leiskite odai nudžiūti.

Nepūskite ir nelieskite šios vietos iki injekcijos.

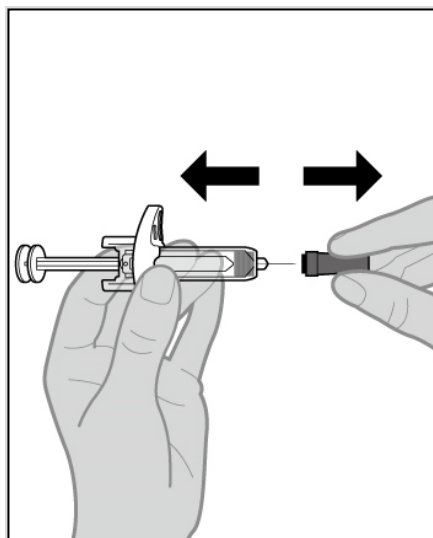
Injekcijos suleidimas.

8. Nuimkite dangtelį (žr. *D paveikslą*).

- a. Numaukite dangtelį traukdami tiesiai ir padėkite į šoną.

Nelieskite adatos. Galite įsidurti.

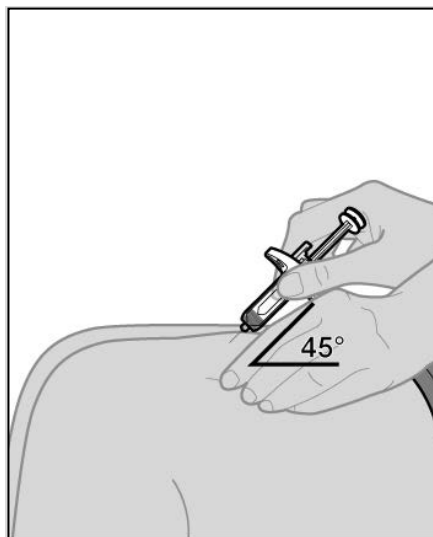
Pastaba. Normalu matyti kelis lašus skysčio, išbėgančius iš adatos.



D paveikslas

9. Įdurkite švirkštą į injekcijos vietą (žr. *E paveikslą*).

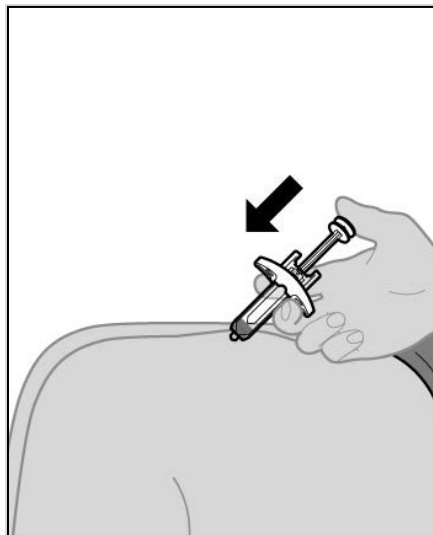
- a. Laikykite švirkštą už korpuso vienos rankos nykščiu ir smiliumi.
- b. Kita ranka lengvai suimkite nuvalytą odos lopinėlį.
- c. Staigiu smeigiamuoju judesiu įdurkite visą adatą į suimtą vietą maždaug 45 laipsnių kampu.



E paveikslas

10. Atlikite injekciją (žr. *F paveikslą*).

- a. Įdūrę adatą paleiskite suimtą odą.
- b. Lėtai stumkite stūmoklį iki galo, kol švirkštas ištuštės.

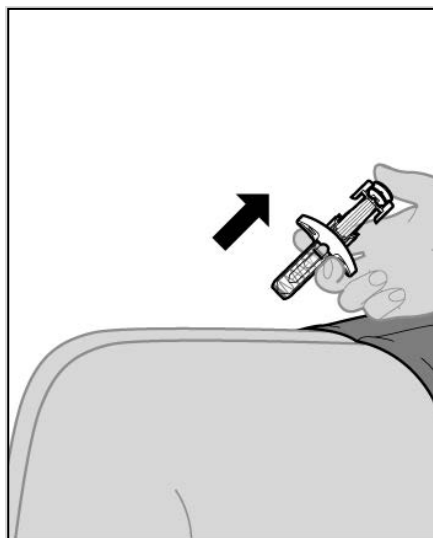


F paveikslas

11. Ištraukite *švirkštą* iš injekcijos vietos (žr. *G paveikslą*).

- a. Kai švirkštas ištuštėja, lėtai pakelkite nykštį nuo stūmoklio, kol adatą visiškai uždengs automatinė adatos apsauga.
- b. 10 sekundžių palaikykite švelniai prispaudę vatos ar marlės tamponėlį ant injekcijos vietos.
- c. Jeigu reikia, užklijuokite pleistrą.

Netrinkite injekcijos vietos.



G paveikslas

Po injekcijos

12. Išmeskite švirkštą (žr. H paveikslą).

- a. Iškart po naudojimo įdėkite panaudotą švirkštą į patvirtintą aštrių atliekų dėžę.
- b. Jei neturite patvirtintos aštrių atliekų dėžės, galite naudoti buitinę dėžę, kuri:
 - yra pagaminta iš atsparaus plastiko;
 - gali būti uždaroma sandariu nepraduriamu dangčiu, kad aštrūs daiktai neiškristų;
 - būtų pastatoma ir stabili naudojimo metu;
 - nelaidi skysčiams; ir
 - tinkamai paženklinta, įspėjant, kad joje yra pavojingų atliekų.
- c. Kai aštrių atliekų dėžė beveik prisipildo, ją reikia išmesti pagal vietos reikalavimus.

Neuždenkite švirkšto dangteliu pakartotinai.

Pastaba. Švirkštą ir aštrių atliekų dėžutę laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.



H paveikslas

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Remsima 120 mg injekcinio tirpalo užpildytame švirkštiklyje infliksimabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums taip pat duos paciento priminimo kortelę, joje yra svarbi informacija apie vaisto saugumą, kurią turite žinoti prieš pradėdant gydymą ir gydymo Remsima metu.
- Pradėdami naują kortelę, šią kortelę išlaikykite informacijai dar 4 mėnesius po paskutinės Remsima dozės.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje

1. Kas yra Remsima ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Remsima
3. Kaip vartoti Remsima
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Remsima
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo nurodymai

1. Kas yra Remsima ir kam jis vartojamas

Remsima sudėtyje yra veikliosios medžiagos – infliksimabo. Infliksimabas yra monokloniniai antikūnai – tam tikri baltymai, prisitvirtinantys prie specifinių taikinių organizme, vadinamų TNF alfa (naviko nekrozės faktoriaus alfa (angl. *Tumour necrosis factor alpha*, *TNF α*)).

Remsima priskiriamas vaistų grupei, vadinamai „TNF blokatoriai“. Jis yra skirtas suaugusiems pacientams gydyti šias uždegimines ligas:

- Reumatoidinį artritą
- Psoriazinį artritą
- Ankilozinį spondilitą (Bechterevo ligą)
- Psoriazę
- Krono ligą
- Opinį kolitą.

Remsima poveikis pasireiškia jam selektyviai prisijungus prie TNF alfa ir blokuojant jo veikimą. TNF alfa dalyvauja organizme vykstančiuose uždegiminiuose procesuose, todėl jo blokavimas gali susilpninti uždegimą.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga. Jei sergate aktyviu reumatoidiniu artritu, Jūs pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, Jums bus skirta Remsima kartu su kitu vaistu – metotreksatu, siekiant:

- sumažinti ligos požymius ir simptomus,
- sulėtinti Jūsų sąnarių pažeidimą,
- pagerinti Jūsų fizinę funkcijas.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga, dažniausiai lydima psoriazės. Jei Jūs sergate aktyviu psoriaziniu artritu, iš pradžių Jums bus paskirti kiti medikamentai. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, Jums bus skirta Remsima, siekiant:

- sumažinti ligos požymius ir simptomus,
- sulėtinti Jūsų sąnarių pažeidimą,
- pagerinti Jūsų fizinės funkcijas.

Ankilozinis spondilitas (Bechterevo liga)

Ankilozinis spondilitas yra uždegiminė stuburo liga. Jei sergate ankiloziniu spondilitu, Jūs pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, Jums bus skirta Remsima siekiant:

- sumažinti ligos požymius ir simptomus,
- pagerinti Jūsų fizinės funkcijas.

Psoriazė

Psoriazė yra uždegiminė odos liga. Jei Jūs sergate vidutinio sunkumo ar sunkia paprastąja psoriaze, iš pradžių Jums bus paskirti kiti vaistai ar kitas gydymas, pvz., fototerapija. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, Jums bus skirta Remsima ligos požymiams ir simptomams sumažinti.

Opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė žarnyno liga. Jei sergate opiniu kolitu, Jūs pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, tai ligai gydyti Jums bus skirta Remsima.

Krono liga

Krono liga yra uždegiminė žarnyno liga. Jei sergate Krono liga, pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, Jums bus skirta Remsima siekiant:

- gydyti aktyvią Krono ligą,
- sumažinti nenormalių angų (fistulių) tarp Jūsų žarnų ir odos skaičių, kai kiti vaistai arba chirurginė operacija buvo neefektyvu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Remsima

Remsima vartoti negalima

- jeigu yra alergija infliksimabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje),
- jeigu yra alergija pelės baltymams,
- jeigu sergate tuberkulioze (TB) ar kitomis sunkiomis infekcinėmis ligomis, įskaitant pneumoniją ar sepsį (sunkią bakterinę kraujo infekciją),
- jeigu sergate širdies nepakankamumu, kuris yra vidutinio sunkumo ar sunkus.

Nevartokite Remsima, jei yra bent viena iš išvardintų būklių. Jeigu abejojate, pasitarkite su savo gydytoju, prieš Jums skiriant Remsima.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Remsima, jei:

Anksčiau buvo taikytas gydymas bet koku vaistu, kurio sudėtyje yra infliksimabo

- Pasakykite savo gydytojui, jei Jums praeityje jau buvo taikytas gydymas vaistais, kurių sudėtyje yra infliksimabo ir dabar vėl pradėdamas gydymą Remsima.
- Jei gydymo infliksimabu metu buvo ilgesnė nei 16 savaičių pertrauka, vėl pradėjus gydymą, alerginių reakcijų tikimybė yra didesnė.

Reakcija injekcijos vietoje

- Kai kurie pacientai, vartoję infliksimabą poodine injekcija, patyrė reakcijų injekcijos vietoje. Reakcijos injekcijos vietoje požymiai gali būti odos paraudimas, skausmas, niežulys, patinimas, sukietėjimas, kraujosruva, kraujavimas, šalčio pojūtis, dilgčiojimo jausmas, sudirginimas, išbėrimas, opa, dilgėlinė, pūslės ir šašai ant odos injekcijos vietoje.
- Dauguma šių reakcijų yra lengvos ar vidutinio sunkumo ir dažniausiai savaime praeina per dieną.

Infekcijos

- Pasakykite savo gydytojui prieš pradėdami vartoti Remsima, jei Jums yra infekcija, net jei ji yra labai nedidelė.
- Prieš pradėdami gydymą Remsima, jeigu kada nors gyvenote ar keliavote po regionus, kur infekcijos, vadinamos histoplazmoze, kokcidioidomikoze ar blastomikoze, yra dažnos. Šias infekcijas sukelia specifinių tipų grybeliai, kurie gali pažeisti plaučius ar kitas kūno dalis.
- Gydant Remsima, Jūs galite būti imlesnis infekcijoms. Jų pavojus yra didesnis, jei esate 65 metų amžiaus ar vyresnis.
- Šios infekcijos (tuberkuliozė arba sukeltos virusų, grybelių, bakterijų ar kitų aplinkoje esančių mikroorganizmų) ir sepsis gali sukelti pavojų gyvybei.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei gydymo Remsima metu atsiranda infekcijos požymių. Tai karščiavimas, kosulys, į gripą panašūs simptomai, prasta savijauta, paraudusi arba karšta oda, žaizdos ar dantų sutrikimai. Gydytojas gali patarti laikinai sustabdyti gydymą Remsima.

Tuberkuliozė (TB)

- Labai svarbu pasakyti savo gydytojui, jei kada nors sirgote TB ar turėjote artimų kontaktų su žmonėmis, sirgusiais arba sergančiais TB.
- Gydytojas ištirs, ar Jūs nesergate TB. Buvo gauta pranešimų, kad TB susirgo infliksimabu gydyti pacientai, netgi gydomi vaistais nuo TB. Šių tyrimų rezultatus gydytojas įrašys į paciento priminimo kortelę.
- Jei gydytojas mano, kad Jums yra rizika susirgti TB, prieš pradėdami gydymą Remsima Jums gali būti paskirti vaistai TB gydyti.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei vartojant Remsima pasireiškia TB požymiai. Tai nepraeinantis kosulys, svorio netekimas, nuovargis, karščiavimas, prakaitavimas naktį.

Hepatito B virusas

- Prieš vartodami Remsima, pasakykite savo gydytojui, jei Jūs esate hepatito B viruso nešiotojas arba kada nors buvote jo infekuotas (-a).
- Jeigu manote, kad Jums galėtų kilti pavojus užsikrėsti hepatitu B, pasakykite savo gydytojui.
- Gydytojas ištirs Jus dėl hepatito B viruso infekcijos.
- Gydymas TNF blokatoriais, tokiais kaip Remsima, gali sukelti hepatito B viruso atsinaujinimą pacientams, nešiojantiems šį virusą, kuris kai kuriais atvejais gali būti pavojingas gyvybei.
- Gali būti, kad atsinaujinus hepatitui B gydytojas sustabdys gydymą ir galbūt skirs vaistų, pvz., veiksmingą antivirusinę terapiją su palaikomoju gydymu.

Širdies sutrikimai

- Pasakykite gydytojui, jei Jums yra širdies sutrikimų, tokių kaip nesunkus širdies nepakankamumas.
- Gydytojas pageidaus atidžiai stebėti Jūsų širdies funkciją.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei vartojant Remsima atsiranda naujų ar pasunkėjo buvę širdies nepakankamumo požymiai. Tai dusulys ar pėdų tinimas.

Vėžys ir limfoma

- Pasakykite savo gydytojui prieš pradėdami vartoti Remsima, jei sergate ar kada nors sirgote limfoma (kraujo vėžio atmaina) ar kita navikine liga.
- Pacientams, ilgai sergantiems sunkiu reumatoidiniu artritu, gali kilti didesnė rizika susirgti limfoma.
- Remsima vartojantys pacientai gali turėti didesnę riziką susirgti limfoma ar kita navikine liga.
- Kai kurie TNF blokatoriais, įskaitant infliksimaba, gydyti pacientai susirgo reta vėžio forma, vadinama hepatosplenine T-ląstelių limfoma. Dauguma šių pacientų buvo paaugliai berniukai ir jauni vyrai, dauguma sirgo arba Krono liga, arba opiniu kolitu. Šio tipo vėžys dažniausiai baigėsi mirtimi. Beveik visi šie pacientai be TNF blokatorių vartojo ir azatioprina ar 6-merkaptopurino.
- Kai kurie infliksimabu gydyti pacientai susirgo tam tikros formos odos vėžiu. Gydomo metu arba vėliau pastebėję bet kokių odos pokyčių ar išaugų, pasakykite gydytojui.
- Kai kurios reumatoidiniu artritu sirgusios ir infliksimabau gydytos moterys susirgo gimdos kaklelio vėžiu. Remsima vartojančioms moterims, įskaitant vyresnes nei 60 metų amžiaus, gydytojas gali rekomenduoti reguliariai tirtis dėl gimdos kaklelio vėžio.

Plaučių liga arba intensyvus rūkymas

- Pasakykite savo gydytojui prieš pradėdami vartoti Remsima, jei sergate plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) arba daug rūkote.
- Pacientams, sergantiems LOPL bei pacientams, kurie daug rūko, gydomiems Remsima, gali būti padidėjusi rizika susirgti vėžiu.

Nervų sistemos ligos

- Pasakykite savo gydytojui prieš pradėdami vartoti Remsima, jei turite arba kada nors turėjote problemų, kurios gali paveikti Jūsų nervų sistemą. Tai išsėtinė sklerozė, Guillan-Barre sindromas, jei Jums būna priepuoliai ar buvo diagnozuotas „regos nervo uždegimas“. Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei vartojant Remsima atsiranda nervų ligos simptomų. Tai regėjimo pokyčiai, rankų ir kojų silpnumas, bet kurios kūno dalies sustingimas ar dilgčiojimas.

Nenormalios angos odoje

- Prieš pradėdami vartoti Remsima, pasakykite savo gydytojui, jei Jums yra nenormalių angų odoje (fistulių).

Skiepai

- Pasitarkite su savo gydytoju, jei Jus neseniai skiepijo ar Jums reikės skiepytis.
- Rekomenduojamus skiepus reikia atlikti prieš pradėdami vartoti Remsima. Vartojant Remsima galima skiepytis kai kuriomis vakcinomis, bet negalima skiepytis gyvomis vakcinomis (t.y. tokiomis, kurių sudėtyje yra gyvų susilpnintų infekcijos sukėlėjų), kadangi jos gali sukelti infekcinių ligų. Skiepijimas kai kuriomis vakcinomis gali sukelti infekcines ligas.
- Jeigu nėštumo metu vartojote Remsima, taip pat gali būti padidėjęs Jūsų kūdikio apkrėtimo infekcinėmis ligomis pavojus, jeigu pirmaisiais jo gyvenimo metais jis bus paskiepytas gyvosiomis vakcinomis. Būtinai pasakykite savo kūdikio gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui apie tai, kad vartojate Remsima, ir jis nuspręs, kada ir kokia vakcina galima skiepyti Jūsų kūdikį, įskaitant gyvasias vakcinas, tokias kaip BCG vakcina (nuo tuberkuliozės).
- Jeigu žindote kūdikį, prieš skiepijant kūdikį bet kuria vakcina būtinai pasakykite savo kūdikio gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui apie tai, kad vartojate Remsima. Daugiau informacijos rasite skyriuje „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

- Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu neseniai buvote gydytas arba Jus planuojama gydyti infekcinės kilmės vaistine medžiaga (pvz., BCG, kurią instilijuojant gydomas vėžys).

Chirurginės operacijos ar odontologijos procedūros

- Pasakykite savo gydytojui, jei Jums bus atliekama chirurginė operacija ar odontologinė procedūra.
- Pasakykite chirurgui ar odontologui, kad vartojate Remsima ir parodykite jiems paciento priminimo kortelę.

Kepenų sutrikimai

- Kai kuriems pacientams, vartojantiems Remsima, išsivystė sunkūs kepenų sutrikimai.
- Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei vartojant Remsima, atsiranda kepenų sutrikimų simptomų. Tai odos ir akių pageltimas, tamsiai rudos spalvos šlapimas, skausmas ar patinimas viršutinėje dešinėje pilvo srityje, sąnarių skausmas, odos išbėrimas ar karščiavimas.

Sumažėjęs kraujo ląstelių kiekis

- Kai kuriems pacientams, vartojantiems Remsima, organizmas gali negaminti pakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda kovoti su infekcijomis ar sustabdyti kraujavimą.
- Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei vartojant Remsima, atsiranda sumažėjusio kraujo ląstelių kiekio simptomų. Tai nuolatinis karščiavimas, lengviau nei įprastai atsirandantis kraujavimas ar kraujosruvos, kraujavimo po oda sukeltos nedidelės raudonos ar violetinės dėmės, arba jeigu atrodo pablyškę.

Imuninės sistemos sutrikimai

- Kai kuriems pacientams, vartojantiems Remsima, išsivystė vilklige vadinamo imuninės sistemos sutrikimo simptomų.
- Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei vartojant Remsima, atsiranda vilkligės simptomų. Tai sąnarių skausmas arba skruostų ar rankų sričių išbėrimas, kuris yra jautrus saulės šviesai.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite šio vaisto vaikams ir paaugliams iki 18 metų, nes nėra duomenų, kurie rodytų, kad šis vaistas yra saugus ir veiksmingas šiai amžiaus grupei.

Kiti vaistai ir Remsima

Pacientai, kurie serga uždegiminėmis ligomis, jau vartoja vaistų šioms ligoms gydyti. Šie vaistai patys gali sukelti šalutinį poveikį. Gydytojas Jums patars, kokių kitų vaistų vartojimą tęsti vartojant Remsima.

Jeigu vartojate, neseniai vartojote ar planuojate vartoti kitų vaistų, taip pat ir kitų vaistų Krono ligai, opiniam kolitui, reumatoidiniam artritui, ankilozuojančiam spondilitui, psoriaziniam artritui ar psoriazei gydyti arba be recepto įsigytų vaistų, įskaitant vitaminus ar augalinius vaistinius preparatus, apie tai pasakykite gydytojui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate:

- Vaistų, veikiančių imuninę sistemą.
- Kineret (kuriame yra anakinros). Remsima negalima vartoti kartu su Kineret.
- Orencia (kuriame yra abataceptos). Remsima negalima vartoti kartu su Orencia.

Gydymo Remsima metu Jums negalima skiepytis gyvosiomis vakcinomis. Jeigu vartojote Remsima nėštumo metu arba jeigu vartojate Remsima žindymo laikotarpiu, prieš skiepijant kūdikį bet kokia

vakcina pasakykite savo kūdikio gydytojui ir kitiems Jūsų vaiku besirūpinantiems sveikatos priežiūros specialistams apie gydymąsi Remsima.

Jeigu abejojate, ar Jums tinka bent vienas minėtų teiginių, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Remsima.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Nėštumo metu ir žindymo laikotarpiu Remsima vartotinas tik tais atvejais, kai gydytojas mano, kad tai neabejotinai būtina.
- Saugokitės pastojimo, kol vartojate Remsima ir paskui dar 6 mėnesius. Dėl kontracepcijos gydymo laikotarpiu pasitarkite su savo gydytoju.
- Jeigu Jūs vartojote Remsima nėštumo metu, pavojus susirgti infekcine liga Jūsų kūdikiui gali būti didesnis.
- Prieš skiepijant Jūsų kūdikį bet kokia vakcina, būtinai pasakykite jo gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui apie tai, kad vartojate Remsima. Jeigu vartojote Remsima nėštumo metu, BCG vakcina (nuo tuberkuliozės), suleista Jūsų kūdikiui per 12 mėnesių po gimimo, gali sukelti infekcinę ligą su sunkiomis komplikacijomis, įskaitant mirtį. Gyvosiomis vakcinomis, pvz., BCG vakcina, Jūsų kūdikio negalima skiepyti 12 mėnesių po gimimo, nebent Jūsų kūdikio gydytojas rekomenduoja kitaip. Daugiau informacijos rasite poskyryje „Skiepai“.
- Jeigu žindote kūdikį, prieš skiepijant kūdikį bet kuria vakcina būtinai pasakykite savo kūdikio gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui apie tai, kad vartojate Remsima. Žindymo laikotarpiu Jūsų kūdikio negalima skiepyti gyvosiomis vakcinomis, nebent Jūsų kūdikio gydytojas rekomenduoja kitaip.
- Nėštumo metu infliksimabu gydytų moterų kūdikiams yra pastebėta labai sumažėjęsio baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus atvejų. Jeigu Jūsų kūdikis nuolat karščiuoja arba serga infekcinėmis ligomis, nedelsdami susisieki su savo kūdikio gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Remsima gebėjimo vairuoti, naudotis įrankiais ar valdyti mechanizmus veikti neturėtų. Jeigu po Remsima infuzijos jaučiate pavargę, svaigsta galva arba savijauta yra prasta, tai nevairuokite ir nevaldykite jokių įrankių ar mechanizmų.

Remsima sudėtyje yra natrio ir sorbitolio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. Y. Jis beveik neturi reikšmės, o kiekvienoje 120 mg šio vaisto dozėje yra 45 mg sorbitolio.

3. Kaip vartoti Remsima

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Reumatoidinis artritas

Gydytojas pradės Jūsų gydymą dviem Remsima infuzijomis į veną dozėmis, lygiomis 3 mg vienam kūno masės kilogramui (leidžiama į veną, paprastai rankos, per 2 valandų laikotarpį), arba be jų. Jeigu gydymui pradėti skiriamos Remsima intraveninės infuzijos dozės, jos vartojamos 2 savaitių intervalu leidžiant į veną. Praėjus 4 savaitėms nuo paskutinės infuzijos į veną, Remsima Jums bus suleista injekcija po oda (poodine injekcija).

Įprasta rekomenduojama Remsima poodinės injekcijos dozė yra 120 mg kartą per 2 savaites, neatsižvelgiant į kūno masės.

Psoriazinis artritas, ankilozinis spondilitas (Bechterevo liga) ir psoriazė

Gydytojas pradės Jūsų gydymą dviem Remsima infuzijomis į veną dozėmis, lygiomis 5 mg vienam kūno masės kilogramui (leidžiama į veną, paprastai rankos, per 2 valandų laikotarpį). Vartojama infuzija į veną 2 savaitių intervalu. Praėjus 4 savaitėms nuo paskutinės infuzijos į veną, Remsima Jums bus suleista injekcija po oda (poodine injekcija).

Įprasta rekomenduojama Remsima poodinės injekcijos dozė yra 120 mg kartą per 2 savaites, neatsižvelgiant į kūno masės.

Krono liga ir opinis kolitas

Gydytojas pradės Jūsų gydymą dviem Remsima infuzijos į veną dozėmis, lygiomis 5 mg vienam kūno masės kilogramui (leidžiama į veną, paprastai rankos, per 2 valandų laikotarpį). Vartojama infuzija į veną 2 savaitių intervalu. Praėjus 4 savaitėms nuo paskutinės infuzijos į veną, Remsima Jums bus suleista injekcija po oda (poodine injekcija).

Įprasta rekomenduojama Remsima poodinės injekcijos dozė yra 120 mg kartą per 2 savaites, neatsižvelgiant į kūno masės.

Kaip vartoti Remsima

- Remsima 120 mg injekcinis tirpalas vartojamas tik injekcija po oda (poodine injekcija). Svarbu patikrinti preparato etiketę ir įsitikinti, kad skiriama tinkama farmacinė forma pagal receptą.
- Reumatoidiniu artritu sergančių pacientų gydymą Remsima gydytojas gali pradėti dviem Remsima intraveninės infuzijos dozėmis arba be jų. Pacientų, sergančių Krono liga, opinio kolitu, ankiloziniu spondilitu, psoriazinio artritu arba psoriaze, gydymas Remsima pradedamas skiriant dvi Remsima infuzijos dozes.
- Jeigu gydymas Remsima pradedamas be dviejų Remsima intraveninės infuzijos dozių, toliau pateiktoje lentelėje parodyta, kaip dažnai Jums bus skiriamas šis vaistas po pirmosios dozės.

2-oji dozė	1 savaitė po jūsų 1-osios dozės
3-ioji dozė	2 savaitės po jūsų 1-osios dozės
4-oji dozė	3 savaitės po jūsų 1-osios dozės
5-oji dozė	4 savaitės po jūsų 1-osios dozės
Vėliau skiriamos dozės	6 savaitės po jūsų 1-osios dozės, po to kas 2 savaites

- Jei pradedant gydymą gydytojas arba slaugytojas Jums skiria dvi Remsima intraveninės infuzijos dozes, jos bus leidžiamos 2 savaitių intervalu, o pirmoji Remsima injekcija po oda bus suleista po 4 savaitių nuo paskutinės intraveninės infuzijos, o po to Remsima injekcijos po oda bus leidžiamos kas 2 savaites.
- Pirmoji Remsima injekcija po oda bus suleista gydytojui prižiūrint.
- Po tinkamo apmokymo, jeigu jaučiatės mokantys ir pasitikite savimi, kad susileistumėte Remsima patys, gydytojas gali leisti Jums vėlesnes dozes susileisti namuose patiems.
- Pasikalbėkite su gydytoju, jeigu turite kokių nors klausimų apie injekcijos suleidimą. Išsamūs **Naudojimo nurodymai** pateikti šio lapelio pabaigoje.

Ką daryti pavartojus per didelę Remsima dozę

Jeigu pavartojote per didelę Remsima dozę (arba susileidote per daug vienu metu, arba vartojote per dažnai), nedelsdami pasikalbėkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju. Visada su savimi turėkite vaisto išorinę dėžutę, net jeigu ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Remsima

Pamiršus pavartoti dozę iki 7 dienų

Jeigu pamiršote Remsima dozę iki 7 dienų nuo iš pradžių suplanuoto laiko, turite nedelsdami suvartoti praleistą dozę. Kitą dozę suvartokite iš pradžių suplanuotu laiku ir vėliau vartokite pagal pradinį dozavimo grafiką.

Pamiršus pavartoti dozę 8 dienas ir daugiau

Jeigu pamiršote Remsima dozę 8 dienas ar daugiau nuo iš pradžių suplanuoto laiko, praleistos dozės nevertokite. Kitą dozę suvartokite iš pradžių suplanuotu laiku ir vėliau vartokite pagal pradinį dozavimo grafiką.

Jeigu nežinote, kada leisti Remsima, pasiklauskite gydytojo.

Jei kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dažniausiai jis yra silpnas arba vidutinio stiprumo. Tačiau kai kuriems pacientams šalutinis poveikis gali būti sunkus ir jį gali reikėti gydyti. Šalutinis poveikis taip pat gali atsirasti po to, kai gydymas Remsima buvo nutrauktas.

Nedelsdami praneškite gydytojui, jeigu pastebėjote nors vieną šių reiškinių:

- **Alerginės reakcijos požymiai**, tokie kaip veido, lūpų, burnos arba ryklės tinimas, dėl ko sunku kvėpuoti arba ryti, odos bėrimas, pūklės, rankų, kojų ar kulkšnių tinimas. Kai kurios iš šių reakcijų gali būti sunkios ar lemti pavojų gyvybei. Alerginė reakcija gali pasireikšti per 2 valandas nuo infuzijos arba vėliau. Daugiau alerginio šalutinio poveikio požymių gali pasireikšti per 12 dienų po infuzijos ir tai yra raumenų skausmas, karščiavimas, sąnarių ar žandikaulio skausmas, gerklės ar galvos skausmas.
- **Reakcijos injekcijos vietoje požymiai**, tokie kaip paraudimas, skausmas, niežulys, patinimas, sukietėjimas, kraujosruva, kraujavimas, šalčio pojūtis, dilgčiojimo jausmas, sudirginimas, išbėrimas, opa, dilgėlinė, pūslės ir šašai.
- **Širdies sutrikimo požymiai**, tokie kaip skausmas ar nemalonus jutimas krūtinėje, rankos skausmas, skrandžio skausmas, dusulys, nerimas, svaigulys, galvos sukimasis, alpulys, prakaitavimas, pykinimas (šleikštulys), vėmimas, plazdėjimas ar daužymas krūtinėje, dažnas ar retas širdies ritmas ir pėdų tinimas.
- **Infekcijos (taip pat TB) požymiai**, tokie kaip karščiavimas, nuovargis, kosulys (kuris gali būti nuolatinis), dusulys, į gripą panašūs simptomai, svorio netekimas, prakaitavimas naktį, viduriavimas, žaizdos, pūlių susikaupimas žarnyne ar aplink išeinamąją angą (pūlinys), dantų sutrikimai ar deginimo pojūtis šlapinantis.
- **Galimi vėžio požymiai**, įskaitant toliau nurodytus (tačiau neapsiribojant tik šiais): limfmazgių padidėjimas, kūno svorio mažėjimas, karščiavimas, neįprasti odos mazgeliai, pakitę apgamai ar pakitusi odos spalva, arba neįprastas kraujavimas iš makšties.
- **Plaučių sutrikimo požymiai**, tokie kaip kosulys, sunkumas kvėpuojant ar sunkumas krūtinėje.
- **Nervų sistemos sutrikimų požymiai (įskaitant akių sutrikimus)**, tokie kaip insulto požymiai (staigus veido, rankos ar kojos nutirpimas ar nusilpimas, ypač vienoje kūno pusėje; staigus sumišimas, sutrikę kalbėjimas ar kalbos supratimas; sutrikęs regėjimas viena ar abejomis akimis, sutrikusi eiseną, galvos svaigimas, pusiausvyros ar koordinacijos sutrikimas arba stiprus galvos skausmas), priepuoliai, bet kurios kūno dalies dilgčiojimas ir (arba) nutirpimas arba silpnumas rankose ir kojose, regėjimo pokyčiai, tokie kaip dvejinimasis akyse ar kiti akių sutrikimai.
- **Kepenų sutrikimų požymiai** (įskaitant hepatito B infekcijos atsinaujinimą, kai anksčiau sirgote hepatitu B), odos ar akių pageltimas, tamsiai ruda šlapimo spalva, skausmas ar patinimas viršutinėje dešinėje pilvo dalyje, sąnarių skausmas, odos išbėrimas ar karščiavimas.
- **Imuninės sistemos sutrikimo, požymiai**, tokie kaip sąnarių skausmas ar jautrus saulei skruostų ar rankų išbėrimas (vilkligė), arba kosulys, dusulys, karščiavimas ar odos išbėrimas (sarkoidozė).
- **Mažo kraujo ląstelių kiekio požymiai**, tokie kaip nepraeinantis karščiavimas, lengviau nei įprastai atsirandantis kraujosruvos ir kraujavimas, kraujavimo po oda sukeltos nedidelės raudonos ar violetinės dėmės arba pablyškimas.
- **Sunkių odos sutrikimų požymiai**, tokie kaip rausvos į taikinius panašios dėmės ar apskritos liemens odos dėmės, kurių centre dažnai susidaro pūslelių, didelės odos lupimosi ir pleiskanavimo sritys (eksfoliacija), burnos ertmės, gerklės, nosies, lytinių organų ir akių gleivinės opos arba smulkūs pūliais užpildyti spuogeliai, kurie gali išplisti po visą kūną. Šios odos reakcijos gali būti lydimos karščiavimo.

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei pastebite nors vieną anksčiau minėtų požymių.

Vartojant Remsima pastebėtas toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Skrandžio skausmas, pykinimas
- Virusinė infekcija, tokia kaip lūpų pūslelinė arba gripas
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, tokia kaip sinusitas
- Galvos skausmas
- Šalutinis poveikis dėl injekcijos
- Skausmas.

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Kepenų veiklos pakitimai, kepenų fermentų kiekio padidėjimas (stebimas kraujo tyrime)
- Plaučių ir krūtinės infekcijos, tokios kaip bronchitas ar pneumonija
- Sunkumas ar skausmas kvėpuojant, krūtinės skausmas
- Kraujavimas į skrandį ar žarnas, viduriavimas, nevirškinimas, rėmens graužimas, vidurių užkietėjimas
- Dilgėlinės tipo bėrimas (pūkslės), niežintis išbėrimas ar sausa oda
- Pusiausvyros sutrikimai ar galvos svaigimas
- Karščiavimas, padidėjęs prakaitavimas
- Kraujotakos sutrikimai, tokie kaip kraujospūdžio padidėjimas arba sumažėjimas
- Kraujosruva, karščio pylimai ar kraujavimas iš nosies, šilta, paraudusi oda (karščio pliūpsniai)
- Nuovargis ar silpnumas
- Bakterinės infekcijos, tokios kaip kraujo užkrėtimas, odos pūlinys ar odos infekcija (celiulitas)
- Grybelių sukelta odos infekcija
- Kraujo pakitimai, tokie kaip anemija ar mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Patinę limfmazgiai
- Depresija, miego sutrikimai
- Akių pakitimai, įskaitant akių paraudimą ir infekciją
- Greitas širdies plakimas (tachikardija) ar smarkus širdies plakimas (palpitacijos)
- Sąnarių, raumenų ar nugaros skausmas
- Šlapimo takų infekcija
- Žvynelinė, odos pakitimai, tokie kaip egzema ar plaukų slinkimas
- Injekcijos vietos reakcijos, tokios kaip skausmas, patinimas, paraudimas ar niežėjimas
- Drebulys, skysčių kaupimasis po oda, dėl ko ji patinsta
- Nutirpimo ar dilgsėjimo jautimas.

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- Kraujotakos nepakankamumas, venos patinimas
- Kraujo sanakaupa už kraujagyslės ribų (hematoma) arba kraujosruva
- Odos pakitimai, tokie kaip pūslės, karpos, nenormali odos spalva ar pigmentacija, lūpų tinimas, odos sustorėjimas arba paraudusi, žvynuota ir pleiskanojanti oda
- Sunkios alerginės reakcijos (pvz., anafilaksija), imuninės sistemos sutrikimas, vadinamas vilklige, alerginė reakcija į svetimus baltymus
- Ilgesnis žaizdų gijimas
- Tulžies pūslės ar kepenų patinimas (hepatitas), kepenų pažeidimas
- Užmaršumas, irzlumas, sumišimas, nervingumas
- Akių sutrikimai, tokie kaip neaiškus ar susilpnėjęs regėjimas, paburkusios akys, miežis
- Širdies nepakankamumo pasireiškimas ar pablogėjimas, retas pulsas
- Alpimas
- Traukuliai, nervų sistemos sutrikimai
- Žarnų prakiurimas ar užsikimšimas, skrandžio skausmas ar spazmai
- Kasos patinimas (pankreatitas)
- Grybelinės infekcijos, tokios kaip mielių grybelio sukelta infekcija arba grybelinė nagu infekcija

- Plaučių pakitimai (tokie kaip pabrinkimas)
- Skysčių kaupimasis aplink plaučius (pleuros efuzija)
- Susiaurėję plaučių kvėpavimo takai ir dėl to pasunkėjęs kvėpavimas
- Plaučių dangalo uždegimas, sukiantis aštrų krūtinės ląstos skausmą, kuris sustiprėja kvėpuojant (pleuritas)
- Tuberkuliozė
- Inkstų infekcijos
- Sumažėjęs trombocitų skaičius, per didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Makšties infekcijos
- Kraujo tyrimo rezultatai, rodantys vadinamųjų antikūnų prieš Jūsų pačių organizmo audinius susidarymą
- Pakitęs cholesterolio ir riebalų kiekis kraujyje.

Retas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų

- Tam tikras kraujo vėžys (limfoma)
- Kraujas nepakankamai aprūpina organizmą deguonimi, kraujotakos sutrikimai, tokie kaip kraujagyslių susiaurėjimas
- Smegenų dangalo uždegimas (meningitas)
- Infekcijos dėl nusilpusios imuninės sistemos
- Hepatito B infekcija, jei hepatitu B sirgote praeityje
- Imuninės sistemos sutrikimų sukeltas kepenų uždegimas (autoimuninis hepatitas)
- Kepenų sutrikimai, kurie sukelia odos ar akių pageltimą (gelta)
- Nenormalus audinių patinimas ar augimas
- Sunki alerginė reakcija, galinti sukelti sąmonės netekimą ir pavojų gyvybei (anafilaksinis šokas)
- Smulkių kraujagyslių patinimas (vaskulitas)
- Imuninis sutrikimas, galintis pažeisti plaučius, odą ar limfmazgius (toks kaip sarkoidozė);
- Imuninių ląstelių sankaupos, kurios susidaro dėl uždegiminio atsako (granulomatозinė pažaida)
- Susidomėjimo ar emocijų trūkumas
- Sunkios odos ligos, tokios kaip toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso ir Džonsono sindromas bei ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė
- Kitos odos ligos, tokios kaip daugiaformė eritema, odos pūslės ir lupimasis arba šunvotės (furunkuliozė)
- Sunkūs nervų sistemos sutrikimai, tokie kaip skersinis mielitas, į išsėtinę sklerozę panaši liga, regos nervo uždegimas ar *Guillan-Barre* sindromas
- Akies uždegimas, kuris gali sutrikdyti regėjimą, įskaitant apakimą
- Skysčio kaupimasis aplink širdies sienelę (skystis perikardo ertmėje)
- Sunkios plaučių ligos (tokios kaip intersticinė plaučių liga)
- Melanoma (tam tikro tipo odos vėžys)
- Gimdos kaklelio vėžys
- Mažas kraujo ląstelių skaičius, įskaitant labai sumažėjusį baltųjų kraujo ląstelių skaičių
- Kraujavimo po oda sukeltos nedidelės raudonos ar violetinės dėmės
- Pakitę kraujo baltymo, kuris vadinamas komplemento faktoriumi ir kuris yra imuninės sistemos dalis, tyrimo rodmenys
- Lichenoidinės reakcijos (niežtintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje.

Dažnis nežinomas: negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

- Vėžys
- Reta kraujo vėžio forma (kepenų ir blužnies T-ląstelių limfoma), dažniausiai pasireiškianti jauniems vyrams
- Kepenų nepakankamumas
- Merkelio ląstelių karcinoma (tam tikro tipo odos vėžys)
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai.

- Būklės, vadinamos dermatomiozitu (pasireiškia odos išbėrimu, lydymu raumenų silpnumo), pasunkėjimas
- Širdies smūgis
- Insultas
- Laikinas regėjimo praradimas infuzijos metu ar per 2 valandas po jos
- „Gyvųjų“ vakcinų suleidimo sukelta infekcija, pasireiškianti dėl nusilpusios Jūsų imuninės sistemos.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Remsima

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant etiketės ir dėžutės po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C). Negalima užšaldyti. Vaistą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Be to, šį vaistą gamintojo dėžutėje galima laikyti ne šaldytuve, tačiau ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ir ne daugiau kaip vieną iki 28 dienų laikotarpį, bet ne ilgiau kaip iki gamintojo nurodyto tinkamumo laiko pabaigos. Šiuo atveju vaistą vėl padėti į šaldytuvą saugojimui negalima. Naują tinkamumo laiką užrašykite ant dėžutės (metai/mėnuo/diena). Nesuvartojus iki naujosios tinkamumo laiko pabaigos datos arba iki ant dėžutės nurodyto tinkamumo laiko pabaigos, pasirenkant ankstesnę datą, šį vaistą išmeskite.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padeda apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Remsima sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra infliksimabas. Kiekviename 1 ml vienos dozės užpildytame švirkštiklyje yra 120 mg infliksimabo.
- Pagalbinės medžiagos yra acto rūgštis, natrio acetatas trihidratas, sorbitolis, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

Remsima išvaizda ir kiekis pakuotėje

Remsima yra skaidrus arba opalescuojantis bespalvis arba šviesiai rudos spalvos skystis, teikiamas vienkartiniam užpildytame švirkštiklyje.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 užpildytas švirkštiklis su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais, 2 užpildyti švirkštikliai su 2 alkoholiu suvilgytais tamponais, 4 užpildyti švirkštikliai su 4 alkoholiu suvilgytais tamponais arba 6 užpildyti švirkštikliai su 6 alkoholiu suvilgytais tamponais.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Vengrija

Gamintojas

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

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Vokietija

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

Kymos, SL
Ronda De Can Fatjó,
7B. 08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Ispanija

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Ελλάδα

BIANEΞ 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

Norge

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

7. Vartojimo nurodymai

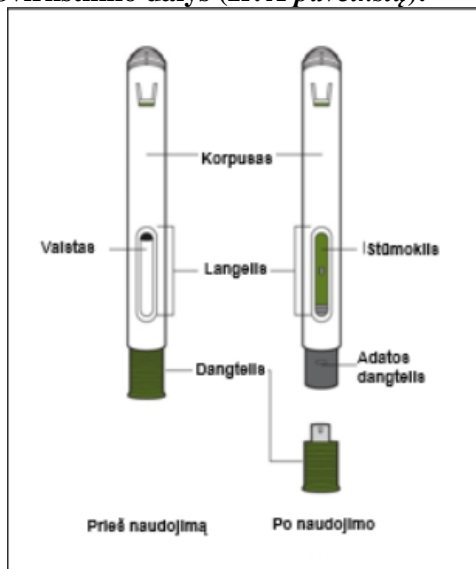
Prieš naudodamiesi Remsima švirkštikliu atidžiai perskaitykite šiuos nurodymus. Jeigu turite klausimų apie naudojimąsi Remsima švirkštikliu, pasitarkite su Jums paslaugas teikiančiu mediku.

Svarbi informacija

- Naudokite švirkštiklį **TIK TADA**, jeigu Jums paslaugas teikiantis medikas Jus pamokė, kaip tinkamai pasiruošti ir atlikti injekciją.
- Paklauskite mediko, kaip dažnai reikia atlikti injekcijas.
- Kiekvienai injekcijai rinkitės paėiliui vis kitą vietą. Kiekviena nauja injekcijos vieta turi būti bent 3 cm atstumu nuo ankstesnės vietos.
- **Nesinaudokite** švirkštikliu, jeigu jis buvo numestas arba matomai apgadintas. Apgadintas švirkštiklis gali neveikti tinkamai.
- **Nenaudokite** švirkštiklio pakartotinai.
- **Niekada nepurtykite** švirkštiklio.

Apie Remsima švirkštiklį

Švirkštiklio dalys (žr. *A paveikslą*):



A paveikslas

- **Nenuimkite** dangtelio, kol nebūsate pasiruošę švirkšti. Nuėmę dangtelį **nebedėkite** jo ant švirkštiklio.

Pasiruošimas injekcijai

1. Surinkite injekcijos reikmenis.

- a. Raskite gerai apšviestą, švarų, lygų paviršių, pavyzdžiui, stalą ar stalviršį.
- b. Išimkite švirkštiklį iš šaldytuve laikomos kartoninės dėžutės.
- c. Būtinai turėkite šiuos reikmenis:
 - Švirkštiklis

- Alkoholiu suvilgytas tamponas
 - Vatos ar marlės tamponėlis*
 - Pleistras*
 - Aštrių atliekų dėžutė*
- *Šių dalykų dėžutėje nėra.

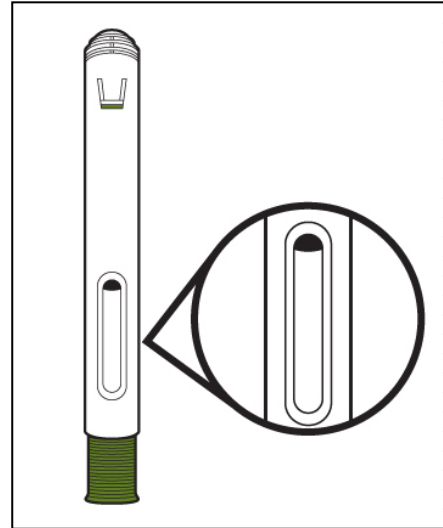
2. Patikrinkite švirkštiklį.

Nenaudokite švirkštiklio, jeigu:

- jis įskilęs arba apgadintas;
- baigėsi galiojimo data.

3. Patikrinkite vaistą (žr. *B paveikslą*).

Skystis turi būti nuo skaidraus ir bespalvio iki šviesiai rudo. **Negalima naudoti** švirkštiklio, jeigu skystis drumstas, pakeitęs spalvą arba jo sudėtyje yra dalelių. *Pastaba. Skystyje gali matytis oro burbuliukų. Tai normalu.*



B paveikslas

4. Palaukite 30 minučių.

- Palikite švirkštiklį kambario temperatūroje 30 minučių, kad savaime sušiltų.

Nešildykite švirkštiklio šilumos šaltiniais, pvz., karštu vandeniu arba mikrobangų krosnelėje.

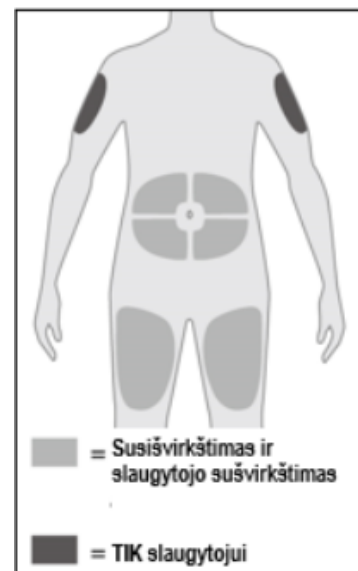
5. Pasirinkite injekcijos vietą (žr. *C paveikslą*).

- Pasirinkite injekcijos vietą. Galimos leidimo vietos:

- priekinė šlaunų dalis.
- pilvas, išskyrus 5 cm sritį aplink bambą.
- išorinė žastų pusė (tik SLAUGYTOJUI).

Neleiskite į sritį 5 cm atstumu nuo bambos arba ten, kur oda jautri, pažeista, nubrozdinta arba randuota.

Pastaba. Kiekvienai injekcijai rinkitės paeiliui vis kitą vietą. Kiekviena nauja injekcijos vieta turi būti bent 3 cm atstumu nuo ankstesnės vietos.



C paveikslas

6. Nusiplaukite rankas.

- Nusiplaukite rankas muilu bei vandeniu ir kruopščiai jas nusausinkite.

7. Nuvalykite injekcijos vietą.

- Nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Prieš injekciją leiskite odai nudžiūti.

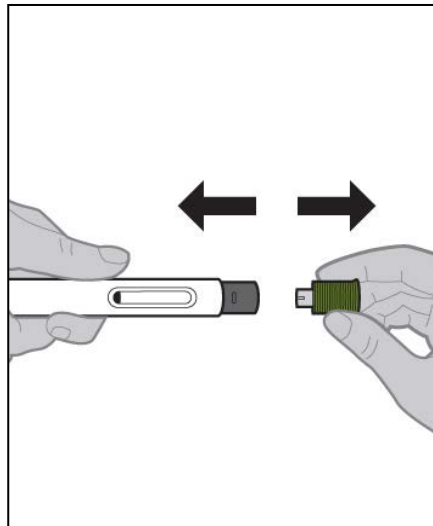
Nepūskite ir nelieskite šios vietos iki injekcijos.

Injekcijos suleidimas.

8. Nuimkite dangtelį (žr. *D paveikslą*).

- Numaukite samanų spalvos dangtelį traukdami tiesiai ir padėkite į šoną.

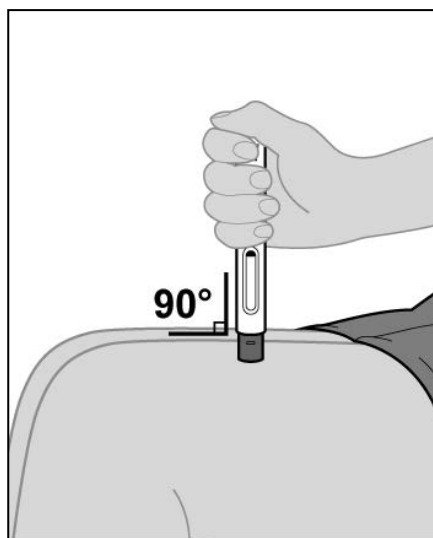
Nelieskite adatos dangtelio. Galite įsidurti.
Pastaba. Normalu matyti kelis lašus skysčio, išbėgančius iš adatos.



D paveikslas

9. Uždėkite švirkštiklį ant injekcijos vietos (žr. *E paveikslą*).

- Laikykite švirkštiklį taip, kad galėtumėte matyti langelį.
- Nesuimdami ir neįtempdami odos, uždėkite švirkštiklį ant injekcijos vietos 90 laipsnių kampū.



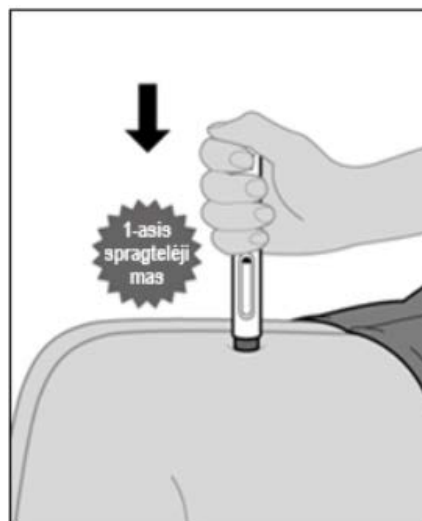
E paveikslas

10. Pradėkite injekciją (žr. F paveikslą).

- a. Tvirtai prispauskite **švirkštiklį** prie odos.

Pastaba. Injekcijai prasidedant išgirsite pirmąjį garsų spragtelėjimą ir samanų spalvos stūmoklis pradės pildyti langelį.

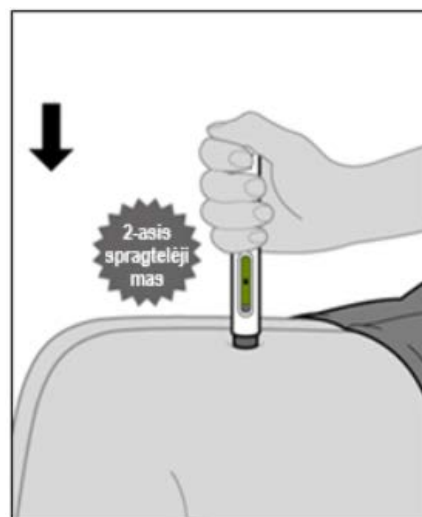
- b. Toliau tvirtai laikykite **švirkštiklį** prie odos ir laukite antrojo garsaus spragtelėjimo.



F paveikslas

11. Pabaikite injekciją (žr. G paveikslą).

- a. Išgirdę antrąjį garsų „spragtelėjimą“, **tęskite švirkštimo priemonės tvirtą prispaudimą prie odos ir lėtai suskaičiuokite iki mažiausiai penkių**, kad įsitikintumėte, jog sušvirkštėte visą dozę.



G paveikslas

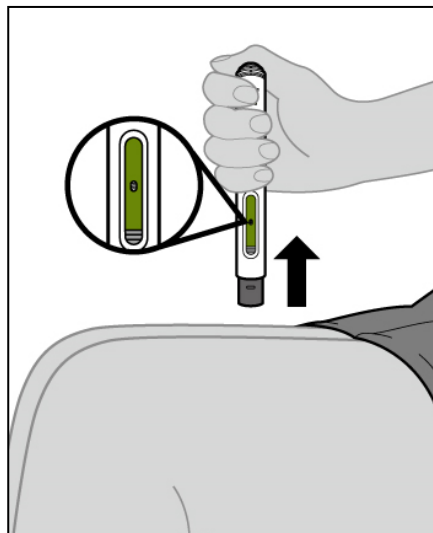
12. Atitraukite švirkštiklį nuo injekcijos vietos.

- Pasižiūrėkite į švirkštiklį ir įsitikinkite, kad samanų spalvos stūmoklis užpildė visą langelį.
- Pakelkite švirkštiklį nuo injekcijos vietos (žr. *H paveikslą*).
- Palaikykite švelniai prispaudę vatos ar marlės tamponėlį ant injekcijos vietos ir, jei reikia, užklijuokite pleistru.

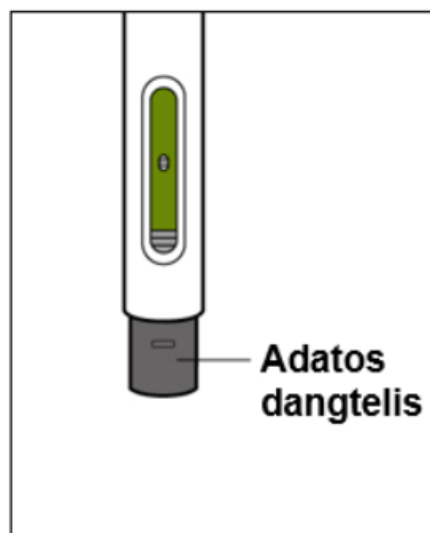
Netrinkite injekcijos vietos.

*Pastaba. Atitraukus švirkštiklį nuo injekcijos vietos adata bus automatiškai uždengta (žr. *I paveikslą*).*

Pastaba. Jeigu samanų spalvos stūmoklis neužpildo viso langelio, nesuleidote visos dozės. Tokiu atveju nenaudokite švirkštiklio pakartotinai. Nedelsdami skambinkite Jums paslaugas teikiančiam medikui.



H paveikslas



I paveikslas

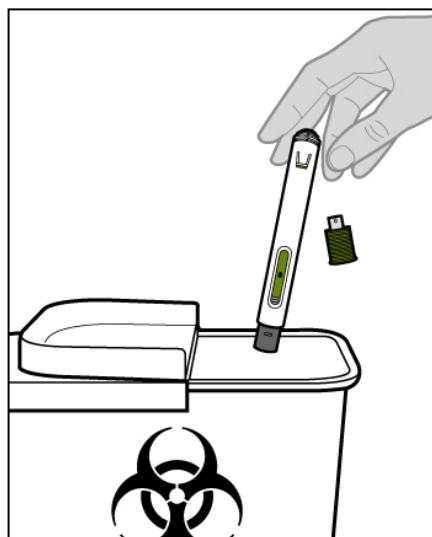
Po injekcijos

13. Išmeskite švirkštiklį (žr. J paveikslą).

- a. Iškart po naudojimo įdėkite panaudotą švirkštiklį į patvirtintą aštrių atliekų dėžę.
- b. Jei neturite patvirtintos aštrių atliekų dėžės, galite naudoti buitinę dėžę, kuri:
 - yra pagaminta iš atsparaus plastiko;
 - gali būti uždaroma sandariu nepraduriamu dangčiu, kad aštrūs daiktai neiškristų;
 - būtų pastatoma ir stabili naudojimo metu;
 - nelaidi skysčiams; ir
 - tinkamai paženklinta, įspėjant, kad joje yra pavojingų atliekų.
- c. Kai aštrių atliekų dėžė beveik prisipildo, ją reikia išmesti pagal vietos reikalavimus.

Neuždenkite švirkštiklio dangteliu pakartotinai.

Pastaba. Švirkštiklį ir aštrių atliekų dėžutę laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.



J paveikslas