

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Remicade 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 100 mg infliksimaba (Infliximabum). Infliksimabs ir himēriskas cilvēka-peles IgG1 monoklonālās antivielas, kas ar rekombinantās DNS metožu palīdzību iegūtas no peļu hibrīdomas šūnām. Pēc šķīdināšanas katrā ml ir 10 mg infliksimaba.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai).

Balts, liofilizēts pulveris peletēs.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

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

- pieaugušiem pacientiem ar aktīvu slimību, ja slimību modificējošas pretreimatisks zāles (slimības gaitu modificējoši pretreimatisma līdzekļi –DMARDs), to vidū metotreksāts, nav pietiekami efektīvas.
- pieaugušiem pacientiem ar smagu, aktīvu un progresējošu slimību, kas iepriekš nav saņēmuši ārstēšanu ar metotreksātu vai citiem DMARDs.

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

Krona slimība pieaugušajiem

Remicade indicēts:

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

Krona slimība bērniem

Remicade indicēts smagas, aktīvas Krona slimības ārstēšanai 6 līdz 17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem, kam nav atbildes reakcijas pret tradicionālo terapiju, arī kortikosteroīdiem, imūnmodulatoriem un primāru balstterapiju; vai kas nepanes šādu terapiju vai tā ir medicīniski kontrindicēta. Remicade pētīts tikai kombinācijā ar tradicionālu imūnsistēmu nomācošu terapiju.

Čūlainais kolīts

Remicade indicēts mēreni līdz izteikti aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kam bijusi nepietiekama atbildreakcija pret tradicionālo terapiju tostarp kortikosteroīdiem un 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatiopurīnu (AZA), kā arī pacientiem, kas šādu terapiju nepanes vai kam tā ir medicīniski kontrindicēta.

Čūlains kolīts bērniem

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

Ankilozējošais spondilīts

Remicade indicēts smaga, aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir neadekvāta reakcija uz parastu terapiju.

Psoriātisks artrīts

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

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

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

Psoriāze

Remicade indicēts vidēji smagas vai smagas *psoriasis vulgaris* ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kam nav bijusi atbildreakcija pret citu sistēmisku terapiju, tostarp ciklosporīnu, metotreksātu vai PUVA, kam tā ir medicīniski kontrindicēta vai kas to nepanes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Remicade terapija jāsāk un jāuzrauga kvalificētiem ārstiem, kuriem ir pieredze reimatoīdā artrīta, zarnu iekaisuma slimību, ankilozējošā spondilīta, psoriātiskā artrīta vai psoriāzes diagnosticēšanā un ārstēšanā. Remicade jālieto intravenozi. Remicade infūzijas jāievada kvalificētiem veselības aprūpes speciālistiem, kas ir apmācīti noteikt jebkuras infūzijas radītas problēmas. Ar Remicade ārstētiem pacientiem vietējam reģistrācijas apliecības īpašnieka pārstāvim jāizsniedz lietošanas instrukcija un pacienta atgādinājuma kartīte.

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

Devas

Pieaugušie (≥ 18 gadi)

Reimatoīdais artrīts

3 mg/kg intravenozas infūzijas veidā ar sekojošām papildu infūzijām ar 3 mg/kg devu 2 un 6 nedēļas pēc pirmās infūzijas, pēc tam ik pēc 8 nedēļām.

Remicade jālieto kopā ar metotreksātu.

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

Mērena vai smaga, akūta Krona slimība

Preparātu lieto 5 mg/kg devā intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildus 5 mg/kg infūzija 2 nedēļas pēc pirmās infūzijas. Ja pacientam nav atbildes reakcijas pēc pirmajām 2 devām, turpmāka

terapija ar infliksimabu nav lietderīga. Pieejamā informācija neapstiprina infliksimaba turpmākas lietošanas lietderību pacientiem, kuriem nav atbildes reakcijas 6 nedēļu laikā pēc pirmās infūzijas nozīmēšanas.

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

- Balstterapija: papildus 5 mg/kg infūzijas deva 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam sekojoša infūzija ik pēc 8 nedēļām vai
- Atkārtota lietošana: 5 mg/kg infūzijas, ja slimības pazīmes vai simptomi atkārtojas (skatīt "Atkārtota lietošana" turpmākā tekstā un 4.4. apakšpunktā)

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

Fistulējoša, akūta Krona slimība

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

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

- Balstterapija: Papildus 5 mg/kg infūzijas devas ik pēc 8 nedēļām vai
- Atkārtota lietošana: 5 mg/kg infūzijas devu ik pēc 8 nedēļām, ja slimības pazīmes un simptomi atkārtojas (skatīt "Atkārtota lietošana" turpmākā tekstā un 4.4. apakšpunktā).

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

Ir ļoti maza klīniskā pieredze pie Krona slimības terapijas, ja slimības pazīmes un simptomi atkārtojas, tāpat trūkst datu par ieguvumu/risku pie turpmākās ārstēšanas ar alternatīvo lietošanas kursu.

Čūlainais kolīts

5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā ar sekojošām papildus infūzijām ar 5 mg/kg devu 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam – ik pēc 8 nedēļām.

Pieejamie dati liecina, ka klīnisko atbildreakciju parasti panāk 14 ārstēšanas nedēļās, proti, ar trīs devām. Pagarināta terapija pacientiem, kam šajā laika periodā nav novērojams nekāds terapeitisks uzlabojums, rūpīgi jāapsver.

Ankilozējošais spondilīts

5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā ar sekojošām papildus infūzijām ar 5 mg/kg devu 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam ik pēc 6 – 8 nedēļām. Ja pacients nepakļaujas ārstēšanai pēc 6 nedēļām (t.i. pēc 2. devas), tad papildus ārstēšanu ar infliksimaba lietošanu nevajag turpināt.

Psoriātisks artrīts

5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā ar sekojošām papildus infūzijām ar 5 mg/kg devu 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam ik pēc 8 nedēļām.

Psoriāze

5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā ar sekojošām papildus infūzijām ar 5 mg/kg devu 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam ik pēc 8 nedēļām. Ja pacientam nav atbildreakcijas pēc 14 nedēļām (t.i., pēc 4 devām), papildus ārstēšana ar infliksimabu nav jāveic.

Krona slimības un reimatoīdā artrīta atkārtota ārstēšana

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

Čūlainā kolīta atkārtota ārstēšana

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

Ankilozējoša spondilīta atkārtota ārstēšana

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

Psoriātiskā artrīta atkārtota ārstēšana

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

Psoriāzes atkārtota ārstēšana

Ierobežotā pieredze psoriāzes atkārtotai ārstēšanai ar vienu Remicade devu pēc 20 nedēļām liek domāt par efektivitātes samazināšanos un biežākām vieglas vai vidējas pakāpes infūzijas izraisītām reakcijām, ja salīdzina ar ievadīšanas biežumu uzsākot terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nelielā pieredze, kas iegūta atkārtotas ārstēšanas laikā ar atkārtotas indukcijas shēmu pēc slimības uzliesmojuma, liecina par lielāku infūzijas reakciju sastopamību, tostarp arī smagu, salīdzinot ar 8 nedēļu balstterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Atkārtota ievadīšana visu indikāciju gadījumā

Ja tiek pārtraukta balstterapija un ir jāatsāk ārstēšana, atkārtotas indukcijas shēmu neiesaka izmantot (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādā situācijā Remicade lietošana jāatsāk ar vienu devu un pēc tam jāievada balstdeva, kā aprakstīts iepriekš.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Specifiski Remicade pētījumi gados vecākiem pacientiem nav veikti. Klīniskajos pētījumos netika novērotas nekādas nozīmīgas no vecuma atkarīgas klīrensa vai izkliedes tilpuma atšķirības. Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Sīkāku informāciju par Remicade drošumu gados vecākiem pacientiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktos).

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

Krona slimība (6 - 17 gadi)

5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā ar sekojošām papildus infūzijām ar 5 mg/kg devu 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam ik pēc 8 nedēļām. Pieejamie dati neapstiprina turpmāku infliksimaba lietošanu bērniem un pusaudžiem, kam nav atbildes reakcijas pirmo 10 ārstēšanas nedēļu laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

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

Čūlainais kolīts (6 līdz 17 gadi)

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

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

Psoriāze

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

Juvenils idiopātisks artrīts, psoriātiskais artrīts un ankilozējošais spondilīts

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

Juvenlais reimatoīdais artrīts

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

Lietošanas veids

Remicade jāievada intravenozi 2 stundu laikā. Vismaz 1-2 stundas pēc infūzijas beigām jānovēro, vai pacientiem, kuriem ievadīts Remicade, nerodas akūtas, ar infūziju saistītas reakcijas. Jābūt pieejamiem piederumiem neatliekamās medicīniskās palīdzības sniegšanai, piemēram, adrenalīnam, antihistamīniem, kortikosteroīdiem un elpvadū caurulītēm. Lai mazinātu ar infūziju saistītas reakcijas risku, īpaši tad, ja tās radušās jau agrāk, pacientiem var ievadīt premedikāciju, piemēram, antihistamīnu, hidrokortizonu un/vai paracetamolu, un infūziju var ievadīt lēnāk (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mazāks infūzijas laiks pieaugušo indikāciju gadījumā

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

Norādījumus par sagatavošanu lietošanai un ievadīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem peļņu proteīniem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar tuberkulozi vai citu smagu infekciju, piemēram, sepsi, abscesu un oportūnistiskām infekcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, precīzi jānorāda lietoto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs.

Infūzijas reakcija un paaugstināta jutība

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

Akūtas infūzijas reakcijas, to vidū anafilaktiskas reakcijas, var rasties infūzijas laikā (dažās sekundēs) vai pāris stundu laikā pēc tam. Rodoties akūtām infūzijas reakcijām, infūzija nekavējoties jāpārtrauc. Jābūt pieejamām neatliekamās palīdzības iekārtām un zālēm šo reakciju novēršanai, tādām kā adrenalinam, prethistamīna līdzekļiem, kortikosteroīdiem un elpināšanas iekārtai). Vieglu un pārejošu reakciju profilaksei pacientam iepriekš var ievadīt, piemēram, prethistamīna līdzekli, hidrokortizonu un/vai paracetamolu.

Pret infliksimabu var rasties antivielas, kas parasti izpaužas kā organisma reakcija pret infūziju atkārtotas lietošanas pieaugumu. Nelielam skaitam reakcija pret infūziju izpaužas kā nopietnas alerģiskas reakcijas. Tika novērota sakarība starp antivielu rašanos pret infliksimabu un samazinātu atbildes reakcijas laiku. Vienlaicīga lietošana ar imūnmodulatoriem tiek saistīta ar mazāku antivielu rašanos pret infliksimabu, kā arī samazinātu reakciju pret infūzijas atkārtotu ievadīšanu. Vienlaicīgās terapijas efektivitāte ar imūnmodulatoriem bija lielāka epizodiski ārstētiem pacientiem, nekā tiem pacientiem, kas saņēma balstterapiju. Pacientiem, kas pārtrauca imūnsupresantu lietošanu pirms Remicade terapijas uzsākšanas vai tās laikā, ir lielāks šo antivielu veidošanās risks. Šīs antivielas pret infliksimabu ne vienmēr var noteikt seruma paraugā. Rodoties smagai reakcijai, jāveic simptomātiska ārstēšana un turpmāk Remicade infūziju nedrīkst ievadīt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos tika novērotas aizkavētas paaugstinātas jutības reakcijas. Iegūtie dati liecina, ka risks aizkavētas jutības pieaugumam ir saistīts ar Remicade lietošanas pārtraukuma ilgumu. Aizkavētu nevēlamo reakciju gadījumā pacientam ir jārekomendē nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacients pēc ilgāka laika saņem atkārtotu ārstēšanas kursu, tas rūpīgi jāuzrauga, vai neparādās aizkavētas paaugstinātas jutības pazīmes un simptomi.

Infekcijas

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

Apsverot Remicade lietošanu pacientiem ar hronisku infekciju vai recidivējošām infekcijām anamnēzē, tostarp pacientiem, kas vienlaikus lieto imunitāti nomācošu terapiju, jāievēro piesardzība. Pacientiem jāiesaka atbilstoši izvairīties no iespējamiem infekcijas riska faktoriem.

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

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

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

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

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

Tuberkuloze

Ar Remicade ārstētiem pacientiem novēroti akūtas tuberkulozes gadījumi. Jāatzīmē, ka lielākajā daļā gadījumu ziņots par ekstrapulmonāru tuberkulozi, kas izpaudusies kā lokāla vai diseminēta slimība.

Pirms Remicade terapijas sākšanas visi pacienti jāpārbauda, vai nav aktīva vai neaktīva (latenta) tuberkuloze. Pārbaudē jāietver detalizēta medicīniskā anamnēze ar personisko tuberkulozes anamnēzi vai iespējamu iepriekšēju kontaktu ar tuberkulozi, kā arī iepriekšējā un/vai vienlaicīgā imūnsupresīvā terapija. Visiem pacientiem jāveic atbilstošas skrīninga pārbaudes, (piem., tuberkulīna ādas tests, krūškurvja rentgenogramma, un/vai gamma-interferona tests) (jāņem vērā vietēji izstrādātie ieteikumi). Šo pārbaūžu veikšanu vēlams ierakstīt pacienta atgādinājuma kartītē. Ārstam jāatgādina, ka var iegūt maldinoši negatīvu tuberkulīna testa rezultātu, īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar nomāktu imunitāti.

Ja diagnosticēta aktīva tuberkuloze, Remicade terapiju nedrīkst sākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

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

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

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

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

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

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

Invazīvas sēnīšu infekcijas

Ja Remicade lietotājiem rodas nopietna sistēmiska saslimšana, jāapsver invazīvas sēnīšinfekcijas, piemēram, aspergilozes, kandidozes, pneimocistozes, histoplazmozes, kokcidioidomikozes vai blastomikozes, diagnoze un, izmeklējot šādus pacientus, agrīnā stadijā jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze invazīvu sēnīšu infekciju diagnozes noteikšanā un terapijā. Invazīva sēnīšu infekcija var izpausties ar izkļiedētu, nevis lokalizētu slimību, un dažiem pacientiem ar aktīvu infekciju antigēna un antivielu izmeklējumā var būt negatīvs rezultāts. Diagnostiskās izmeklēšanas laikā jāapsver piemērota empīriskā pretsēnīšu terapija, ņemot vērā gan smagas sēnīšu infekcijas, gan pretsēnīšu terapijas radīto risku.

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

Krona slimība ar fistulu veidošanos

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

B hepatīta (HBV) reaktivācija

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

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

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Remicade pēcreģistrācijas periodā tika novērota dzelte un ne-infekciozs hepatīts, dažos gadījumos ar autoimūna hepatīta pazīmēm. Atsevišķos gadījumos tika novērota aknu mazspēja, kā rezultātā ir nepieciešama aknu transplantācija vai varbūt arī nāves gadījumi. Pacientiem ar aknu mazspējas simptomiem vai pazīmēm vajadzētu izvērtēt aknu bojājumu pakāpi. Ja parādās dzelte un/vai ALAT paaugstinājums ≥ 5 reizes par augstāko normāli pieļaujamo robežu, Remicade lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk pilna šīs novirzes izmeklēšana.

TNF-alfa inhibitora un anakinras vienlaicīga ievadīšana

Klīniskajos pētījumos lietojot vienlaicīgi darbojošos anakinru un citu TNF α blokējošo līdzekli etanerceptu, novēroja nopietnas infekcijas un neitropēniju, un nebija papildus klīniska ieguvuma salīdzinājumā ar to, ja etanerceptu lietoja vienu pašu. Tāpēc etanercepta un anakinras kombinētajā terapijā novērota nevēlamo reakciju raksturs un līdzīgas toksicitātes var būt arī anakinras un citu TNF α blokējošo līdzekļu kombinētās lietošanas rezultāts. Tāpēc Remicade un anakinra kombinēta lietošana netiek rekomendēta.

Vienlaicīga TNF-alfa inhibitora un abatacepta lietošana

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga TNF antagonistu un abatacepta lietošana bijusi saistīta ar palielinātu infekciju, to vidū smagu infekciju, risku salīdzinājumā ar TNF antagonistu monoterapiju, nepalielinoties klīniskajam guvumam. Remicade un abatacepta kombinācija nav ieteicama.

Lietošana kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem

Nav pietiekami daudz datu par infliksimaba lietošanu kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu, kā infliksimaba gadījumā, ārstēšanā. Infliksimaba lietošana kopā ar šādiem bioloģiskiem līdzekļiem nav ieteicama, jo pastāv paaugstināts infekcijas risks un iespējamās citas farmakoloģiskās mijiedarbības.

Bioloģisko DMARDs maiņa

Nomainot terapiju no viena bioloģiskā līdzekļa uz citu, jāievēro piesardzība un jāturpina novērot, vai pacientam nerodas infekcijas pazīmes, jo bioloģiskās aktivitātes pārklāšanās dēļ var vēl vairāk paaugstināties nevēlamo reakciju, tostarp infekcijas, risks.

Vakcinēšana

Ja iespējams, pacientiem ieteicams pirms ārstēšanas ar Remicade sākšanas būt saņēmušiem visas nepieciešamās vakcīnas saskaņā ar spēkā esošām vakcinācijas vadlīnijām. Pacienti, kuri tiek ārstēti ar infliksimabu, vienlaikus var saņemt vakcīnas, izņemot dzīvās (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

Pētījumā ASPIRE 90 pieaugušu pacientu apakšgrupā, kuriem bija reimatoīdais artrīts, līdzīgai katras terapijas grupas pacientu daļai (metotreksāts kombinācijā ar placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] vai 6 mg/kg [n = 46] Remicade) polivalenta pneimokoku vakcīna efektīvi divreiz paaugstināja antivielu

titru, un tas nozīmē, ka Remicade netraucē no T šūnām neatkarīgo humorālo imūnreakciju, tomēr publicētajā literatūrā pieejamā informācija par ārstēšanu dažādu indikāciju, piemēram, reimatoīdā artrīta, psoriāzes vai Krona slimības gadījumā, liek uzskatīt, ka nedzīvās vakcīnas, kas saņemtas TNF antivielu, arī Remicade, lietošanas laikā, var izraisīt vājāku imūnreakciju nekā pacientiem, kuri nesaņem TNF antivielas.

Vakcinācija ar dzīvām vakcīnām/terapeitiskie infekciju izraisītāji

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

Iedarbība uz zīdaiņiem *in utero*

Ziņots, ka zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti infliksimaba iedarbībai, bijuši letāli gadījumi diseminētas *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) infekcijas dēļ pēc BCG vakcinācijas pēc dzimšanas. Ieteicams divpadsmit mēnešus pēc dzimšanas nogaidīt ar dzīvu vakcīnu ievadīšanu zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti infliksimaba ietekmei. Ja zīdainim infliksimaba līmenis serumā nav nosakāms vai infliksimabs lietots tikai grūtniecības pirmajā trimestrī, dzīvas vakcīnas ievadīšanu var apsvērt pēc iespējas agrāk, ja ir skaidri paredzams klīniskais ieguvums konkrētajam zīdainim (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Iedarbība uz ar krūti barotiem zīdaiņiem

Dzīvu vakcīnu ievadīšana ar krūti barotiem zīdaiņiem laikā, kad māte lieto infliksimabu, netiek ieteikta, izņemot gadījumus, ja infliksimaba līmenis zīdaiņa serumā nav nosakāms (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Terapeitiski infekciju izraisītāji

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

Autoimūni procesi

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

Neirāli traucējumi

TNF-bloķējošu līdzekļu, tostarp infliksimaba lietošana ir saistīta ar centrālās nervu sistēmas demielinizējošu traucējumu, tostarp multiplās sklerozes, un perifēru demielinizējošu traucējumu, tostarp Gijēna – Barē sindroma, klīnisko simptomu un/vai rentgenoloģisko pierādījumu pirmreizēju rašanos vai to pastiprināšanos.

Pacientiem ar agrāk esošiem vai svaigiem centrālās nervu sistēmas demielinizējošiem traucējumiem būtu rūpīgi jāizvērtē Remicade terapijas ieguvumus un riskus pirms Remicade anti-TNF terapijas uzsākšanas. Jāapsver Remicade lietošanas pārtraukšana, ja rodas šie traucējumi.

Ļaundabīgas slimības un limfoproliferatīvi traucējumi

Visu TNF bloķējošu līdzekļu klīnisko pētījumu kontrolētajās daļās pacientiem, kas saņēma TNF bloķējošos līdzekļus, biežāk novēroja ļaundabīgu veidojumu, tai skaitā limfomu rašanos, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Remicade klīnisko pētījumu laikā, ietverot visas apstiprinātās indikācijas ar Remicade ārstētajiem pacientiem, limfomas biežums bija augstāks nekā starp iedzīvotājiem kopumā, bet limfomas recidīvs bija rets. Pēcreģistrācijas apstākļos ar TNF antagonistu ārstētajiem pacientiem ir aprakstīti leukēmijas gadījumi. Ir palielināts limfomas un leukēmijas pamata risks reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisuma slimību, kas apgrūtina riska noteikšanu.

Pētnieciskā klīniskā pētījumā, kurā vērtēja Remicade lietošanu pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ar Remicade ārstētiem pacientiem biežāk ziņots par

ļaudabīgiem audzējiem, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Visiem pacientiem anamnēzē bija izteikta smēķēšana. Vajadzētu ievērot papildus piesardzību attiecībā uz Remicade nozīmēšanu pacientiem ar palielinātu ļaudabīga audzēju risku intensīvas smēķēšanas dēļ.

Ar pašreizējām zināšanām nav izslēgts risks limfomas vai citu ļaudabīgu veidojumu attīstībai pacientiem, kas ārstēti ar TNF bloķējošiem līdzekļiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vajadzētu ievērot piesardzību TNF-bloķējošās terapijas nozīmēšanai pacientiem ar ļaudabīgu audzēju anamnēzē vai turpmākās terapijas nozīmēšanai pacientiem, kam ir atklāts ļaudabīgs audzējs.

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

Pēcreģistrācijas apstākļos ar TNF blokatoriem (tostarp arī Remicade) ārstētiem bērniem, pusaudžiem un gados jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam) gadījumos, kad ārstēšana sāka līdz 18 gadu vecumam, ir aprakstīti ļaudabīgi jaunveidojumi, no kuriem daži bijuši ar letālu iznākumu. Aptuveni pusē gadījumu tās bija limfomas. Pārējos gadījumos ir novēroti daudzu un dažādu veidu ļaudabīgi jaunveidojumi, tostarp arī reti ļaudabīgi jaunveidojumi, kas parasti saistīti ar imūnās sistēmas darbības nomākumu. Ar TNF blokatoriem ārstētiem pacientiem nav iespējams izslēgt ļaudabīgu jaunveidojumu attīstības risku.

Pēcreģistrācijas perioda laikā ar TNF blokatoriem (tostarp arī ar infliksimabu) ārstētajiem pacientiem ir aprakstīta hepatosplēniska T-šūnu limfoma (HSTŠL). Šim reti sastopamajam T-šūnu limfomas veidam ir raksturīga ļoti agresīva slimības gaita, kas parasti ir letāla. Gandrīz visi šie pacienti vienlaikus ar TNF blokatoriem (vai tieši pirms to lietošanas) bija saņēmuši terapiju ar azatiopriņu vai 6-merkaptopurīnu. Lielākā daļa ar Remicade lietošanu saistītie gadījumi ir aprakstīti pacientiem ar Krona slimību vai čūlaino kolītu un tie visvairāk ir aprakstīti pusaugu zēniem un gados jauniem pieaugušiem vīriešiem. Rūpīgi jāapsver iespējama ar AZA vai 6-MP un Remicade kombinācijas lietošanu saistītais risks.

Pacientiem, kas ārstēti ar Remicade, nevar izslēgt hepatosplēniskas T-šūnu limfomas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ārstēšanā lietoja TNF blokatorus, tai skaitā Remicade, novēroti melanomas un Merkela šūnu karcinomas gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicama periodiska ādas pārbaude, īpaši pacientiem ar ādas vēža riska faktoriem.

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

Visiem pacientiem ar čūlaino kolītu, kam ir palielināts displāzijas vai resnās zarnas vēža risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāru sklerozējošu holangītu) vai kam anamnēzē ir displāzija vai resnās zarnas vēzis, pirms ārstēšanas un visā slimības laikā regulāri jāveic skrīnings uz displāziju. Izmeklēšanai jāietver kolonoskopija un biopsijas saskaņā ar vietējiem ieteikumiem. Pašreiz pieejamie dati nepierāda, ka ārstēšana ar infliksimabu ietekmē displāzijas vai resnās zarnas vēža rašanās risku.

Tā kā nav apstiprināts iespējama palielinātais vēža rašanās risks pacientiem ar nesen diagnosticētu displāziju, kas tiek ārstēti ar Remicade, klīnicistam būtu rūpīgi jāizvērtē risks un ieguvumi terapijas turpināšanai katram pacientam.

Sirds mazspēja

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

Hematoloģiskās reakcijas

Saņemti ziņojumi par pancitopēniju, leikopēniju, neitropēniju un trombocitopēniju pacientiem, kuri saņem TNF blokatorus, arī Remicade. Visiem pacientiem jānorāda nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja viņiem rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām (piemēram, pastāvīgs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums). Remicade terapijas pārtraukšana jāapsver pacientiem, kam ir apstiprinātas nozīmīgas hematoloģiskas patoloģijas.

Citi

Plānojot ķirurģisku manipulāciju, jāņem vērā lielais infliksimaba eliminācijas pusperiods. Pacients, kuram Remicade lietošanas laikā nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās, rūpīgi jānovēro, vai nerodas infekciju un citas komplikācijas, un atbilstoši jārīkojas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

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

Pediatriskā populācija

Infekcijas

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

Vakcinēšana

Visiem pediatriem slimniekiem pirms Remicade lietošanas sākšanas, ja iespējams, ieteicams veikt visas vakcinācijas atbilstoši pašlaik spēkā esošajam vakcinācijas kalendāram. Pediatriem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar infliksimabu, vienlaikus var saņemt vakcīnas, izņemot dzīvās (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvas slimības

Bērniem, pusaudžiem un jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam), kuriem ievadīts TNF blokators (terapija sāka ≤ 18 gadu vecumā), tajā skaitā Remicade, pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par ļaundabīgām slimībām, kas dažos gadījumos bijušas letālas. Aptuveni puse gadījumu bija limfomas. Pārējos gadījumos tika novērotas dažādas ļaundabīgas slimības, tajā skaitā retos gadījumos ļaundabīgas slimības, kas parasti ir saistītas ar nomāktu imūnsistēmas darbību. Bērniem un pusaudžiem, kuri saņēmuši terapiju ar TNF blokatoriem, nevar izslēgt ļaundabīgas slimības attīstības risku.

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

Nātrija saturs

Remicade satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, t. i., tas praktiski nesatur nātriju. Tomēr Remicade tiek atšķaidīts ar 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīdumā infūziju pagatavošanai. Tas jāņem vērā pacientiem, kuriem jāievēro diēta ar kontrolētu nātrija daudzumu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti pētījumi par mijiedarbību ar citām zālēm.

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

Kortikosteroīdiem nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz infliksimaba farmakokinētiku.

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

Neiesaka vienlaikus ar Remicade nozīmēt dzīvās vakcīnas. Ieteicams arī 12 mēnešus pēc dzimšanas dzīvās vakcīnas neievadīt zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti infliksimaba ietekmei. Ja zīdainim infliksimaba līmenis serumā nav nosakāms vai infliksimabs lietots tikai grūtniecības pirmajā trimestrī, dzīvās vakcīnas ievadīšanu var apsvērt pēc iespējas agrāk, ja ir skaidri paredzams klīniskais ieguvums konkrētajam zīdainim (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvu vakcīnu ievadīšana ar krūti barotiem zīdaiņiem laikā, kad māte lieto infliksimabu, netiek ieteikta, izņemot gadījumus, ja infliksimaba līmenis zīdaiņa serumā nav nosakāms (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Terapeitiskos infekcijas ierosinātājus neiesaka lietot vienlaikus ar Remicade (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

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

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

Tā kā infliksimabs inhibē TNF α , tā lietošana grūtniecības laikā varētu ietekmēt jaundzimušā normālo imūnās sistēmas atbildes reakciju. Augļa attīstības toksicitātes pētījumos, kas veikti ar pelēm, izmantojot analogas antivielas, kas selektīvi inhibē peles TNF α funkcionālo aktivitāti, netika iegūti pierādījumi par toksicitāti mātei, embriotoksicitāti vai teratogenitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

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

Infliksimabs šķērso placentu un tas atklāts zīdaiņu serumā līdz 12 mēnešiem pēc dzimšanas. Pēc pakļaušanas infliksimaba ietekmei *in utero* zīdaiņiem var būt paaugstināts infekcijas risks, tajā skaitā nopietnas diseminētas infekcijas, kas var izraisīt letālu iznākumu. Dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG)

	Reti: Nav zināmi:	meningīts, oportūnistiskas infekcijas (piemēram, invazīva sēnīšu infekcija [pneimocistoze, histoplazmoze, aspergiloze, kokcidioidomikoze, kriptokokoze, blastomikoze], bakteriālas infekcijas [atipiska mikobaktēriju infekcija, listerioze, salmoneloze] un vīrusinfekcijas [ar citomegalovīrusu]), parazītu infekcijas, B hepatīta reaktivizācija. Vakcinēšanas izraisīta infekcija (pēc infliksimaba ietekmes <i>in utero</i>)*
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Reti: Nav zināmi:	limfoma, neHodžkina limfoma, Hodžkina slimība, leikoze, melanoma, dzemdes kakla vēzis. hepatosplēniska T šūnu limfoma (galvenokārt pusaudžiem un jauniem pieaugušiem vīriešiem ar Krona slimību vai čūlaino kolītu), Merkela šūnu karcinoma, Kapoši sarkoma.
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži: Retāk: Reti:	neitropēnija, leikopēnija, anēmija, limfadenopātija. trombocitopēnija, limfopēnija, limfocitoze. Agranulocitoze (arī zīdaiņiem, kas <i>in utero</i> bijuši pakļauti infliksimaba ietekmei), trombotiska trombocitopēniskā purpura, pancitopēnija, hemolītiskā anēmija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura.
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži: Retāk: Reti:	alerģisks elpošanas simptoms. anafilaktiska reakcija, vilkēdei līdzīgs sindroms, seruma slimība vai seruma slimībai līdzīga reakcija. anafilaktiskais šoks, vaskulīts, sarkoidozei līdzīga reakcija.
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Retāk:	dislipidēmija.
Psihiskie traucējumi	Bieži: Retāk: Reti:	depresija, bezmiegs. amnēzija, uzbudinājums, apjukums, miegainība, nervozitāte. apātija.
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: Bieži: Retāk: Reti: Nav zināmi:	galvassāpes. vertigo, reibonis, hipostēzija, parestēzija. krampji, neiropātija. transversāls mielīts, centrālās nervu sistēmas demielinizējošas slimības (multiplajai sklerozei līdzīga saslimšana un redzes nerva iekaisums), perifēras demielinizējošas slimības (piemēram, Gijēna-Barē sindroms, hroniska iekaisīga demielinizējoša polineuropātija un multifokāla motorā neiropātija). cerebrovaskulārie traucējumi, kas cieši laika ziņā saistīti ar infūziju.
Acu bojājumi	Bieži: Retāk: Reti: Nav zināmi:	konjunktivīts. keratīts, periorbitāla tūska, miežagrauds. endoftalmīts. pārejošs aklums infūzijas laikā vai 2 stundu laikā pēc tās.
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži: Retāk: Reti:	tahikardija, sirdsklauves. sirds mazspēja (rašanās vai esošas pastiprināšanās), aritmija, sinkope, bradikardija. cianoze, izsvīdums perikardā.

Nav zināmi:	miokarda išēmija/miokarda infarkts.
Asinsvadu sistēmas traucējumi Bieži: Retāk: Reti:	hipotensija, hipertensija, ekhimoze, karstuma viļņi, pietvīkums. perifēra išēmija, tromboflebīts, hematoma. asinsrites mazspēja, petēhijas, asinsvadu spazmas.
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības Ļoti bieži: Bieži: Retāk: Reti:	augšējo elpceļu infekcija, sinusīts. dziļo elpceļu infekcija (piemēram, bronhīts, pneimonija), dispnoja, epistakse. plaušu tūska, bronhu spazmas, pleirīts, izsvīdums pleirā. intersticiāla plaušu slimība (tajā skaitā strauji progresējoša slimība, plaušu fibroze un pneimonīts).
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: Bieži: Retāk:	sāpes vēderā, slikta dūša. asiņošana kuņģa un zarnu traktā, caureja, dispepsija, gastroezofageāls atvilkums, aizcietējums. zarnas perforācija, zarnas stenoze, divertikulīts, pankreatīts, heilitis.
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi Bieži: Retāk: Reti: Nav zināmi:	aknu darbības traucējumi, paaugstināts transamināžu līmenis. hepatīts, hepatocelulārs bojājums, holecistīts. autoimūns hepatīts, dzelte. aknu mazspēja.
Ādas un zemādas audu bojājumi Bieži: Retāk: Reti: Nav zināmi:	psoriāzes rašanās vai paasinājums, tajā skaitā pustulāra psoriāze (galvenokārt uz plaukstām un pēdām), nātrene, izsitumi, nieze, hiperhidroze, sausa āda, sēnīšu izraisīts dermatīts, ekzēma, alopecija. bulozi izsitumi, seboreja, rozācija, ādas papiloma, hiperkeratoze, patoloģiska ādas pigmentācija. toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, daudzformu eritēma, furunkuloze, lineāra IgA bullozā dermatoze (LABD), akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AĢEP), lihenoidās reakcijas. dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās.
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi Bieži:	artralģija, mialģija, muguras sāpes.
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi Bieži: Retāk:	urīnceļu infekcija. pielonefrīts.
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības Retāk:	vaginīts.
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Ļoti bieži: Bieži: Retāk: Reti:	ar infūziju saistīta reakcija, sāpes. sāpes krūtīs, nespēks, drudzis, reakcija injekcijas vietā, drebuļi, tūska. dzišanas traucējumi. granulomatozi bojājumi.
Izmeklējumi Retāk:	pozitīvs rezultāts autoantivielu testā, palielināta ķermeņa masa ¹ .

Reti: patoloģisks komplementa faktors.	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Nav zināms Komplikācijas pēc procedūras (tai skaitā infekciju un citas komplikācijas)
* ietverot govju tuberkulozi (diseminēta BCG infekcija), skatīt 4.4. apakšpunktu. ¹ Par visām indikācijām ar pieaugušajiem veikto klīnisko pētījumu kontrolētā perioda 12. mēnesī ķermeņa masas pieauguma mediāna starp infliksimaba lietotājiem bija 3,50 kg, salīdzinot ar placebo lietotājiem – 3,00 kg. Iekaisīgu zarnu slimību indikāciju gadījumā ķermeņa masas pieauguma mediāna starp infliksimaba lietotājiem bija 4,14 kg, salīdzinājumā ar placebo lietotājiem – 3,00 kg, savukārt, reimatoloģisko indikāciju gadījumā ķermeņa masas pieauguma mediāna starp infliksimaba lietotājiem bija 3,40 kg, salīdzinājumā ar placebo lietotājiem – 3,00 kg.	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītas reakcijas

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

Klīniskajā pētījumā ar pacientiem, kuriem bija reimatoīdais artrīts (ASPIRE), pirmās 3 infūzijas bija jāievada 2 stundu laikā. Turpmāko infūziju laiku pacientiem, kuriem nebija radušās smagas ar infūziju saistītas reakcijas, varēja saīsināt, bet ne īsāku par 40 minūtēm. Šajā pētījumā sešdesmit seši procenti pacientu (686 no 1040) saņēma vismaz vienu saīsinātu infūziju, kuras ilgums bija 90 minūtes vai mazāk, un 44% pacientu (454 no 1040) saņēma vismaz vienu saīsinātu infūziju, kuras ilgums bija 60 minūtes vai mazāk. Starp ar infliksimabu ārstētajiem pacientiem, kuri saņēma vismaz vienu saīsinātu infūziju, 15% pacientu novēroja ar infūziju saistītas reakcijas, bet 0,4% pacientu šīs reakcijas bija smagas.

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

Pēcregistrācijas pieredzē anafilaksei līdzīgu reakciju, tai skaitā balsenes/rīkles tūsku un smagas bronhu spazmas, un krampju gadījumi tiek saistīti ar Remicade lietošanu (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Remicade infūzijas laikā vai 2 stundas pēc tās beigām aprakstīti pārejoša redzes zuduma gadījumi. Ziņots par miokarda išēmijas/infarkta un aritmijas gadījumiem (daži letāli), daži cieši saistīti ar infliksimaba infūziju; ziņots arī par cerebrovaskulāriem traucējumiem, kas cieši laika ziņā saistīti ar infliksimaba infūziju.

Infūzijas reakcijas pēc atkārtotas Remicade ievadīšanas

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

sejas tūska un hipotensija. Visos gadījumos ārstēšana ar Remicade tika pārtraukta un/vai tika sākta cita terapija, un pazīmes un simptomi pilnībā izzuda.

Aizkavēta paaugstināta jutība

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

Nav pietiekamu datu par aizkavētas paaugstinātas jutības reakciju sastopamību pēc Remicade lietošanas pārtraukšanas ilgāk par 1 gadu, bet klīniskajos pētījumos iegūtie ierobežotie rezultāti liecina, ka risks aizkavētas jutības pieaugumam ir saistīts ar Remicade lietošanas pārtraukuma ilguma palielināšanos (skatīt 4.4 apakšpunktu).

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

Imunogenitāte

Pacientiem, kuriem radās antivielas pret infliksimabu, daudz biežāk attīstījās (apmēram 2-3 reizes) ar infūziju saistītas reakcijas. Lietojot papildus imūnsupresantus, novēroja, ka ar infūziju saistīto reakciju biežums samazinās.

Klīniskos pētījumos, kur tika lietotas 1 un vairākas infliksimaba devas no 1 līdz 20 mg/kg robežās, antivielas pret infliksimabu tika konstatētas 14% no pacientiem, kas saņēma kādu imūnsupresantu terapiju, un 24% no pacientiem, kas nesaņēma imūnsupresantu terapiju. Reimatoīdā artrīta slimniekiem, kas saņēma terapiju pēc ieteiktās atkārtotu devu shēmas kopā ar metotreksātu, 8% no pacientiem attīstījās antivielas pret infliksimabu. Pacientiem ar psoriātisku artrītu, kas saņēma 5 mg/kg kopā ar metotreksātu vai bez tā, antivielas radās vidēji 15% pacientu (antivielas radās 4% pacientu, kas sākumstāvoklī saņēma metotreksātu un 26% pacientu, kas sākumstāvoklī nesaņēma metotreksātu). Krona slimības pacientiem, kuri saņēma balsterapiju, antivielas pret infliksimabu radās vidēji 3,3% pacientu, kuri saņēma imūnsupresantus un 13,3% pacientu, kuri nesaņēma imūnsupresantus. Antivielu rašanās biežums bija 2-3 reizes augstāks, nekā tiem pacientiem, kas tika ārstēti epizodiski. Metodoloģisko nepilnību dēļ negatīvie rezultāti neizslēdza antivielu esamību pret infliksimabu. Dažiem pacientiem, kuriem attīstījās augsti antivielu titri pret infliksimabu, tika novērota samazināta efektivitāte. Psoriāzes slimniekiem, kas ārstēti ar infliksimaba balstdevu, vienlaikus nelietojot imūnmodulatorus, aptuveni 28% gadījumu veidojās antivielas pret infliksimabu (skatīt 4.4 apakšpunktu "Infūzijas reakcijas un paaugstināta jutība").

Infekcijas

Pacientiem, kas saņem Remicade, tika novērota tuberkuloze, bakteriālas infekcijas, tostarp sepse un pneimonija, invazīvas sēnīšu, vīrusu un citas oportūnistiskas infekcijas. Dažas no šīm infekcijām bija letālas. Visbiežāk aprakstītās oportūnistiskās infekcijas, kuru gadījumos mirstība pārsniedz 5%, ir pneimocistoze, kandidoze, listerioze un aspergiloze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Reimatoīdā artrīta pētījumos nopietnu infekciju rašanās, tai skaitā pneimonijas, bija salīdzinoši biežāk ārstējot pacientus vienlaicīgi ar infliksimabu + metotreksātu, nekā lietojot tikai vienu pašu metotreksātu, it sevišķi pie devām 6 mg/kg vai lielākām (skatīt 4.4 apakšpunktu).

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

Ļaundabīgi jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

Klīniskos pētījumos ar infliksimabu, kur tika ārstēti 5 780 pacienti, kas sastāda 5 494 pacientu gadus, novēroti 5 limfomas gadījumi un 26 ne-limfomas ļaundabīgo audzēju slimības, bet ar placebo ārstēto pacientu grupā limfomas gadījumi netika novēroti un novēroja 1 ne-limfomas ļaundabīgas slimības gadījumu starp 1 600 placebo pacientiem, 941 pacientu gados.

Ilgstošā klīnisko pētījumu drošuma novērošanā, lietojot infliksimabu līdz 5 gadiem ilgi, apkopojot informāciju par 6 234 pacientgadiem (3 210 pacientiem), ziņots par 5 limfomas un 38 cita ļaundabīga audzēja (ne limfomas) gadījumiem.

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots arī par ļaundabīgu slimību, tajā skaitā limfomas, gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Populācijas retrospektīvā kohortas pētījumā atklāta palielināta dzemdes kakla vēža sastopamība sievietēm ar reimatoīdo artrītu, kas ārstētas ar infliksimabu, salīdzinot ar pacientēm, kas nav ārstētas ar bioloģiskām zālēm, vai vispārējo populāciju, ietverot par 60 gadiem vecākus cilvēkus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Sirds mazspēja

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

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

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Klīniskajos pētījumos, pacientiem, kas saņēma Remicade, tika novērota viegla vai vidēja ALAT un ASAT līmeņa palielināšanās bez nopietnām aknu bojājuma progresu pazīmēm. Tika novērots ALAT paaugstinājums ≥ 5 reizes par normālo augstāko pieļaujamo robežu (APR) (skatīt 2. tabulu). Tika novērots aminotransferāžu līmeņa pieaugums (ALAT daudz biežāk nekā ASAT) lielākajai daļai no pacientu grupas, salīdzinot ar kontroli, gan, ja Remicade lietoja monoterapijas veidā un tad, kad to lietoja kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Liela daļa aminotransferāžu novirzes bija pārejošas, tomēr nelielai pacientu daļai novēroja ilgstošāku to paaugstinājumu.

Parasti pacientiem, kam paaugstinājās ASAT un ALAT līmenis, nebija īpašu simptomu, un novirzes samazinājās vai izzuda kā turpinot, tā pārtraucot lietot Remicade, vai arī nomainot citu vienlaicīgi lietoto terapiju. Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kas lietoja Remicade, tika novērota dzelte un hepatīts, dažiem ar autoimūna hepatīta pazīmēm (skatīt 4.4 apakšpunktu).

2. tabula
Pacientu sadalījums pēc ALAT līmeņa pieauguma klīniskajos pētījumos

Indikācija	Pacientu skaits ³		Vidējie novērošanas dati (nedēļās) ⁴		≥ 3 x APR		≥ 5 x APR	
	placebo	Infliksi-mabs	placebo	Infliksi-mabs	placebo	Infliksi-mabs	placebo	Infliksi-mabs
Reimatoīdais artrīts ¹	375	1 087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Krona slimība ²	324	1 034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Krona slimība bērniem	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Čūlainais kolīts	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Čūlainais kolīts bērniem	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Ankilozējošais spondilīts	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Psoriātiskais artrīts	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Psoriasis vulgaris	281	1 175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

¹ Placebo pacienti saņēma metotreksātu, bet infliksimaba pacienti saņēma gan infliksimabu, gan metotreksātu.

² Placebo pacienti divos Krona slimības III fāzes pētījumos, ACCENT I un ACCENT II, saņēma sākuma devu 5 mg/kg infliksimaba pētījuma sākumā un bija placebo balstterapijas fāzē. Pacienti, kuri tika randomizēti placebo balstterapijas grupā un tad vēlāk pārlikti uz infliksimaba grupu ALAT analīzēm. SONIC pētījuma IIIb fāzes ar Krona slimību placebo pacienti saņēma AZA 2,5 mg/kg/dienā, kā aktīvo kontroli papildus placebo infliksimaba infūzijām.

³ Pacientu skaits, kam palielinājās ALAT līmenis

⁴ Vidējie novērošanas dati, kas iegūti no ārstētajiem pacientiem

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

Aptuveni puse ar infliksimabu ārstētu pacientu klīniskajos pētījumos, kas bija ANA negatīvi sākumstāvoklī, pētījuma laikā kļuva par ANA pozitīviem, salīdzinot ar aptuveni vienu piekto daļu no placebo ārstētiem pacientiem. Anti-dsDNS antivielas radās aptuveni 17% ar infliksimabu ārstētu pacientu, salīdzinot ar 0% placebo ārstētiem pacientiem. Pēdējos novērojumos par anti-dsDNS pozitīviem kļuva 57% ar infliksimabu ārstētu pacientu. Retāk tomēr tika novērota vilkēde vai vilkēdei līdzīga sindroma klīniskas pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Juvenila reimatoīdā artrīta slimnieki

Veikts Remicade klīniskais pētījums ar simt divdesmit 4-17 gadus veciem pacientiem, kuriem juvenilais reimatoīdais artrīts ir aktīvs, neraugoties uz metotreksāta lietošanu. Pacienti saņēma 3 vai 6 mg/kg infliksimaba 3 devu indukcijas shēmas veidā (0., 2. un 6. nedēļā vai attiecīgi 14., 16. un 20 nedēļā), kam katras 8 nedēļas sekoja balstterapija kombinācijā ar metotreksātu.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Juvenilā reimatoīdā artrīta slimniekiem, kuri saņēma 3 mg/kg, ar infūziju saistītas reakcijas novēroja 35% pacientu, kamēr grupā, kas saņēma 6 mg/kg, reakcijas novēroja 17,5% pacientu. Remicade 3 mg/kg grupā 4 pacientiem (no 60) novēroja smagas ar infūziju saistītas reakcijas un 3 pacientiem ir aprakstītas reakcijas, kuras, iespējams, bija anafilaktiskas (2 no šiem pacientiem novērotās infūzijas reakcijas bija smagas). 6 mg/kg grupā 2 pacientiem (no 57) novēroja smagas ar infūziju saistītas reakcijas un, iespējams, ka vienam no šiem pacientam novērotā reakcija bija anafilaktiska (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imunogenitāte

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

Infekcijas

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

Bērni ar Krona slimību

REACH pētījumā tika ziņots par šādām nevēlamām reakcijām, kas biežāk tika novērotas bērniem ar Krona slimību (skatīt 5.1 apakšpunktu), nekā pieaugušajiem ar Krona slimību: anēmija (10,7%), asinis izkārnījumos (9,7%), leikopēnija (8,7%), pietvīkums (8,7%), vīrusinfekcija (7,8%), neitropēnija (6,8%), bakteriāla infekcija (5,8%) un elpceļu alerģiska reakcija (5,8%). Papildus tam tika ziņots par kaulu lūzumiem (6,8%), taču cēloņsakarība nav pierādīta. Citi īpaši apsvērumi aplūkoti turpmāk.

Ar infūziju saistītas reakcijas

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

Imunogenitāte

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

Infekcijas

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

Čūlainā kolīts bērniem

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

Ar infūziju saistītas reakcijas

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

Imunogenitāte

Antivielas pret infliksimabu tika atklātas 4 (7,7%) pacientiem līdz 54 nedēļai.

Infekcijas

C0168T72 pētījumā tika ziņots par infekcijām 31 (51,7%) no 60 ārstētiem pacientiem, un 22 (36,7%) pacientiem bija nepieciešama iekšķīgi vai parenterāli lietojama antibakteriālā terapija. C0168T72 pētījumā pacientu ar infekciju proporcija bija līdzīga kā Krona slimības pētījumā bērniem (REACH), taču lielāka nekā proporcija čūlainā kolīta pētījumos pieaugušajiem (ACT 1 un ACT 2). Kopējā saslimstība ar infekcijām C0168T72 pētījumā bija 13/22 (59%) pacientiem, kuri saņēma infūziju reizi 8 nedēļās balstterapijas grupā un 14/23 (60,9%) pacientiem, kuri saņēma infūziju reizi 12 nedēļās

balstterapijas grupā. Augšējo elpceļu infekcija (7/60 [12%]) un faringīts (5/60 [8%]) bija visbiežāk ziņotās elpošanas sistēmas infekcijas. Nopietnas infekcijas novēroja 12% (7/60) no visiem ārstētajiem pacientiem.

Šajā pētījumā bija vairāk pacientu 12 līdz 17 gadu vecuma grupā, nekā 6 līdz 11 gadu vecuma grupā (45/60 [75,0%]) vs. 15/60 [25,0%]). Lai gan pacientu skaits katrā apakšgrupā ir pārāk mazs, lai pieņemtu jebkādas galīgos secinājumus par vecuma ietekmi uz zāļu lietošanas drošumu, jaunāko pacientu grupā bija lielāks pacientu ar nopietniem nevēlamām notikumiem un ar zāļu lietošanas pārtraukšanu nevēlamo blakusparādību dēļ īpatsvars nekā vecāko pacientu grupā. Kaut arī pacientu ar infekcijām īpatsvars bija lielāks jaunāko pacientu grupā, nopietnu infekcijas proporcijas bija līdzīgas abās vecuma grupās. Kopumā nevēlamo notikumu un infūzijas izraisītu reakciju proporcijas bija līdzīgas 6-11 un 12-17 gadu vecuma grupās.

Pieredze pēcreģistrācijas periodā

Pēcreģistrācijas pieredzē spontānas nopietnas reakcijas, lietojot infliksimabu bērniem, bija ļaundabīgi jaunveidojumi, tai skaitā hepatosplēniska T šūnu limfoma, pārejošas aknu enzīmu līmeņa novirzes, sistēmiskai sarkanai vilkēdei līdzīgi sindromi un pozitīvas auto-antivielas (skatīt 4.4 un 4.8. apakšpunktu).

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Gados vecāki cilvēki

Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos pacientiem, kas ārstēti ar infliksimaba un metotreksāta kombināciju, nopietnu infekciju rašanās biežums lielāks bija vecuma grupā no 65 gadiem (11,3%) nekā pacientiem līdz 65 gadu vecumam (4,6%). Pacientiem, kas lietoja tikai metotreksātu, nopietnu infekciju rašanās biežums pacientiem no 65 gadu vecuma bija 5,2%, salīdzinot ar 2,7% pacientiem līdz 65 gadu vecumam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēja nekrozes alfa faktora (TNF α) inhibitori, ATĶ kods: L04 AB02.

Darbības mehānisms

Infliksimabs ir himēriskā cilvēka un peles monoklonāla antivielas, kas ar lielu afinitāti saistās gan pie šķīstošām, gan transmembrānu TNF α formām, bet ne pie limfotoksīna α (TNF β).

Farmakodinamiskā iedarbība

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

Reimatoīdā artrīta slimnieku locītavās konstatēts paaugstināts TNF_{α} daudzums, un tas korelē ar paaugstinātu slimības aktivitāti. Reimatoīdā artrīta gadījumā terapija ar infliksimabu mazināja iekaisuma šūnu infiltrāciju locītavas iekaisušās vietās, kā arī to molekulu ekspresiju, kuras nosaka celulāro adhēziju, hemotaksi un audu sabrukšanu. Pēc terapijas ar infliksimabu pacientu asins serumā bija samazināts interleikīna-6 (IL-6) un C-reaktīvā proteīna (CRP) daudzums, un reimatoīdā artrīta slimniekiem ar samazinātu hemoglobīna līmeni attiecīgi palielinājās hemoglobīna līmenis, salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. Vēlāk nenovēroja ievērojamu perifēriskās asinīs esošo limfocītu skaita samazinājumu vai to proliferatīvās atbildes uz *in vitro* mitogēno stimulāciju samazinājumu salīdzinājumā ar neārstēto pacientu šūnām. Psoriāzes slimniekiem ārstēšana ar infliksimabu izraisīja epidermas iekaisuma samazināšanos un keratocītu diferenciācijas normalizēšanos psoriātiskajos perēkļos. Psoriātiska artrīta gadījumā īslaicīga ārstēšana ar Remicade samazināja T-šūnu un asinsvadu skaitu sinovijā un psoriātiski pārmainītā ādā.

Zarnu biopsijas, kas ņemtas pirms un 4 nedēļas pēc infliksimaba lietošanas, histoloģiskā analīzē konstatēta izteikta nosakāmā TNF_{α} samazināšanās. Infliksimaba terapija Krona slimības pacientiem bija saistīta arī ar stipri samazinātu parasti paaugstinātā iekaisuma marķiera – C reaktīvā proteīna (CRP) – līmeni. Ar infliksimabu ārstētiem pacientiem minimāli tika ietekmēts kopējais leikocītu skaits perifēriskās asinīs, lai gan limfocītu, monocītu un neitrofilu pārmaiņas atspoguļo tieksmi uz normas robežām. Mononukleārās šūnas perifēriskās asinīs (PBMNC- peripheral blood mononuclear cells) ar infliksimabu ārstētiem pacientiem uzrādīja nepavājinātu proliferatīvu atbildreakciju pret kairinātāju, salīdzinot ar neārstētiem pacientiem. Pēc infliksimaba terapijas nenovēroja nozīmīgas PBMNC izraisītās citokīnu veidošanās pārmaiņas. Biopsijā iegūtas zarnu gļotādas pamatkārtas mononukleāro šūnu analīze parādīja, ka infliksimaba terapijas rezultātā mazinājās TNF_{α} un interferonuγ veidotspējīgo šūnu skaits. Papildu histoloģiskie pētījumi sniedza pierādījumus, ka ārstēšana ar infliksimabu mazina iekaisuma šūnu infiltrāciju bojātā zarnu apvidū un iekaisuma marķieru klātbūtni šais apvidos. Ar infliksimabu ārstēto pacientu endoskopiskie pētījuma rezultāti zarnu gļotādai uzrādīja gļotādas dzišanas pazīmes.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Reimatoīdais artrīts pieaugušajiem

Infliksimaba efektivitāte tika izvērtēta divos daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, pivotālos klīniskajos pētījumos: ATTRACT un ASPIRE. Abos pētījumos vienlaicīgi tika atļauts lietot folijskābi, perorālos kortikosteroīdus noteiktās devās (≤ 10 mg dienā) un/vai nesteroidālos pretiekaisuma līdzekļus (NPL).

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

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

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

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

54. nedēļā novērotā ietekme saglabājās 102 nedēļas. Tā kā vairāki pacienti pārtrauca terapiju, atšķirību apjomu starp infliksimaba un metotreksāta monoterapijas grupām nav iespējams noteikt.

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

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

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

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

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

^d lielāki raksturlielumi liecina par lielāku locītavu bojājumu

^e HAQ = *Health Assessment Questionnaire*; lielāki raksturlielumi liecina par mazākiem traucējumiem.

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

Pēc 54 ārstēšanas nedēļām abas infliksimaba + metotreksāta devas sniedza statistiski nozīmīgi labāku pazīmju un simptomu uzlabošanu nekā tikai metotreksāts, ko vērtē pēc pacientu daļas, kas sasniedz ACR20, 50 un 70 atbildreakcijas pakāpi.

ASPIRE pētījumā vairāk nekā 90% pacientu tika veikti vismaz divi novērtējami rentgenizmeklējumi. Strukturālo bojājumu progresēšanas ātruma mazināšanos novēroja 30. un 54. nedēļā infliksimaba un metotreksāta kombinētas terapijas grupā, salīdzinot ar tikai metotreksāta lietošanu.

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

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

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

^b lielāki raksturlielumi liecina par lielāku locītavu bojājumu.

^c HAQ = Health Assessment Questionnaire; lielāki raksturlielumi liecina par mazākiem traucējumiem.

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

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

Krona slimība pieaugušajiem:

Terapijas sākšana mērenas līdz smagas aktīvas Krona slimības gadījumā

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

Primārais vērtējuma kritērijs bija pacientu daļa, kam bija klīniska atbildreakcija, kas izteikta kā CDAI mazināšanās par ≥ 70 punktiem no sākuma vērtības pēc 4 nedēļām un bez Krona slimības zāļu devu palielināšanas vai ķirurģiskas iejaukšanās. Pacientus, kam 4. nedēļā novēroja iedarbību, uzraudzīja līdz 12. nedēļai. Sekundārie vērtējuma kritēriji bija pacientu daļa klīniskā remisijas fāzē 4. nedēļā (CDAI < 150) un klīniskā efektivitāte laikā.

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

Balstterapija mērenas līdz smagas aktīvas Krona slimības gadījumā pieaugušajiem

Atkārtotas infliksimaba infūzijas lietošanas efektivitāte tika pētīta 1 gada klīniskajā pētījumā (ACCENT I). Kopumā 573 pacienti ar aktīvu vidēju vai smagu Krona slimību (CDAI $\geq 220 \leq 400$) saņēma vienu 5 mg/kg infūziju 0. nedēļā. 178 no 580 iesaistītajiem pacientiem (30,7%) bija definēta smaga slimības pakāpe (CDAI > 300 un vienlaicīgi lietoti kortikosteroīdi un/vai imūnsupresanti), kas

atbilst populācijai, kas definēta pie attiecīgās indikācijas (skatīt 4.1. apakšpunktu). 2. nedēļā visi pacienti tika izvērtēti attiecībā uz klīnisko atbildes reakciju un randomizēti vienā no trijām terapijas grupām: placebo balstterapijas grupā, 5 mg/kg balstterapijas grupā un 10 mg/kg balstterapijas grupā. Visas 3 grupas saņēma atkārtotas infūzijas 2., 6. nedēļā un ik pēc 8 nedēļām turpmāk.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Primārais mērķa kritērijs pētījumā bija kortikosteroīdu brīva klīnisku remisija 26. nedēļā, kas tika definēta kā pacienti ar klīnisku remisiju (CDAI < 150), kas vismaz 3 nedēļas nebija lietojuši iekšķīgi sistēmiskos kortikosteroīdus (prednizonu vai līdzīgus) vai budezonīdu devā > 6 mg/dienā. Rezultātus var redzēt 6. tabulā. Pacientu ar gļotādas atveseļošanas īpatsvaru 26. nedēļā bija ievērojami lielāks skaits, kuri lietoja infliksimaba + AZA kombināciju (43,9%, $p < 0,001$) un infliksimaba monoterapijas grupās (30,1%, $p = 0,023$), salīdzinot ar AZA monoterapijas grupu (16,5%)

6. tabula
Pacientu skaits procentos, kuri sasniedza kortikosteroīdu brīvu klīnisku remisiju 26. nedēļā, SONIC

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

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

Līdzīgas tendences sasniegt kortikosteroīdu brīvu klīnisku remisiju novēroja 50. nedēļā. Turklāt, uzlabotu dzīves kvalitāti, kas noteikta ar IBDQ tika novērota, lietojot infliksimabu.

Terapijas sāksana fistulas veidojošas aktīvas Krona slimības gadījumā

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

Bija atļauta vienlaicīga stabila tradicionālās terapijas devu lietošana, un 83% pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šīm terapijām. Pacienti saņēma trīs devas vai nu placebo, vai infliksimaba 0., 2. un 6. nedēļā. Pacientus novēroja 26 nedēļas. Primārais vērtējuma kritērijs bija pacientu daļa, kam bija klīniska atbildreakcija, kas izteikta kā $\geq 50\%$ samazinājums no fistulu skaita sākumstāvoklī, kas drenē, viegli uzspiežot, vismaz divās vizītēs pēc kārtas (ar 4 nedēļu starplaiku), bez Krona slimības zāļu devu palielināšanas vai ķirurģiskas iejaukšanās.

Sešdesmit astoņi procenti (21/31) ar infliksimabu ārstētu pacientu, kas saņēma 5 mg/kg devu shēmu, bija klīniska atbildreakcija, salīdzinot ar 26% (8/31) ar placebo ārstētu pacientu ($p = 0,002$). Vidējais laiks līdz atbildreakcijai ar infliksimabu ārstēto pacientu grupā bija 2 nedēļas. Vidējais atbildreakcijas ilgums bija 12 nedēļas. Turklāt 55% ar infliksimabu ārstētu pacientu slēdzās visas fistulas, salīdzinot ar 13% ar placebo ārstētu pacientu ($p = 0,001$).

Balstterapija fistulas veidojošas aktīvas Krona slimības gadījumā

Pacientiem ar fistulējošu Krona slimību atkārtotas infliksimaba infūzijas efektivitāte tika pētīta 1 gadu ilgā klīniskajā pētījumā (ACCENT II). Pavisam kopā 306 pacienti saņēma 3 devas 5 mg/kg infliksimaba 0., 2. un 6. nedēļā. Sākumstāvoklī bija 87% pacientu ar starpenes fistulu, 14% ar vēdera fistulu un 9% ar rektovaginālu fistulu. Vidējais CDAI bija 180 punkti. 14. nedēļā 282 pacientiem novērtēja klīnisko atbildes reakciju un viņus randomizēja placebo vai 5 mg/kg infliksimaba lietošanai ik pēc 8 nedēļām līdz 46. nedēļai.

Pacienti, kuriem bija atbildes reakcija 14. nedēļā (195/282), tika analizēti kā primārais mērķis, tika noteikts laiks no randomizācijas līdz klīniskās atbildes reakcijas zaudēšanai (skatīt 7. tabulu). Kortikosteroīdu devas pakāpeniska samazināšana bija atļauta pēc 6. nedēļas.

7. tabula

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

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

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

^b Nav nevienas drenējošas fistulas

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

Līdz 54. nedēļai nebija nozīmīgi lielas atšķirības starp placebo grupas un infliksimaba grupas pacientiem ar visām ilgstoši noslēgtām fistulām, ar tādiem simptomiem kā proktalģija, abscesi un urīnizvades trakta infekcijas, vai arī tiem, kam ārstēšanas laikā parādījās jaunas fistulas.

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

Čūlainais kolīts pieaugušajiem

Remicade drošums un efektivitāte tika novērtēta divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo-kontrolētos klīniskajos pētījumos (ACT 1 un ACT 2), kuros piedalījās pieauguši pacienti ar mērenu līdz smagu aktīvu čūlino kolītu (Meijo indekss 6 līdz 12; endoskopijas apakšrezultāts ≥ 2), kuriem bijusi nepietiekama atbildreakcija pret tradicionālo ārstēšanu [perorālu kortikosteroīdu lietošanu, aminosalicilātiem un/vai imūnmodulatoriem (6-MP, AZA)]. Vienlaikus bija atļauts lietot perorālos aminosalicilātus, kortikosteroīdus un/vai imūnmodulatorus stabilās devās. Abos pētījumos pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu placebo, Remicade 5 mg/kg vai Remicade 10 mg/kg 0., 2., 6., 14. un 22. nedēļā, un - ACT 1 arī 30., 38. un 46. nedēļā. Pēc 8. nedēļas bija atļauts samazināt kortikosteroīdu lietošanu.

8. tabula

Ietekme uz klīnisko atbildreakciju, klīnisko remisiju un gļotādas atveseļošanos 8. un 30. nedēļā. Kombinētās terapijas dati no ACT1 un ACT2.

	Placebo	Infliksimabs		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Kombinētā terapija
Randomizētie indivīdi	244	242	242	484

Procentuālais indivīdu daudzums, kam novērojama klīniska atbildreakcija un ilgstoša klīniska atbildreakcija				
Klīniskā atbildreakcija 8. nedēļā ^a	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Klīniskā atbildreakcija 30. nedēļā	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Ilgstoša atbildreakcija (klīniskā atbildreakcija gan 8. nedēļā, gan 30. nedēļā) ^a	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Procentuālais indivīdu daudzums, kam novērojama klīniska remisija un ilgstoša remisija				
Klīniskā remisija 8. nedēļā ^a	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Klīniskā remisija 30. nedēļā	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Ilgstoša remisija (remisija gan 8. nedēļā, gan 30. nedēļā) ^a	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Procentuālais indivīdu daudzums ar gļotādas atveseļošanās				
Gļotādas atveseļošanās 8. nedēļā ^a	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Gļotādas atveseļošanās 30. nedēļā ^a	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

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

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

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

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

ACT 1 un ACT 2 pētījumu un to pagarinājumu apkopotu datu analīzes, kas veiktas no sākumstāvokļa līdz 54. nedēļai, uzrādīja ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizāciju un ķirurģisko procedūru samazināšanos, lietojot infliksimabu. Ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizācijas gadījumu skaits bija nozīmīgi mazāks ārstēšanas grupās, kurās lietoja 5 un 10 mg/kg infliksimaba, nekā placebo grupā (vidējais hospitalizāciju skaits uz 100 pacientgadiem: 21 un 19 pret 40 placebo grupā; p = 0,019 un p = 0,007, attiecīgi). Ar čūlaino kolītu saistīto ķirurģisko procedūru skaits arī bija mazāks ārstēšanās grupās, kurās lietoja 5 un 10 mg/kg infliksimaba, nekā placebo grupā (vidējais ķirurģisku procedūru skaits uz 100 pacientgadiem: 22 un 19 pret 34; p = 0,145 un p = 0,022, attiecīgi).

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

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

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

Ankilozējošais spondilīts pieaugušajiem

Infliksimaba efektivitāte un lietošanas drošums ir vērtēts divu daudzcentru, dubultmaskētu, ar placebo kontrolētu pētījumu laikā, iesaistot pacientus ar aktīvu ankilozējošu spondilītu, kura smaguma pakāpe pēc *Bath* ankilozējošā spondilīta indeksa (BASDAI) ir ≥ 4 un muguras sāpēm, kuru smaguma pakāpe pēc 10 punktu skalas ir ≥ 4 .

Pirmajā pētījumā (P01522), kura laikā bija paredzēta 3 mēnešus ilga dubultmaskējuma fāze, 70 pacienti 0., 2. un 6. nedēļā saņēma vai nu infliksimabu (pa 5 mg/kg) vai placebo (katrā grupā bija 35 pacienti). 12. nedēļā placebo grupas pacientiem tika veikta pāreja uz infliksimabu (pa 5 mg/kg), ko tie ar 6 nedēļu intervālu saņēma līdz pētījuma 54. nedēļai. Pēc pētījuma pirmā gada beigām 53 pacienti līdz 102. nedēļai turpināja savu dalību pētījuma nemaskētajā pagarinājuma fāzē.

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

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

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

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

Psoriātisks artrīts pieaugušajiem

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

Pirmajā klīniskajā pētījumā (IMPACT) infliksimaba efektivitāti un drošību pētīja 104 pacientiem ar aktīvu poliartikulāru psoriātisku artrītu. 16 nedēļu laikā dubultmaskētā pētījuma fāzē, pacienti saņēma vai nu 5 mg/kg infliksimaba devu vai placebo 0., 2., 6. un 14. nedēļā (katrā grupā bija 52 pacienti). Sākot ar 16. nedēļu, placebo pacientiem uzsāka infliksimaba terapiju un visi pacienti attiecīgi saņēma 5 mg/kg lielu infliksimaba devu katru 8. nedēļu līdz 46. nedēļai. Pēc pirmā pētījuma gada 78 pacienti turpināja dalību atklātā pagarinājumā līdz 98. nedēļai.

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

24. nedēļā visi ar placebo ārstētie pacienti pārgāja uz infliksimaba indukcijas terapiju. Zāles visiem pacientiem turpināja lietot līdz 46. nedēļai.

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

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

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

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

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

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

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

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

Rentgenoloģiskās izmaiņas tika izvērtētas IMPACT2. Tika veiktas plaukstu un pēdu rentgenogrammas, uzsākot dalību pētījumā, 24. un 54. nedēļā. Infliksimaba lietošana samazināja perifēro locītavu bojājumu progresēšanas biežumu, salīdzinot ar placebo terapiju 24. nedēļā, nosakot to kā primāro rezultātu - kopējā modificētā vdH-S skaitļa izmaiņas, salīdzinot ar tā sākotnējo vērtību (vidējais $\pm$ SD skaitlis bija $0,82 \pm 2,62$ placebo grupā, salīdzinot ar $-0,70 \pm 2,53$ infliksimaba grupā, $p < 0,001$). Infliksimaba grupā vidējā kopējā modificētā vdH-S skaitļa izmaiņa saglabājās zem 0 54. nedēļā.

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

Psoriāze pieaugušajiem

Infliksimaba efektivitāti novērtēja divos daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos pētījumos: SPIRIT un EXPRESS. Pacientiem abos pētījumos bija *psoriasis vulgaris* (ķermeņa virsmas laukums [Body Surface Area, BSA] $\geq 10\%$ un psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indeksa [Psoriasis Area and Severity Index, PASI] vērtējums ≥ 12). Primārais rezultāts abos pētījumos bija pacientu

procentuālais daudzums, kam sasniegta PASI uzlabošanās par $\geq 75\%$ 10. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

SPIRIT pētījumā vērtēja infliksimaba ievadterapijas efektivitāti 249 pacientiem ar *psoriasis vulgaris*, kas iepriekš bija saņēmuši PUVA vai sistēmisku terapiju. Pacienti saņēma 3 vai 5 mg/kg infliksimaba vai placebo infūzijas 0., 2. un 6. nedēļā. Pacienti ar PGA vērtējumu ≥ 3 bija piemēroti tā paša ārstēšanas līdzekļa papildus infūzijai 26. nedēļā.

SPIRIT pētījumā pacientu daļa, kas sasniedza PASI 75 10. nedēļā, bija 71,7% 3 mg/kg infliksimaba grupā, 87,9% 5 mg/kg infliksimaba grupā un 5,9% placebo grupā ($p < 0,001$). 26. nedēļā (20 nedēļas pēc pēdējās ievaddevas), 30% pacientu 5 mg/kg grupā un 13,8% pacientu 3 mg/kg grupā novēroja PASI 75 atbildreakciju. Laikā no 6. līdz 26. nedēļai psoriāzes simptomi pakāpeniski atjaunojās ar vidējo laiku līdz slimības recidīvam > 20 nedēļas. Atsitiena efektu nenovēroja.

EXPRESS pētījumā vērtēja infliksimaba ievadterapijas un balstterapijas efektivitāti 378 pacientiem ar *psoriasis vulgaris*. Pacienti saņēma 5 mg/kg infliksimaba vai placebo infūzijas 0., 2. un 6. nedēļā, pēc tam veicot balstterapiju ik pēc 8 nedēļām līdz 22. nedēļai placebo grupā un līdz 46. nedēļai infliksimaba grupā. 24. nedēļā placebo grupa pārgāja uz infliksimaba ievadterapiju (5 mg/kg), pēc tam veicot infliksimaba balstterapiju (5 mg/kg). Nagu psoriāzi novērtēja, izmantojot Nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)*). Iepriekšēju terapiju ar PUVA, metotreksātu, ciklosporīnu vai acitretīnu bija saņēmuši 71,4% pacientu, kaut gan viņiem noteikti nebija jābūt rezistentiem pret terapiju. Galvenie rezultāti ir atainoti 10. tabulā. Ar infliksimabu ārstētiem pacientiem nozīmīgas PASI 50 atbildreakcijas novēroja jau 1. vizītē (2. nedēļā) un PASI 75 atbildreakciju – 2. vizītē (6. nedēļā). Pacientu apakšgrupai, kas iepriekš bija pakļauti sistēmiskai terapijai, iedarbība bija līdzīga salīdzinājumā ar vispārējo pētījuma populāciju.

10. tabula

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

	Placebo → infliksimabs 5 mg/kg (24. nedēļā)	Infliksimabs 5 mg/kg
10. nedēļa		
N	77	301
$\geq 90\%$ uzlabošanās	1 (1,3%)	172 (57,1%) ^a
$\geq 75\%$ uzlabošanās	2 (2,6%)	242 (80,4%) ^a
$\geq 50\%$ uzlabošanās	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA nav (0) vai minimāls (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) ^{ab}
PGA nav (0), minimāls (1) vai neliels (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) ^{ab}
24. nedēļa		
N	77	276
$\geq 90\%$ uzlabošanās	1 (1,3%)	161 (58,3%) ^a
$\geq 75\%$ uzlabošanās	3 (3,9%)	227 (82,2%) ^a
$\geq 50\%$ uzlabošanās	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA nav (0) vai minimāls (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) ^a
PGA nav (0), minimāls (1) vai neliels (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) ^a
50. nedēļa		
n	68	281
$\geq 90\%$ uzlabošanās	34 (50,0%)	127 (45,2%)
$\geq 75\%$ uzlabošanās	52 (76,5%)	170 (60,5%)
$\geq 50\%$ uzlabošanās	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA nav (0) vai minimāls (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA nav (0), minimāls (1) vai neliels (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Visi nagi pilnībā atjaunoti^c		
10. nedēļa	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)

24. nedēļa	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) ^a
50. nedēļa	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

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

^b $n = 292$.

^c Analīzes tika veiktas subjektiem ar nagu psoriāzi pie sākuma rādītājiem (81,8% no subjektiem). Vidējais sākuma rādītāju NAPSI vērtējums bija 4,6 infliksimabam un 4,3 placebo grupai.

Nozīmīgs uzlabojums sākuma rādītājos tika novērots DLQI ($p < 0,001$), kā arī fiziskajos un mentālajos rādītājos SF36 ($p < 0,001$ salīdzinoši katram rādītājam).

Pediātriskā populācija

Krona slimība bērniem (vecumā no 6 līdz 17 gadiem)

REACH pētījumā 112 pacientiem (no 6 līdz 17 gadu vecumam, vidējais vecums 13,0 gadi) ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību (vidējais pediātriskais CDAI bija 40) un nepietiekamu atbildreakciju pret tradicionālo terapiju 0., 2. un 6.nedēļā tika ievadīts infliksimabs pa 5 mg/kg. Visiem pacientiem bija jālieto stabila 6-MP, AZA vai MTX deva (35% pacientu sākumstāvoklī lietoja arī kortikosteroīdus). Pacientus, kuriem 10.nedēļā pēc pētnieka vērtējuma bija radusies klīniskā reakcija, nejaušināti iedalīja terapijas grupās, un balstterapijā viņiem tika ievadīts infliksimabs pa 5 mg/kg ik pēc 8 nedēļām vai ik pēc 12 nedēļām. Ja balstterapijas laikā reakcijas pret terapiju vairs nebija, bija pieļaujama pāreja uz lielākas devas lietošanu (pa 10 mg/kg) un/vai īsāku starplaiku starp devām (ik pēc 8 nedēļām). Trīsdesmit diviem (32) vērtējamajiem pediātriskajiem pacientiem terapija tika mainīta (9 dalībniekiem balstterapijas grupā, kur zāles tika ievadītas ik pēc 8 nedēļām, un 23 dalībniekiem balstterapijas grupā, kur zāles tika ievadītas ik pēc 12 nedēļām). Pēc terapijas maiņas divdesmit četriem pacientiem (75,0%) atjaunojās klīniskā reakcija pret terapiju.

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

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

Informācija par fistulām tika iegūta no PCDAI skalas. No 22 pētījuma dalībniekiem, kuriem sākumstāvoklī bija fistulas, apvienotajā ik pēc 8 nedēļām un ik pēc 12 nedēļām lietojamās balstterapijas grupā pilnīga fistulu reakcija pētījuma 10., 30. un 54.nedēļā bija panākta attiecīgi 63,6% (14/22), 59,1% (13/22) un 68,2% (15/22) pacientu.

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

Čūlainais kolīts bērniem (6 līdz 17 gadu vecumā)

Infliksimaba drošums un efektivitāte tika novērtēta daudzcentru, randomizētā, atklātā, paralēlo grupu klīniskajā pētījumā (C0168T72) 60 bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem (vidējais vecums 14,5 gadi) ar mērenu līdz smagu aktīvu čūlaino kolītu (Meijo indekss 6 līdz 12; endoskopsijas apakšrezultāts ≥ 2), kuriem bijusi nepietiekama atbildreakcija pret tradicionālo ārstēšanu. Sākumstāvoklī 53% pacientu terapijā saņēma imūnmodulatorus (6-MP, AZA un/vai MTX) un 62% pacientu saņēma kortikosteroīdus. Pēc 0. nedēļas bija atļauts pārtraukt ar imūnmodulatoru lietošanu un samazināt kortikosteroīdu lietošanu.

Visi pacienti saņēma ievadterapiju ar infliksimabu 5 mg/kg 0., 2., un 6. nedēļās. Pacienti, kuriem nebija atbildreakcija uz infliksimaba lietošanu 8. nedēļā ($n = 15$), turpmāk nesaņēma zāles un tika iekļauti drošuma novērošanā. Pēc 8. nedēļas, 45 pacienti tika randomizēti un kā balstterapijas shēmu saņēma infliksimabu 5 mg/kg vai nu reizi 8 nedēļās vai reizi 12 nedēļās.

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

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

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

Citas pediatrikās indikācijas

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vienreizējas 1, 3, 5, 10 vai 20 mg/kg infliksimaba intravenozas infūzijas radīja devai proporcionālu maksimālās seruma koncentrācijas (C_{max}) un laukuma zem koncentrācijas un laika līknes (AUC) palielināšanos. Izklīdes tilpums līdzsvara koncentrācijā (vid. V_d 3,0 – 4,1 litri) nebija atkarīgs no ievadītās devas un norādīja, ka infliksimabs galvenokārt izplatās vaskulārā daļā. Nenovēroja farmakokinētikas atkarību no laika. Infliksimaba eliminācijas ceļi nav noskaidroti. Urīnā netika atrasts nemainītais infliksimabs. Reimatoīdā artrīta pacientiem netika novērota ievērojama vecuma vai svara ietekme uz klīrensu vai izplatīšanās tilpumu. Infliksimaba farmakokinētika veciem pacientiem nav pētīta. Pētījumi pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem nav veikti.

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

Atkārtota infliksimaba ievadīšana (5 mg/kg fistulējošās Krona slimības gadījumā 0., 2. un 6. nedēļā, 3 vai 10 mg/kg katras 4 vai 8 nedēļas reimatoīdā artrīta gadījumā) pēc 2. devas radīja nelielu infliksimaba uzkrāšanos serumā. Pēc tam netika novērota klīniski nozīmīga infliksimaba uzkrāšanās. Lielākajai daļai pacientu ar fistulējošo Krona slimību infliksimabs tika konstatēts asins serumā 12 nedēļas (vidēji 4 – 28 nedēļas) pēc terapijas kursa.

Pediatrikā populācija

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Infliksimabs neveido krustotas reakcijas ar citu sugu, izņemot cilvēka un šimpanzes, TNF_{α} . Tādēļ standarta preklīnisko datu par infliksimaba lietošanas drošību nav daudz. Pelēm veiktos attīstības toksicitātes pētījumos, izmantojot analogas anti- TNF_{α} vielas, kas selektīvi inhibē peles TNF_{α} funkcionālo aktivitāti, netika novērota ne toksicitāte mātei, ne embriotoksicitāte, ne teratogenitāte. Fertilitātes un vispārējās reproduktīvās funkcijas pētījumos grūšņu skaits samazinājās pēc šo pašu analogo anti- TNF_{α} vielu ievadīšanas. Nav zināms, vai to izraisīja ietekme uz tēviņiem un/vai mātītēm. 6 mēnešu atkārtotu devu toksicitātes pētījumā pelēm, lietojot tās pašas analogās peļu anti- TNF_{α} vielas, tika novēroti kristāliski nosēdumi uz dažu peļu tēviņu acu lēcu kapsulām. Specifiski oftalmoloģiski izmeklējumi pacientiem, lai noskaidrotu šīs atrades nozīmi cilvēkiem, nav veikti. Nav veikti ilgstoši pētījumi, lai noskaidrotu infliksimaba kancerogēnisko ietekmi. Pētījumos ar pelēm ar TNF_{α} deficītu, tās pakļaujot iedarbībai ar zināmiem audzēju ierosinātājiem un/vai veicinātājiem, netika novērots audzēju skaita pieaugums.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Polisorbāts 80
Nātrijs dihidrogēnfosfāts
Nātrijs hidroģēnfosfāts

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pirms izšķīdināšanas:
3 gadi pie 2 °C - 8 °C.

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

Pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas:

Pierādīts, ka sagatavotais šķīdums lietošanai ir ķīmiski un fizikāli stabils līdz 28 dienām 2 °C – 8 °C un vēl 24 stundas 25 °C temperatūrā pēc izņemšanas no ledusskapja. No mikrobioloģiskā viedokļa infūziju šķīdums jāievada nekavējoties, par tā uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs un tam parasti nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām, ja to uzglabā temperatūrā 2 °C – 8 °C, ja vien šķīdināšana un atšķaidīšana notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

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

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1. klases stikla flakons ar gumijas aizbāzni un gofrētu alumīniju vāciņu, ko pārklāj plastmasas vāciņš. Remicade iepakojumā ir 1, 2, 3, 4 vai 5 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

1. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Remicade flakonu skaitu. Katrā Remicade flakonā ir 100 mg infliksimaba. Aprēķiniet kopējo nepieciešamo sagatavotā Remicade šķīduma tilpumu.
2. Remicade flakona saturu izšķīdiniet 10 ml injekciju ūdens aseptiskos apstākļos, izmantojot šļirci ar 21. izmēra (0,8 mm) vai tievāku adatu. Noņemiet no flakona vāciņu un notīriet virsmu ar 70% spirta salveti. Caur gumijas korķīša centru ieduriet šļirces adatu flakonā un virziet injekciju ūdens strūklu pret flakona stikla sienīšu. Viegli pavirpiniet flakonu, lai šķīdumā izšķīstu liofilizētais pulveris. Izvairieties no ilgstošas vai enerģiskas kratīšanas. NEKRATIET. Parasti šķīdums atšķaidīšanas laikā putojas. Atstājiet šķīdumu uz 5 minūtēm. Pārbaudiet, vai šķīdums ir bezkrāsains vai viegli iedzeltens un opalescējošs. Šķīdumā var veidoties dažas smalkas caurspīdīgas daļiņas, jo infliksimabs ir proteīns. Nelietojiet šķīdumu, ja redzamas duļķainas daļiņas, mainījusies krāsa vai redzamas svešas daļiņas.
3. Atšķaidiet kopējo izšķīdinātā Remicade šķīduma devu līdz 250 ml ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. Neatšķaidiet sagatavoto Remicade šķīdumu ar citiem šķīdinātājiem. Atšķaidīt var, atvelkot atšķaidītajam Remicade tilpumam atbilstošu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda infūziju šķīduma tilpumu no 250 ml stikla pudeles vai infūziju maisiņa. Lēnām ievadiet kopējo sagatavotā Remicade šķīduma tilpumu 250 ml infūziju pudelē vai maisiņā. Lēnām samaisiet. Ja tilpums pārsniedz 250 ml, lietojiet lielāku infūzijas maisu (piemēram, 500 ml, 1000 ml) vai izmantojiet vairākus 250 ml infūzijas maisus, lai nodrošinātu, ka infūzijas šķīduma koncentrācija nepārsniedz 4 mg/ml. Ja pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas infūzijas šķīdums tiek uzglabāts ledusskapī tad pirms 4. soļa tam ir jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai līdz 25 °C 3 stundas. Uzglabāšana pēc 24 stundām 2 °C – 8 °C temperatūrā attiecas uz Remicade sagatavošanu tikai infūzijas maisiņā.
4. Infūziju šķīdumu ievadiet laika periodā, kas nav īsāks par ieteikto infūzijas laiku (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lietojiet tikai infūzijas komplektu ar infūzijas sistēmā esošu sterilu, apirogēnu, proteīnus maz saistošu filtru (poru izmērs 1,2 mikrometri vai mazāks). Tā kā šķīdums nesatur konservantus, infūziju ieteicams sākt pēc iespējas ātrāk vai 3 stundu laikā pēc šķīdināšanas vai atšķaidīšanas. Ja to neizlieto nekavējoties, par tā uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs, un tam parasti nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām, ja to uzglabā temperatūrā 2 °C līdz 8 °C, ja vien šķīdināšana un atšķaidīšana notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos (skatīt 6.3. apakšpunktu iepriekš). Neglabājiet neizlietoto infūziju šķīduma daļu atkārtotai lietošanai.
5. Nav veikti fizikālās un bioķīmiskās saderības pētījumi, lai novērtētu Remicade lietošanu vienlaikus ar citiem līdzekļiem. Neievadiet Remicade infūzijas veidā vienā intravenozā sistēmā ar citiem līdzekļiem.
6. Pirms lietošanas Remicade ir vizuāli jāpārbauda uz redzamām svešām daļiņām vai krāsas izmaiņām. Nelietojiet šķīdumu, ja redzamas duļķainas daļiņas, mainījusies krāsa vai redzamas svešas daļiņas.
7. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/116/001

EU/1/99/116/002

EU/1/99/116/003

EU/1/99/116/004

EU/1/99/116/005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1999. gada 13. augusts.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 2. jūlijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukumi un adreses

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

Janssen Biotech Inc., 200 Great Valley Parkway Malvern, Pennsylvania 19355-1307, Amerikas Savienotās Valstis

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

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

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

- Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

Izglītojošā programma sastāv no pacienta atgādinājuma kartītes, kas jāglabā pacientam. Kartīte paredzēta, lai atgādinātu par nepieciešamību pierakstīt specifisku testu datumus un rezultātus un lai pacientam būtu vieglāk sniegt viņu ārstējošam veselības aprūpes speciālistam(-iem) (VAS) informāciju par to, ka notiek pacienta ārstēšana ar šīm zālēm.

Pacienta atgādinājuma kartītē jābūt iekļautām šādām pamatnorādēm:

- atgādinājumam pacientam uzrādīt atgādinājuma kartīti visiem viņu ārstējošiem veselības aprūpes speciālistiem, ieskaitot ārkārtas situācijas un ziņojumam VAS, lai informētu, ka pacients lieto Remicade,

- norādījumam, ka jāpieraksta zīmola nosaukums un partijas numurs,
- noteikumam, ka ir jāreģistrē TB skrīninga veids, datums un rezultāti,
- informācijai, ka ārstēšana ar Remicade var palielināt nopietnas infekcijas/sepses, oportūnistisku infekciju, tuberkulozes, B hepatīta reaktivācijas un BCG infekcijas risku pēc vakcinācijas zīdaiņiem, kuri *in utero* vai barošanas ar krūti laikā bija pakļauti infliksimība iedarbībai, un kad vērsties pēc palīdzības pie veselības aprūpes speciālista,
- ārsta kontaktinformācijai.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Remicade 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
infliximab
Infliximabum

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

Katrs flakons satur 100 mg infliksimaba.
Pēc izšķīdināšanas 1 ml šķīduma satur 10 mg infliksimaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, polisorbāts 80, nātrija dihidrogēnfosfāts un nātrija hidrogēnfosfāts.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

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

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
Pirms lietošanas izšķīdināt un atšķaidīt.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Der. līdz, ja neatrodas ledusskapī _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk par vienreizēju 6 mēnešu periodu, bet ne ilgāk kā pēc sākotnējā derīguma termiņa beigām.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Remicade 100 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai
infliximab
Infliximabum
i.v.

2. LIETOŠANAS METODE

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg

6. CITA

Remicade infliksimabs Pacienta atgādinājuma kartīte Pacienta vārds: Ārsta vārds: Ārsta tālruņa numurs: Šī pacienta atgādinājuma kartīte satur svarīgu informāciju saistībā ar drošību, kas Jums jāzina, pirms saņemat Remicade un jāatceras visā terapijas laikā. Parādiet šo kartīti ikvienam ārstam, kurš ir iesaistīts Jūsu ārstēšanā. Pirms sākat lietot šīs zāles, lūdzu, rūpīgi izlasiet Remicade lietošanas instrukciju. Datums, kad sāka terapija ar Remicade: Pašreizējā lietošana: Svarīgi, lai Jūs un Jūsu ārsts pierakstāt Jūsu zāļu oriģinālnosaukumu un sērijas numuru. Lūdziet savam ārstam reģistrēt pēdējā(-o) tuberkulozes (TB) skrīninga(-u) veidu un datumu: <table border="0"> <tr> <td>Pārbaude</td> <td>Pārbaude</td> </tr> <tr> <td>Datums</td> <td>Datums</td> </tr> <tr> <td>Rezultāts:</td> <td>Rezultāts:</td> </tr> </table> Lūdzu, raugieties, lai katrā vizītē pie veselības aprūpes speciālista Jums būtu līdzīgu citu Jūsu lietoto zāļu saraksts. Alerģiju saraksts: Citu zāļu saraksts:	Pārbaude	Pārbaude	Datums	Datums	Rezultāts:	Rezultāts:	Infekcijas Pirms ārstēšanas ar Remicade - Pastāstiet ārstam, ja Jums ir infekcija, pat tad, ja tā ir ļoti niecīga. - Ir ļoti svarīgi, lai Jūs pastāstītu savam ārstam, ja Jums jebkad ir bijusi TB vai ja esat bijis ciešā saskarē ar personu, kam ir bijusi TB. Jūsu ārsts Jūs pārbaudīs, lai noteiktu, vai Jums nav TB. Lūdziet savam ārstam reģistrēt kartītē pēdējā(-o) TB skrīninga(-u) veidu un datumu. - Pastāstiet ārstam, ja Jums ir B hepatīts vai ja ir zināms vai ir aizdomas, ka esat B hepatīta vīrusa nēsātājs. Ārstēšanas ar Remicade laikā - Ja Jums ir infekcijas pazīmes, nekavējoties informējiet par to ārstu. Pie šīm pazīmēm pieder drudzis, noguruma sajūta, (pastāvīgs) klepus, elpas trūkums, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana nakts laikā, caureja, brūces, ar zobiem saistītas problēmas, dedzinoša sajūta urinējot vai gripai līdzīgas pazīmes. Grūtniecība, barošana ar krūti un vakcinēšana - Ja saņemat Remicade, kad bijāt grūtniece vai barojot bērnu ar krūti, svarīgi par to informēt bērna ārstu pirms Jūsu bērns saņem jebkādu vakcīnu. Jūsu bērns nedrīkst saņemt ‘dzīvu vakcīnu’, piemēram, BCG (lieto tuberkulozes profilaksei) līdz 12 mēnešu vecumam vai kamēr barojat bērnu ar krūti, ja vien bērna ārsts nav ieteicis citādi. Glabājiet šo kartīti 4 mēnešus pēc Remicade pēdējās lietošanas vai grūtniecības gadījumā līdz bērna 12 mēnešu vecumam. Blakusparādības var rasties vēl ilgi pēc pēdējās devas lietošanas.
Pārbaude	Pārbaude						
Datums	Datums						
Rezultāts:	Rezultāts:						

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Remicade 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai infliximab (infliximabum)

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Remicade un kādam nolūkam to lieto

Remicade satur aktīvo vielu infliksimabu. Infliksimabs ir monoklonāla antivielā – olbaltumviela, kas organismā saistās ar noteiktām mērķstruktūrām, sauktām par alfa TNF (audzēja nekrozes faktoru).

Remicade pieder pie zāļu grupas, ko sauc par ‘TNF blokatoriem’. To lieto pieaugušajiem šādu iekaisuma slimību gadījumā:

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

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

- Krona slimību;
- čūlaino kolītu.

Remicade iedarbojas, selektīvi saistoties ar alfa TNF un bloķējot tā darbību. Alfa TNF organismā ir saistīts ar iekaisuma procesiem, tādēļ tā blokāde organismā var mazināt iekaisumu.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība. Ja Jums ir aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms tiks dotas citas zāles. Ja šo zāļu iedarbība nebūs pietiekami efektīva, Jums parakstīs Remicade, ko Jūs lietosiet kombinācijā ar citām zālēm, ko dēvē par metotreksātu, lai:

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

Psoriātisks artrīts

Psoriātisks artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, kas parasti sastopama vienlaicīgi ar psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātisks artrīts, Jums vispirms tiks dotas citas zāles. Ja šo zāļu iedarbība nebūs pietiekami efektīva, Jums parakstīs Remicade, lai:

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

Ankilozējošais spondilīts (Behtereva slimība)

Ankilozējošais spondilīts ir mugurkaula iekaisuma slimība. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts, Jums vispirms tiks dotas citas zāles. Ja šo zāļu iedarbība nebūs pietiekami efektīva, Jums parakstīs Remicade, lai:

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

Psoriāze

Psoriāze ir ādas iekaisuma slimība. Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga *psoriasis vulgaris*, Jums vispirms tiks dotas citas zāles vai ārstēšanu, piemēram, veiks gaismas terapiju. Ja šo zāļu vai ārstēšanas iedarbība nebūs pietiekami efektīva, Jums parakstīs Remicade, lai vājinātu slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts

Čūlais kolīts ir zarnu iekaisuma slimība. Ja Jums ir čūlais kolīts, Jums vispirms tiks dotas citas zāles. Ja šo zāļu iedarbība nebūs pietiekami efektīva, slimības ārstēšanai Jums parakstīs Remicade.

Krona slimība

Krona slimība ir zarnu iekaisuma slimība. Ja Jums ir Krona slimība, Jums vispirms tiks dotas citas zāles. Ja šo zāļu iedarbība nebūs pietiekami efektīva, Jums parakstīs Remicade, lai:

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

2. Kas jāzina pirms Remicade lietošanas

Remicade nedrīkst lietot šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret infliksimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret proteīniem, kas iegūti no pelēm.
- Ja Jums ir tuberkuloze (TB) vai cita smaga infekcija, piemēram, pneimonija vai sepse.
- Ja Jums ir mēreni izteikta vai smaga sirds mazspēja.

Nelietojiet Remicade, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Ja šaubāties, pirms Remicade lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms vai ārstēšanas ar Remicade laikā konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir:

Iepriekš veikta ārstēšana ar Remicade

- Pastāstiet ārstam, ja esat agrāk ārstēts ar Remicade un ja tagad atkal atsākat ārstēties ar Remicade.

Ja esat pārtraucis Remicade lietošanu ilgāk nekā 16 nedēļas, Jums ir lielāks alerģisku reakciju risks, atsākot ārstēšanu.

Infekcijas

- Pirms Jūs lietojat Remicade, pastāstiet ārstam, ja Jums ir infekcija, pat tad, ja tā ir ļoti niecīga.
- Pirms Remicade lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja esat dzīvojis vai apceļojis apvidus, kur bieži sastopamas šādas infekcijas slimības: histoplasmoze, kokciديويدomikoze vai

blastomikoze. Šīs infekcijas slimības izraisa īpaši sēnīšu paveidi, kas var skart plaušas vai citas Jūsu ķermeņa daļas.

- Kamēr Jūs tiekāt ārstēti ar Remicade, Jūs varat vieglāk inficēties. Ja Jūs esat 65 gadus vecs un vecāks, Jums ir lielāks risks.
- Šīs infekcijas slimības var būt smagas, piemēram, tuberkuloze, vīrusu, sēnīšu, baktēriju vai citu vidē esošu mikroorganismu izraisītas infekcijas un asins saindēšanās, kas var apdraudēt dzīvību.

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

Tuberkuloze (TB)

- Ir ļoti svarīgi, lai Jūs pastāstītu savam ārstam, ja Jums jebkad ir bijusi TB vai ja esat bijis ciešā saskarē ar personu, kam ir bijusi vai ir TB.
- Jūsu ārsts Jūs pārbaudīs, lai noteiktu, vai Jums nav TB. Ir ziņots par TB gadījumiem ar Remicade ārstētiem pacientiem, pat pacientiem, kuri jau ir ārstēti ar prettuberkulozes zālēm. Jūsu ārsts reģistrēs šo pārbažu rezultātus Jūsu Pacienta atgādinājuma kartītē.
- Ja Jūsu ārsts uzskata, ka Jums ir TB risks, Jūs pirms Remicade varētu saņemt zāles TB ārstēšanai.

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

B hepatīta vīruss

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

Sirdsdarbības traucējumi

- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir jebkādas ar sirdsdarbību saistītas problēmas, piemēram, viegli izteikta sirds mazspēja.
- Jūsu ārsts vēlēties rūpīgi kontrolēt Jūsu sirdsdarbību.

Tūlīt pastāstiet ārstam, ja Jums ārstēšanas ar Remicade laikā rodas jebkādas sirds mazspējas rašanās vai saasinājuma pazīmes. Pie šādām pazīmēm pieder elpas trūkums vai potīšu tūska.

Vēzis un limfoma

- Pirms Remicade lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai jebkad ir bijusi limfoma (asins vēža veids) vai jebkāds cits vēzis.
- Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu, kam šī slimība ir bijusi ilgu laiku, var būt lielāks limfomas rašanās risks.
- Bērniem un pieaugušajiem, kuri lieto Remicade, iespējams palielināts limfomu vai citu vēža formu attīstības risks.
- Dažiem pacientiem, kuri saņēmuši TNF blokatorus, tajā skaitā Remicade, radies reti sastopams vēža veids, ko sauc par hepatosplēnisko T šūnu limfomu. Šie pacienti vairumā bija pusaugu zēni vai jauni vīrieši, un lielākai daļai bija Krona slimība vai čūlainais kolīts. Šis vēža veids parasti ir izraisījis nāvi. Gandrīz visi šie pacienti papildus TNF blokatoriem bija saņēmuši arī azatiopriņu vai 6-merkaptopurīnu saturošas zāles.
- Dažiem pacientiem, kurus ārstēja ar infliksimabu, attīstījās noteikti ādas vēža veidi. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas jebkādas ādas izskata pārmaiņas vai veidojumi uz ādas.

- Dažām sievietēm, kam reimatoīdais artrīts ārstēts ar Remicade, radās dzemdes kakla vēzis. Sievietēm, kas lieto Remicade, arī pēc 60 gadu vecuma, ārsts var ieteikt turpināt regulāras pārbaudes, lai atklātu iespējamu dzemdes kakla vēzi.

Plaušu slimība vai izteikta smēķēšana

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

Nervu sistēmas slimība

- Pirms Remicade lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir vai jebkad ir bijusi problēma, kas ietekmē Jūsu nervu sistēmu. Pie šādām problēmām pieder izkaisītā skleroze, Gijēna-Barē sindroms, kā arī krampji vai uzstādīta “redzes nerva neirīta” diagnoze.

Tūlīt pastāstiet ārstam, ja Jums ārstēšanas ar Remicade laikā rodas jebkādi nervu slimības simptomi. Pie tiem pieder redzes pārmaiņas, nespēks rokās vai kājās, jebkuras ķermeņa daļas notirpums vai trīce.

Patoloģiskas ādas atveres

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

Vakcinācija

- Konsultējieties ar ārstu, ja esat nesen saņēmis vai Jums drīzumā jāsaņem vakcīna.
- Pirms sākt ārstēšanu ar Remicade Jums jābūt saņemušam ieteicamās vakcīnas. Remicade lietošanas laikā Jums ir atļauts saņemt dažas vakcīnas, tomēr tās nedrīkst būt dzīvās (tādas, kas satur dzīvus novājinātus infekcijas izraisītājus), jo tās var izraisīt infekcijas.
- Ja Jūs grūtniecības laikā esat saņēmusi Remicade, arī Jūsu bērnam pirmajā dzīves gadā dzīvu vakcīnu ievadīšanas rezultātā var palielināties inficēšanās risks. Svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Remicade lietošanu, lai viņi varētu nolemt, kad Jūsu bērnam jāsaņem kāda no vakcīnām, arī dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG vakcīna (lieto tuberkulozes profilaksei).
- Ja barojat bērnu ar krūti, ir svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Remicade lietošanu, pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta kāda vakcīna. Vairāk informācijas skatīt “Grūtniecība un barošana ar krūti”.

Terapeitiskie infekcijas izraisītāji

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

Ķirurģiskas operācijas vai zobārstniecības procedūras

- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir plānota kāda ķirurģiska vai stomatoloģiska procedūra.
- Pastāstiet ķirurgam vai zobārstam, ka Jūs saņemat ārstēšanu ar Remicade, parādot viņiem savu pacienta atgādinājuma kartīti.

Aknu problēmas

- Dažiem pacientiem, kuri saņem Remicade, var attīstīties nopietnas aknu problēmas. Izstāstiet ārstam nekavējoties, ja ārstēšanas ar Remicade laikā Jums rodas aknu darbības traucējumu simptomi. Simptomi ir ādas un acu dzelte, tumši brūnas krāsas urīns, sāpes vai pietūkums vēdera labās puses augšdaļā, sāpes locītavās, izsitumi uz ādas vai drudzis.

Mazs asins šūnu skaits

- Dažu pacientu, kas saņem Remicade, organismā nerodas pietiekams asins šūnu skaits, kas palīdz cīnīties ar infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu.

Izstāstiet ārstam nekavējoties, ja ārstēšanas ar Remicade laikā Jums parādās maza asins šūnu skaita simptomi. Simptomi ir pastāvīgs drudzis, vieglāk sākas asiņošana vai veidojas zilumi, vai ir nelieli sarkani vai purpurkrāsas plankumi, kurus rada asiņošana zem ādas vai bāla āda.

Imūnās sistēmas traucējumi

- Dažiem pacientiem, kuri saņem Remicade, var attīstīties imūnās sistēmas traucējumi, saukti par vilkēdi.

Izstāstiet ārstam nekavējoties, ja ārstēšanas ar Remicade laikā Jums attīstās vilkēdes simptomi. Simptomi ir sāpes locītavās vai izsitumi uz vaigiem vai rokām, kas ir jutīgi pret sauli.

Bērni un pusaudži

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

- Dažiem bērnu un pusaudžu vecuma pacientiem, kuri saņēma TNF blokatorus, piemēram, Remicade, attīstījās vēzis, tostarp arī neparastas vēža formas, kuru rezultātā dažkārt iestājās nāve.
- Bērni, kuri lietoja Remicade, saslima ar infekcijām biežāk nekā pieaugušie.
- Pirms terapijas ar Remicade bērniem jāsaņem vakcinācijas shēmā ieteiktās vakcīnas. Remicade lietošanas laikā bērns drīkst saņemt dažas vakcīnas, tomēr Remicade lietošanas laikā nedrīkst ievadīt dzīvas vakcīnas.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums, pirms Remicade lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Citas zāles un Remicade

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

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

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

- Zāles, kas ietekmē Jūsu imūnsistēmu.
- Kineret (anakinra). Remicade un Kineret nedrīkst lietot vienlaikus.
- Orenzia (abatacept). Remicade un Orenzia nedrīkst lietot kopā.

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

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums, pirms Remicade lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Remicade grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā drīkst lietot tikai tad, ja Jūsu ārsts uzskata, ka tas ir Jums nepieciešams.
- Kamēr Jūs ārstē ar Remicade un 6 mēnešus pēc tam, Jums jāizvairās no grūtniecības. Konsultējieties ar savu ārstu par kontracepcijas lietošanu šajā laikā.
- Ja Jūs grūtniecības laikā saņēmat Remicade, Jūsu bērnam var būt palielināts infekcijas rašanās risks.
- Svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Remicade lietošanu, pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta kāda vakcīna. Ja esat saņēmusi Remicade grūtniecības laikā, BCG vakcīnas (lieto tuberkulozes profilaksei) lietošana Jūsu bērnam līdz

- viņa 12 mēnešu vecumam var izraisīt infekciju ar smagām komplikācijām, arī nāvi. Dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG vakcīnu, nedrīkst ievadīt Jūsu bērnam līdz viņa 12 mēnešu vecumam, ja vien bērna ārsts nav ieteicis citādi. Sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā par vakcināciju.
- Ja barojat bērnu ar krūti, ir svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Remicade lietošanu, pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta kāda vakcīna. Kamēr barojat bērnu ar krūti, Jūsu bērnam nedrīkst ievadīt dzīvas vakcīnas, ja vien bērna ārsts nav ieteicis citādi.
 - Ziņots, ka zīdaiņiem, kuru mātes grūtniecības laikā tika ārstētas ar Remicade, stipri samazinājās leukocītu (balto asins šūnu) skaits. Ja Jūsu bērnam bieži ir drudzis vai infekcijas, nekavējoties sazinieties ar bērna ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav zināms vai Remicade ietekmē transportlīdzekļu vadīšanas vai iekārtu apkalpošanas spējas. Ja Jūs jūtaties noguris vai nejūtaties labi pēc Remicade lietošanas, nevadiet transportlīdzekli vai nelietojiet ierīces un mehānismus.

Remicade satur nātriju

Remicade satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, tātad tas praktiski nesatur nātriju. Tomēr, pirms Remicade Jums tiek ievadīts, tas tiek sajaukts ar šķīdumu, kas satur nātriju. Pārrunājiet to ar savu ārstu, ja Jums jāievēro diēta ar kontrolētu nātrija daudzumu.

3. Kā lietot Remicade

Reimatoīdais artrīts

Parastā deva ir 3 mg uz kilogramu ķermeņa masas.

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

Parastā deva ir 5 mg uz kilogramu ķermeņa masas.

Kā lietot Remicade

- Remicade Jums ievadīs ārsts vai medicīnas māsa.
- Jūsu ārsts vai medicīnas māsa sagatavos zāles infūzijai.
- Zāles vienā no vēnām (parasti rokas vēnā) tiks ievadītas divas stundas ilgas infūzijas (pilienu injekcijas) veidā. Pēc trešās devas ievadīšanas ārsts var nolemt, ka Remicade devu var ievadīt vienas stundas laikā.
- Remicade ievadīšanas laikā un vēl 1–2 stundas pēc tās Jūs novēros.

Cik daudz Remicade lieto

- Lēmumu par zāļu devu un to, cik bieži Jūs saņemsit Remicade, pieņems ārsts. Tas būs atkarīgs no Jūsu slimības, ķermeņa masas un Jūsu atbildreakcijas pret Remicade.
- Tālāk dotajā tabulā ir redzams, cik bieži Jūs parasti saņemsiet šīs zāles pēc pirmās devas.

2. deva	2 nedēļas pēc 1. devas
3. deva	6 nedēļas pēc 1. devas
Nākamās devas	Ik pēc 6–8 nedēļām atkarībā no Jūsu slimības

Lietošana bērniem un pusaudžiem

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

Ja esat saņēmis Remicade vairāk nekā noteikts

Tā kā šīs zāles Jums ievada ārsts vai medicīnas māsa, pārāk liela daudzuma saņemšana ir maz ticama. Nav zināmas nevēlamas blakusparādības, kādas rodas, ja lieto pārāk lielu daudzumu Remicade.

Ja esat aizmirsis vai izlaidis savu Remicade infūziju

Ja esat aizmirsis vai izlaidis apmeklējumu, lai saņemtu Remicade, apmeklējiet slimnīcu, tiklīdz tas iespējams.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Ja novērojat kādu no tālāk minētajām blakusparādībām, nekavējoties ziņojiet par to savam ārstam:

- **Alerģiskas reakcijas pazīmes**, piemēram, sejas, lūpu, mēles, mutes dobuma vai rīkles tūska, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu, izsitumus, nātreni, plaukstu, pēdu vai potīšu pietūkumu. Dažas no šīm reakcijām var būt nopietnas vai dzīvību apdraudošas. Alerģiska reakcija var rasties 2 stundu laikā pēc injekcijas vai vēlāk. Vairākas alerģiskas blakusparādības var rasties līdz 12 dienas pēc injekcijas, tās ir sāpes muskuļos, drudzis, sāpes locītavās vai žoklī, rīkles iekaisums vai galvassāpes.
- **Sirdsdarbības traucējumu pazīmes**, piemēram, neparasta sajūta krūtīs vai sāpes, sāpes rokās, sāpes vēderā, elpas trūkums, nemiers, apreibums, reibonis, ģībonis, svīšana, slikta dūša (nelabums), vemšana, vibrējoši vai dobji sirdspuksti, paātrināta vai palēnināta sirdsdarbība, un potīšu tūska.
- **Infekcijas (tostarp TB) pazīmes**, piemēram, drudzis, nogurums, klepus, kas var būt pastāvīgs, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana naktī, caureja, brūces, strutu uzkrāšanās zarnās vai ap anālo aptveri (abscess), stomatoloģiskas problēmas vai dedzinoša sajūta urinējot.
- **Iespējamās vēža pazīmes**, tai skaitā, bet ne tikai, limfmezglu pietūkums, ķermeņa masas samazināšanās, drudzis, neparasti mezgli uz ādas, dzimumzīmju vai ādas krāsas izmaiņas vai neierasta maksts asiņošana.
- **Ar plaušām saistītu problēmu pazīmes**, piemēram, klepus, apgrūtināta elpošana vai spiedoša sajūta krūškurvī.
- **Ar nervu sistēmu saistītu problēmu pazīmes (tajā skaitā ar acīm saistītas problēmas)**, piemēram, insulta pazīmes (pēkšņs sejas, rokas vai kājas vājums vai nejutīgums, it īpaši ķermeņa vienā pusē; pēkšņs apjukums, apgrūtināta runāšana vai izpratne; apgrūtināta redze vienā vai abās acīs, apgrūtināta staigāšana, reibonis, līdzsvara vai koordinācijas zudums, vai stipras galvassāpes), krampji, tirpšana/nejutīgums jebkurā Jūsu ķermeņa daļā vai nespēks rokās vai kājās, redzes pārmaiņas, piemēram, redzes dubultošanās vai citas ar acīm saistītas problēmas.
- **Aknu darbības traucējumu pazīmes** (tai skaitā B hepatīta infekcija, ja Jums kādreiz bijis B hepatīts) piemēram, ādas vai acu dzelte, tumši brūnas krāsas urīns, sāpes vai pietūkums vēdera labās puses augšdaļā, sāpes locītavās, izsitumi uz ādas, drudzis.
- **Pazīmes, kas liecina par imūnsistēmas traucējumu**, kurš var izraisīt sāpes locītavās vai izsitumus uz vaigiem vai rokām, kas ir jutīgi pret sauli (vilkēde) vai klepu, elpas trūkumu, drudzi vai izsitumus uz ādas (sarkoidoze).
- **Samazināta asins šūnu skaita pazīmes**, piemēram, pastāvīgs drudzis, nosliece uz asiņošanu vai asins izplūdumiem, nelieli sarkani vai purpurkrāsas plankumi, kurus rada asiņošana zem ādas, vai bāla ādas krāsa.
- **Nopietnas ādas saslimšanas**, piemēram, sarkanīgi mērķim līdzīgi laukumi vai apaļi plankumi bieži ar pūslīti centrā, plašu ādas lauku čūlošanās vai lobīšanās (eksfoliācija), čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs vai mazi piepildīti strutām pildīti pūslīši, kas var izplatīties pa visu ķermeni. Šīs ādas reakcijas var noritēt kopā ar drudzi.

Ja novērojat kādu no iepriekš minētajām blakusparādībām, nekavējoties ziņojiet par to savam ārstam.

Lietojot Remicade, ir novērotas šādas blakusparādības:

Ļoti bieži: (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

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

Bieži: (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

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

Retāk: (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asinsrites mazspēja, vēnas pietūkšana,
- asins uzkrāšanās ārpus asinsvadiem (hematoma) vai zilumu veidošanās,
- ādas bojājumi, piemēram, pūšļu veidošanās, kārpas, patoloģiska ādas krāsa vai pigmentācija un lūpu pietūkšana vai ādas sabiezēšana, sarkana, zvīņojoša un plēkšņaina āda,
- smagas alerģiskas reakcijas (piemēram, anafilakse), imūnsistēmas slimība, kuru sauc par vilkēdi, alerģiskas reakcijas pret svešas cilmes proteīniem,
- brūču dzīšanai nepieciešams lielāks laiks,
- aknu (hepatīts) vai žultspūšļa pietūkšana, aknu bojājums,
- atmiņas traucējumi, uzbudināmība, apjukums, nervozitāte,
- acu bojājumi, tajā skaitā redzes miglošanās, slikta redze, pietūkušas acis vai miežgrauds,
- sirds mazspējas rašanās vai pastiprināšanās, palēnināta sirdsdarbība,
- gāibonis,
- krampji, nervu saslimšanas,
- caurums zarnā vai nosprostošanās zarnās, sāpes vēderā vai vēdergrauzes,
- aizkuņģa dziedzera pietūkums (pankreatīts),
- sēnīšu infekcijas, piemēram, rauga sēnīšu infekcija vai nagu sēnīšinfekcija,

- plaušu darbības traucējumi (piemēram, tūska),
- šķidrums telpā ap plaušām (izsvīdums pleirā),
- elpceļu sašaurināšanās plaušās, kas apgrūtina elpošanu,
- plaušu glotādas iekaisums, kas izraisa asas sāpes krūškurvī, kuras pastiprinās elpojot (pleirīts),
- tuberkuloze,
- nieru infekcijas,
- samazināts trombocītu skaits, pārāk daudz leukocītu,
- maksts infekcija,
- asinsanalīzes, kas uzrāda “antivielas” pret Jūsu organismu,
- holesterīna un tauku līmeņa izmaiņas asinīs,
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija mazs).

Reti: (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- noteikta veida asins vēzis (limfoma),
- asinis nepiegādā pietiekami daudz skābekļa organisma audiem, asinsrites traucējumi, piemēram, asinsvadu sašaurināšanās,
- galvas smadzeņu apvalku iekaisums (meningīts),
- novājinātas imūnās sistēmas izraisītas infekcijas,
- B hepatīta infekcija, ja Jums iepriekš ir bijis B hepatīts,
- imūnsistēmas problēmas izraisīts aknu iekaisums (autoimūnais hepatīts),
- aknu slimība, kas izraisa ādas un acu dzelti,
- patoloģiska audu palielināšanās vai augšana,
- smaga alerģiska reakcija, kas var izraisīt samaņas zudumu un var būt dzīvībai bīstama (anafilaktiskais šoks),
- sīko asinsvadu iekaisums (vaskulīts),
- imūnsistēmas traucējumi, kas var ietekmēt plaušas, ādu un limfmezglus (piemēram, sarkoidoze),
- imūnsistēmas šūnu sakopojumi iekaisuma reakcijas dēļ (granulomatozi bojājumi),
- intereses un emociju zudums,
- nopietnas ādas saslimšanas, piemēram, toksiska epidermālā nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze,
- citas ādas slimības, piemēram, *erythema multiforme*, lihenoidās reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz glotādām), pūšļi un ādas lobīšanās vai augoņi (furunkuloze),
- nopietni nervu sistēmas traucējumi, piemēram, transversāls mielīts, multiplai sklerozei līdzīga saslimšana, redzes nerva iekaisums un Gijēna-Barē sindroms,
- acs iekaisums, kas var izraisīt redzes izmaiņas, tai skaitā aklumu,
- šķidruma uzkrāšanās ap sirdi (izsvīdums perikardā),
- nopietni plaušu darbības traucējumi (piemēram, intersticiāla plaušu slimība),
- melanoma (ādas vēža veids),
- dzemdes kakla vēzis,
- samazināts asins šūnu skaits, arī stipri samazināts balto asins šūnu skaits,
- nelieli sarkani vai purpurkrāsas plankumi, kurus rada asiņošana zem ādas,
- normai neatbilstošs asins proteīna, tā sauktā “komplementa faktora” līmenis. Komplementa faktors ir imūnsistēmas daļa.

Nav zināmi: (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- vēzis bērniem un pieaugušajiem,
- reti sastopams asins vēzis, kas rodas galvenokārt pusaudžiem un jauniem vīriešiem (hepatosplēniska T šūnu limfoma),
- aknu mazspēja,
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids),
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas,

- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums),
- sirdslēkme,
- insults,
- īslaicīgs redzes zudums infūzijas laikā vai 2 stundu laikā pēc tās,
- infekcija pēc dzīvas vakcīnas lietošanas, jo imūnsistēma ir novājināta,
- traucējumi pēc medicīniskās procedūras (tai skaitā infekciju izraisīti un citi traucējumi).

Papildus blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem, kuri lietoja Remicade Krona slimības terapijā, novēroja dažas atšķirības blakusparādībās, salīdzinot ar pieaugušajiem, kuri lietoja Remicade Krona slimības terapijā.

Blakusparādības, kuras bērniem novēroja biežāk bija: mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija), asinis izkārnījumos, samazināts kopējais balto asins šūnu skaits (leikopēnija), apsārtums vai piesarkums (pietvīkums), vīrusu infekcijas, zems balto asins šūnu, kuras cīnās ar infekciju, skaits (neitropēnija), kaulu lūzumi, elpošanas ceļu bakteriāla infekcija un alerģiskas reakcijas.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Remicade

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

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).
- Šīs zāles var uzglabāt oriģinālā iepakojumā ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C, uzglabājot ne ilgāk par vienreizēju 6 mēnešus ilgu laika periodu, bet ne ilgāk kā pēc sākotnējā derīguma termiņa beigām. Šajā gadījumā nedrīkst ievietot zāles atpakaļ ledusskapī. Uz kastītes uzrakstiet jauno derīguma termiņu, norādot dienu/mēnesi/gadu. Ja šīs zāles netika izlietotas līdz jaunā derīguma termiņa vai derīguma termiņa, kas norādīts uz kastītes beigām, atkarībā no tā, kurš iestājas pirmais, tās jāiznīcina.
- Pēc Remicade sagatavošanas infūzijai ieteicams to izlietot, cik drīz iespējams (3 stundu laikā). Tomēr, ja šķīdums ir pagatavots aseptiskos apstākļos, to var glabāt ledusskapī 2 °C – 8 °C temperatūrā līdz 28 dienām un vēl 24 stundas 25 °C temperatūrā pēc izņemšanas no ledusskapja.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās ir mainījušas krāsu vai ir redzamas daļiņas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Remicade satur

- Aktīvā viela ir infliksimabs. Katrs flakons satur 100 mg infliksimaba. Pēc šķīdināšanas katrs ml satur 10 mg infliksimaba.
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, polisorbāts 80, nātrijs dihidrogēnfosfāts un nātrijs hidrogēnfosfāts.

Remicade ārējais izskats un iepakojums

Remicade ir pieejams stikla flakonā pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai veidā. Balts, liofilizēts pulveris peletēs.

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

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nīderlande

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД

Тел.: +359 2 489 94 00

jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf.: +45 4594 8282

jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH

Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955

jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

Tel: +372 617 7410

ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη

A.E.B.E.

Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.

Tel: +34 91 722 81 00

contacto@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.

Tel: +31 76 711 1111

janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS

Tlf: +47 24 12 65 00

jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 237 60 00

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

Citi informācijas avoti

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Ar Remicade ārstētiem pacientiem jāizsniedz pacienta atgādinājuma kartīte.

Lietošanas instrukcija – uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt pie 2 °C – 8 °C.

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

Lietošanas instrukcija – šķīdināšana, atšķaidīšana un ievadīšana

Lai uzlabotu bioloģiskas izcelsmes zāļu izsekojamību, precīzi jāfiksē ievadīto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs.

1. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Remicade flakonu skaitu. Katrā Remicade flakonā ir 100 mg infliksimaba. Aprēķiniet kopējo nepieciešamo atšķaidītā Remicade šķīduma tilpumu.
2. Remicade flakona saturu šķīdiniet aseptiskos apstākļos 10 ml ūdens injekcijām, izmantojot šļirci ar 21. izmēra (0,8 mm) vai tievāku adatu. Noņemiet no flakona vāciņu un notīriet virsmu ar 70% spirta salveti. Caur gumijas korķīša centru ieduriet šļirces adatu flakonā un virziet injekciju ūdens strūklu pret flakona stikla sienīti. Viegli pavirpiniet flakonu, lai šķīdumā izšķīstu liofilizētais pulveris. Izvairieties no ilgstošas vai enerģiskas kratīšanas. NEKRATIET. Parasti šķīdums atšķaidīšanas laikā putojas. Atstājiet šķīdumu uz 5 minūtēm. Pārbaudiet, vai šķīdums ir bezkrāsains vai viegli iedzeltens un opalescējošs. Šķīdumā var veidoties dažas smalkas caurspīdīgas daļiņas, jo infliksimabs ir proteīns. Nelietojiet šķīdumu, ja redzamas duļķainas daļiņas, mainījusies krāsa vai redzamas svešas daļiņas.
3. Atšķaidiet kopējo izšķīdinātā Remicade šķīduma devu līdz 250 ml ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām. Neatšķaidiet sagatavoto Remicade šķīdumu ar citiem šķīdinātājiem. Atšķaidīt var, atvelkot atšķaidītajam Remicade tilpumam atbilstošu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) infūziju šķīduma tilpumu no 250 ml stikla pudeles vai infūziju maisiņa. Lēnām ievadiet kopējo atšķaidītā Remicade šķīduma tilpumu 250 ml infūziju pudelē vai maisiņā. Lēnām samaisiet. Ja tilpums pārsniedz 250 ml, lietojiet lielāku infūzijas maisu (piemēram, 500 ml, 1000 ml) vai izmantojiet vairākus 250 ml infūzijas maisus, lai nodrošinātu, ka infūzijas šķīduma koncentrācija nepārsniedz 4 mg/ml. Ja pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas infūzijas šķīdums tiek uzglabāts ledusskapī tad pirms 4. soļa tam ir jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai līdz 25 °C 3 stundas. Uzglabāšana pēc 24 stundām 2 °C – 8 °C temperatūrā attiecas uz Remicade sagatavošanu tikai infūzijas maisiņā.
4. Infūzijas šķīdumu ievadiet laika periodā, kas nav īsāks par ieteikto infūzijas laiku. Lietojiet tikai sterilu, nepirogēnu, proteīnus maz saistošu filtru (poru izmērs 1,2 mikrometri vai mazāks). Tā kā šķīdums nesatur konservantus, infūziju ieteicams sākt pēc iespējas ātrāk vai 3 stundu laikā pēc šķīdināšanas vai atšķaidīšanas. Ja to neizlieto nekavējoties, par tā uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs, un tam parasti nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām, ja to uzglabā temperatūrā 2 °C – 8 °C, ja vien šķīdināšana un atšķaidīšana notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Neglabājiet neizlietoto infūziju šķīduma daļu atkārtotai lietošanai.
5. Nav veikti fizikālās un bioķīmiskās saderības pētījumi, lai novērtētu Remicade lietošanu vienlaikus ar citiem līdzekļiem. Neievadiet Remicade infūzijas veidā vienā intravenozā sistēmā ar citiem līdzekļiem.

6. Remicade pirms lietošanas vizuāli pārbaudiet, vai nav redzamas cietas daļiņas un mainījusies krāsa. Nelietojiet, ja redzamas opalescējošas daļiņas, krāsas maiņa vai svešas daļiņas.
7. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.