

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Remsima 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 100 mg infliksymabu*. Po rekonstytucji każdy ml zawiera 10 mg infliksymabu.

* Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wytwarzanym przez mysia linię komórkową hybrydoma przy zastosowaniu technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Lek zawiera 0,5 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej fiolce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Proszek jest biały.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Produkt leczniczy Remsima w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:

- dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs), w tym metotreksatem.
- dorosłych pacjentów z ciężką, czynną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).

W tych grupach pacjentów, badania radiologiczne wykazywały zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów (patrz punkt 5.1).

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w:

- leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.
- leczeniu czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na

konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) była niewystarczająca. Produkt leczniczy Remsima należy podawać:

- w skojarzeniu z metotreksatem
- lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

W badaniach radiologicznych, u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie infliksymabem poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Remsima powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalnych chorób jelit, zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów lub łuszczycy. Produkt leczniczy Remsima należy podawać dożylnie. Infuzje produktu leczniczego Remsima powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remsima powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i kartę przypominającą dla pacjenta.

W czasie leczenia produktem leczniczym Remsima, dawki stosowanych jednocześnie innych leków, np. kortykosteroidów czy leków immunosupresyjnych, powinny być zoptymalizowane.

Ważne jest, aby sprawdzić etykiety produktu celem upewnienia się, że pacjentowi podaje się przepisany mu produkt leczniczy w prawidłowej postaci (dożylny lub podskórny). Produkt leczniczy podskórny Remsima nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie drogą podskórnego wstrzyknięcia.

Dawkowanie

Dorośli (≥ 18 lat)

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

3 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc. podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni.

Produkt leczniczy Remsima musi być podawany równocześnie z metotreksatem.

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 12 tygodni leczenia. Jeśli odpowiedź pacjenta nie jest odpowiednia lub po tym okresie odpowiedź zaniknie, należy rozważyć stopniowe zwiększenie dawki o około 1,5 mg/kg mc., do maksymalnej dawki 7,5 mg/kg mc., co 8 tygodni. Alternatywnie można rozważyć podawanie dawki 3 mg/kg mc., w odstępie co 4 tygodnie. Jeśli uzyskano odpowiednią odpowiedź u pacjentów, należy kontynuować leczenie wybraną dawką lub z wybraną częstością podawania. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia lub po dostosowaniu dawki.

Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie dodatkowo 5 mg/kg mc. po 2 tygodniach od pierwszego podania leku. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 2 dawek, nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w ciągu 6 tygodni na podanie pierwszej infuzji.

U pacjentów odpowiadających na leczenie zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:

- Podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 6 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, a następnie infuzje co 8 tygodni lub
- Ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy choroby wystąpią ponownie (patrz poniżej „Ponowne podanie” i punkt 4.4).

Pomimo braku porównawczych doniesień, istnieją ograniczone dane wskazujące, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg mc., ale u których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można odpowiedź na leczenie przywrócić poprzez zwiększenie dawki leku (patrz punkt 5.1). Należy dokładnie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwowano żadnej korzyści terapeutycznej po dostosowaniu dawki leku.

Postać czynna choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 3 dawek, nie należy kontynuować leczenia infliksymabem.

U pacjentów odpowiadających na leczenie zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:

- Podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni lub
- Ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy podmiotowe lub przedmiotowe choroby nawrócą, a następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni (patrz poniżej „Ponowne podanie” i punkt 4.4).

Pomimo braku porównawczych doniesień, istnieją ograniczone dane wskazujące, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg mc., ale u których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można odpowiedź na leczenie przywrócić poprzez zwiększenie dawki leku (patrz punkt 5.1). Należy dokładnie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwowano żadnej korzyści terapeutycznej po dostosowaniu dawki leku.

Doświadczenie z ponownym podawaniem w przypadku nawrotu objawów podmiotowych lub przedmiotowych choroby Leśniowskiego-Crohna jest ograniczone. Brak porównawczych wyników dotyczących stosunku korzyści do ryzyka z innymi alternatywnymi metodami ciągłego leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni leczenia, tj. po podaniu trzech dawek. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie tego okresu.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie do 6 tygodnia (tj. po podaniu 2 dawek), nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.

Łuszczycowe zapalenie stawów

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.

Łuszczyca

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek), nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.

Ponowne podanie w chorobie Leśniowskiego-Crohna i reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS)

Jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby, infliksymab można podać ponownie w ciągu 16 tygodni od ostatniej infuzji. W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one, gdy przerwa w stosowaniu infliksymabu była krótsza niż 1 rok (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa ponownego stosowania infliksymabu po przerwie dłuższej niż 16 tygodni. Dotyczy to zarówno pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna jak i z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Ponowne podanie we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 8 tygodni (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Ponowne podanie w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 6 do 8 tygodni (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Ponowne podanie w łuszczycowym zapaleniu stawów

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 8 tygodni (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Ponowne podanie w łuszczycy

Ograniczone doświadczenie dotyczące ponownego podania w łuszczycy jednej dawki infliksymabu po 20-tygodniowej przerwie wskazuje na zmniejszenie skuteczności i zwiększenie liczby przypadków łagodnych lub średnio nasilonych reakcji związanych z infuzją w porównaniu do pierwszego kursu leczenia (patrz punkt 5.1).

Ograniczone doświadczenie dotyczące ponownego leczenia po kolejnym rzucie choroby za pomocą schematów reindukcyjnych wskazuje na większy odsetek reakcji na wlew, w tym poważnych reakcji na wlew, w porównaniu do 8-tygodniowego leczenia podtrzymującego (patrz punkt 4.8).

Ponowne podanie leku w poszczególnych wskazaniach

W przypadku przerwania leczenia podtrzymującego i potrzeby ponownego włączenia produktu nie zaleca się stosowania schematu reindukcyjnego (patrz punkt 4.8). W tej sytuacji infliksymab należy ponownie podać w dawce pojedynczej, a następnie w dawce podtrzymującej zgodnie z powyższymi zaleceniami.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań produktu leczniczego infliksymabu w populacji pacjentów w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku pacjenta. Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2). W celu uzyskania większej ilości informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

Nie badano infliksymabu w tej grupie pacjentów. Nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawki leku (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Choroba Leśniowskiego-Crohna (6 do 17 lat)

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia (patrz punkt 5.1).

Niektórzy pacjenci mogą wymagać krótszych przerw między poszczególnymi dawkami, aby utrzymać korzyści kliniczne, podczas gdy u innych mogą wystarczyć dłuższe przerwy. U pacjentów, u których odstęp między dawkami skrócono do mniej niż 8 tygodni, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być większe. W przypadku osób, u których po zmianie odstępu między dawkami nie wykazano żadnych oznak wskazujących na dodatkowe korzyści terapeutyczne, należy starannie rozważyć możliwość kontynuowania terapii według schematu ze skróconym odstępem.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności infliksymabu u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna w wieku poniżej 6 lat. Aktualne dane farmakokinetyczne przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (6 do 17 lat)

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia (patrz punkt 5.1).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności infliksymabu u dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w wieku poniżej 6 lat. Aktualne dane farmakokinetyczne przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Łuszczyca

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności infliksymabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu łuszczycy. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności infliksymabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności infliksymabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Infliksymab powinien być podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny. Wszystkich pacjentów, którym podano infliksymab, należy obserwować przez co najmniej 1-2 godzin po infuzji, aby zauważyć ostre reakcje związane z infuzją leku. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, taki jak adrenalina, leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Pacjenci mogą otrzymać wcześniej np. lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i (lub) paracetamol; można również zmniejszyć szybkość infuzji, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją, szczególnie w przypadkach, gdy reakcje związane z infuzją występowały w przeszłości (patrz punkt 4.4).

Krótszy czas podawania wlewu we wskazaniach dla dorosłych

U starannie wybranych dorosłych pacjentów, którzy tolerowali przynajmniej trzy początkowe 2-godzinne wlewy infliksymabu (faza indukcji) i otrzymują leczenie podtrzymujące, można uwzględnić podanie kolejnych wlewów w czasie nie krótszym niż 1 godzina. Jeśli w wyniku podania krótszego wlewu u pacjenta wystąpi reakcja poinfuzyjna, a leczenie ma być kontynuowane, można rozważyć wolniejsze tempo podawania wlewu. Nie przeprowadzono badań dotyczących krótszego czasu podawania wlewu w dawkach ≥ 6 mg/kg mc. (patrz punkt 4.8).

Instrukcje dotyczące przygotowania i sposobu podawania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość

Stosowanie infliksymabu było związane z wystąpieniem ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego (patrz punkt 4.8).

Ostre reakcje związane z infuzją, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą rozwijać się w czasie infuzji (w ciągu kilku sekund) lub w ciągu kilku godzin po infuzji. Jeśli wystąpią ostre reakcje związane z infuzją, należy natychmiast przerwać infuzję. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, w skład którego wchodzi: adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Aby zapobiec łagodnym i przemijającym reakcjom związanym z infuzją, pacjent może wcześniej otrzymać np. leki przeciwhistaminowe, hydrokortyzon i (lub) paracetamol.

Mogące się tworzyć przeciwciała przeciwko infliksymabowi są związane ze wzrostem częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Mała część reakcji związanych z infuzją należała do poważnych reakcji alergicznych. Obserwowano związek między powstawaniem przeciwciał wobec infliksymabu i skróceniem trwania odpowiedzi na leczenie. Jednoczesne podanie immunomodulatorów było związane ze zmniejszeniem liczby przypadków powstawania przeciwciał wobec infliksymabu i częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Działanie jednocześnie stosowanego leczenia immunomodulacyjnego było lepiej wyrażone u epizodycznie leczonych pacjentów niż u pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące. Pacjenci, którzy przerywają leczenie immunosupresyjne przed lub podczas leczenia infliksymabem, mają zwiększone ryzyko powstawania tych przeciwciał. Przeciwciała wobec infliksymabu nie zawsze są możliwe do wykrycia w próbkach surowicy. Jeśli wystąpią poważne reakcje, należy zastosować leczenie objawowe i nie wolno podawać kolejnych infuzji infliksymabu (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych obserwowano reakcje nadwrażliwości typu późnego. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami infliksymabu. Należy zalecić pacjentowi, aby w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek opóźnionej reakcji niepożądanego natychmiast zasięgnął porady lekarskiej (patrz punkt 4.8). Pacjenci leczeni ponownie po długiej przerwie, muszą być bardzo uważnie obserwowani z uwagi na możliwość wystąpienia objawów nadwrażliwości typu późnego.

Zakażenia

Pacjenci muszą być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń grzybiczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia infliksymabem. Eliminacja infliksymabu może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie infliksymabem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy.

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, w tym u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie infliksymabu. Pacjentom należy doradzić aby, jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia.

Czynnik martwicy nowotworu alfa (ang. tumour necrosis factor alpha, TNF_{α}) pośredniczy w zapaleniu i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną. Dane doświadczalne wskazują, że TNF_{α} jest istotny dla wewnątrzkomórkowego zwalczania zakażeń. Badania kliniczne wskazują, że obrona gospodarza przeciw zakażeniom jest zmniejszona u niektórych pacjentów leczonych infliksymabem.

Należy zauważyć, że zahamowanie TNF_{α} może maskować objawy zakażenia, takie jak np. gorączkę.

Wczesne rozpoznanie nietypowych objawów klinicznych poważnych zakażeń i rzadkich, typowych objawów klinicznych oraz nietypowych zakażeń ma największy wpływ na skrócenie czasu do postawienia diagnozy i rozpoczęcia leczenia.

Pacjenci przyjmujący leki blokujące TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia.

U pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń prowadziły do zgonu; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności $> 5\%$, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę.

Pacjentów leczonych infliksymabem, u których wystąpiło nowe zakażenie, należy poddać bardzo dokładnej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie infliksymabu i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia.

Gruźlica

Obserwowano przypadki czynnej gruźlicy u pacjentów przyjmujących infliksymab. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa.

Przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebiegu gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. Należy również przeprowadzić u wszystkich pacjentów (można zastosować miejscowe zalecenia) odpowiednie badania przesiewowe (na przykład próba tuberkulinowa, rentgen klatki piersiowej i (lub) test wydzielania interferonu gamma). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w karcie przypominającej dla pacjenta. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z obniżoną odpornością.

W przypadku zdiagnozowania czynnej gruźlicy nie można rozpoczynać leczenia infliksymabem (patrz punkt 4.3).

Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy. We wszystkich sytuacjach opisanych poniżej, należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z leczenia infliksymabem.

W przypadku zdiagnozowania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem należy podjąć leczenie przeciwegruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

U pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwegruźlicze przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem.

Zastosowanie leczenia przeciwegruźliczego przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie.

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy infliksymab obserwowano przypadki czynnej gruźlicy podczas leczenia gruźlicy utajonej i po jego zakończeniu.

Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia infliksymabem.

Inwazyjne zakażenia grzybicze

U pacjentów leczonych infliksymabem należy podejrzewać inwazyjne zakażenie grzybicze, takie jak aspergiloza, kandydoza, pneumocystoza, histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, w przypadku wystąpienia ciężkiej choroby układowej.

Należy również skonsultować się z lekarzem specjalizującym się w rozpoznawaniu i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych na wczesnym etapie podczas badania tych pacjentów.

Inwazyjne zakażenia grzybicze mogą występować raczej w postaci choroby rozsianej, niż umiejscowionej, a u niektórych pacjentów z czynnym zakażeniem badania w kierunku antygenów i przeciwciał mogą dawać wyniki ujemne. Należy wdrożyć odpowiednią przeciwgrzybiczą terapię empiryczną, jednocześnie prowadząc badania diagnostyczne, z uwzględnieniem zarówno ryzyka ciężkiego zakażenia grzybiczego, jak i ryzyka leczenia przeciwgrzybiczego.

U pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych takich jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania infliksymabu przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.

Choroba Leśniowskiego-Crohna z przetokami

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami z ostrymi, ropnymi przetokami nie wolno rozpoczynać leczenia infliksymabem do czasu wykluczenia obecności źródła możliwego zakażenia, w szczególności ropnia (patrz punkt 4.3).

Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)

U pacjentów otrzymujących inhibitor TNF, w tym infliksymab, którzy byli długotrwałymi nosicielami wirusa HBV, występowała wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonów.

Przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnimi wynikami badań w kierunku HBV zaleca się przeprowadzenie konsultacji z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Remsima, należy bardzo dokładnie monitorować w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia infliksymabem oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z leczeniem inhibitorami TNF w celu zahamowania wznowy HBV nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie infliksymabem i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych

Po wprowadzeniu infliksymabu do obrotu obserwowano przypadki żółtaczk i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W pojedynczych przypadkach w wyniku niewydolności wątroby doszło do przeszczepienia wątroby lub zgonu. Pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi dysfunkcji wątroby należy badać w kierunku uszkodzenia wątroby. Jeśli wystąpi żółtaczka i (lub) aktywność AlAT jest ≥ 5 razy większa niż górna granica normy, należy zaniechać stosowania infliksymabu i wykonać dokładne badania występujących zaburzeń.

Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i anakinry

W badaniach klinicznych jednoczesne podanie anakinry i innego związku hamującego TNF α - etanerceptu było związane z ciężkimi zakażeniami i neutropenią bez zwiększenia skuteczności w porównaniu do etanerceptu stosowanego osobno. Ze względu na rodzaj reakcji niepożądanych obserwowanych po podaniu etanerceptu w skojarzeniu z anakinrą można spodziewać się wystąpienia podobnych działań niepożądanych po podaniu anakinry i innych związków hamujących TNF α . Z tego względu nie zaleca się kojarzenia infliksymabu z anakinrą.

Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i abataceptu

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie antagonistów TNF i abataceptu było związane ze zwiększonym ryzykiem występowania zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, w porównaniu z samymi antagonistami TNF, natomiast nie prowadziło do uzyskania większej korzyści klinicznej. Nie zaleca się stosowania infliksymabu w skojarzeniu z abataceptem.

Równoczesne podawanie innych leków biologicznych

Dane dotyczące podawania infliksymabu równocześnie z innymi produktami leczniczymi biologicznymi stosowanymi w leczeniu takich samych chorób, jakie leczy się infliksymabem, są niewystarczające. Nie zaleca się podawania infliksymabu równocześnie z tymi lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Zmiana jednego produktu leczniczego biologicznego z grupy DMARDS na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDS

Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny produkt leczniczy biologiczny należy zachować ostrożność, a pacjenci powinni być nadal monitorowani, gdyż nakładanie się na siebie działań leków biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia reakcji niepożądanych, w tym zakażenia.

Szczepienia

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima pacjenci otrzymali w miarę możliwości wszystkie szczepionki, jakie powinni przyjąć zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi kalendarza szczepień. Pacjenci stosujący infliksymab mogą być jednocześnie szczepieni, z wyłączeniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkty 4.5 i 4.6).

W podgrupie 90 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów uczestniczących w badaniu ASPIRE u podobnego odsetka pacjentów w każdej grupie leczenia (metotreksat plus: placebo [n = 17], infliksymab w dawce 3 mg/kg mc. [n = 27] lub 6 mg/kg mc. [n = 46]) uzyskano skuteczne dwukrotne zwiększenie miana przeciwciał po podaniu poliwalentnej szczepionki przeciwko pneumokokom, co świadczy o tym, że infliksymab nie zakłóca humoralnej odpowiedzi immunologicznej niezależnej od limfocytów T. Jednak wyniki badań przedstawione w opublikowanych artykułach dotyczące stosowania produktu leczniczego w różnych wskazaniach (np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczycy, chorobie Leśniowskiego-Crohna) wskazują na to, że szczepionki niezawierające żywych drobnoustrojów podawane w trakcie leczenia anty-TNF, w tym infliksymabu, mogą wywołać słabszą odpowiedź immunologiczną niż u pacjentów nieleczonych anty-TNF.

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

Dane dotyczące odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anty-TNF są ograniczone. Po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może dojść do rozwoju zakażeń klinicznych,

w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje z infliksymabem.

Ekspozycja niemowlęcia w okresie życia płodowego

U niemowląt narażonych w okresie życia płodowego na infliksymab, zgłaszano przypadki zgonów z powodu rozsianego zakażenia prątkami *Bacillus Calmette-Guérin* (ang. *Bacillus Calmette-Guérin*, BCG) po podaniu szczepionki BCG po porodzie. Po porodzie zaleca się zachowanie dwunastomiesięcznego okresu oczekiwania przed podaniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom narażonym w okresie życia płodowego na infliksymab. Jeżeli stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne lub infliksymab podawano wyłącznie w pierwszym tryestrze ciąży, można rozważyć podanie szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje we wcześniejszym terminie, gdy szczepienie wiąże się z wyraźną korzyścią kliniczną dla danego niemowlęcia (patrz punkt 4.6).

Ekspozycja niemowlęcia karmionego piersią

Nie zaleca się podawania szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje niemowlęciu karmionemu piersią w czasie, gdy matka przyjmuje infliksymab, chyba że stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne (patrz punkt 4.6).

Czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

Podanie innych czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym, takich jak atenuowane bakterie (np. szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej), może spowodować rozwój zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z infliksymabem.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Względny niedobór TNF_{α} wywołany leczeniem anti-TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego infliksymabem wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie infliksymabem (patrz punkt 4.8).

Przypadki neurologiczne

Stosowanie czynników hamujących aktywność TNF, takich jak infliksymab, związane jest z przypadkami pojawienia się lub nasilenia objawów klinicznych i (lub) radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillain-Barré. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania anti-TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem. Jeśli rozwiną się te zaburzenia, należy rozważyć zaprzestanie leczenia infliksymabem.

Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne

W tych badaniach klinicznych czynników hamujących aktywność TNF, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, u pacjentów otrzymujących związki hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych infliksymabu dla wszystkich zarejestrowanych wskazań częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych infliksymabem była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej, ale chłoniaki występowały rzadko. W okresie porejestracyjnym u pacjentów leczonych antagonistą TNF opisywano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, z

wieloletnią wysoką aktywnością choroby, stwierdza się zwiększone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka.

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie infliksymabu u pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów u pacjentów leczonych infliksymabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. U pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia nowotworów złośliwych z powodu nałogowego palenia należy zachować ostrożność rozważając leczenie.

Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi aktywność TNF (patrz punkt 4.8). U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie czynnikami hamującymi aktywność TNF.

Należy również zachować ostrożność u pacjentów z łuszczycą, u których stosowano intensywne leczenie immunosupresyjne lub długotrwałe leczenie PUVA.

W okresie porejestacyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat), w tym infliksymabem, opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony (ang. hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL) u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF w tym infliksymabem. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Prawie wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z antagonistą TNF lub bezpośrednio przed jego przyjęciem. Zdecydowana większość przypadków tej choroby w czasie leczenia infliksymabem wystąpiła u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w większości dotyczyły one młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z infliksymabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych infliksymabem (patrz punkt 4.8).

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, zgłaszano przypadki występowania czerniaka i raka z komórek Merkla (patrz punkt 4.8). Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry.

Populacyjne retrospektywne badanie kohortowe na podstawie danych ze szwedzkich rejestrów medycznych wykazało zwiększoną częstość występowania raka szyjki macicy u kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentek nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi lub populacji ogólnej, w tym kobiet w wieku powyżej 60 lat. Należy kontynuować rutynowe badania przesiewowe u kobiet leczonych infliksymabem, w tym u kobiet w wieku powyżej 60 lat.

Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjenci z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów, którzy wcześniej mieli dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i w czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsje zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Obecnie

dostępne dane nie wykazują, że leczenie infliksymabem wpływa na ryzyko rozwoju dysplazji i raka jelita grubego.

Ponieważ nie określono prawdopodobieństwa zwiększonego ryzyka rozwoju raka u pacjentów z nowo zdiagnozowaną dysplazją leczonych infliksymabem, ryzyko i korzyści wynikające z kontynuowania leczenia dla każdego pacjenta powinny być dokładnie rozważone przez lekarza.

Niewydolność serca

Infliksymab należy ostrożnie podawać pacjentom z łagodną niewydolnością serca (NYHA klasa I/II). Pacjentów należy bardzo uważnie monitorować, a w razie wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilania się istniejących (patrz punkty 4.3 i 4.8) nie wolno kontynuować leczenia infliksymabem.

Reakcje hematologiczne

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, obserwowano przypadki pancytopenii, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii. Wszyscy pacjenci powinni zostać poinstruowani o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej, jeśli wystąpią u nich objawy przedmiotowe lub podmiotowe mogące wskazywać na dyskrazję (np. utrzymująca się gorączka, powstawanie siniaków, krwawienie, błądź). U pacjentów z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia infliksymabem.

Inne

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia infliksymabem u pacjentów po zabiegach chirurgicznych, w tym po endoprotezoplastyce stawów. W przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania infliksymabu. Pacjenci wymagający przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego podczas leczenia infliksymabem muszą być bardzo uważnie monitorowani pod kątem zakażeń, dlatego należy zastosować odpowiednie środki.

W przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna brak odpowiedzi na leczenie może wskazywać na obecność ustalonego włókniejącego zwężenia jelita, która może wymagać leczenia chirurgicznego. Nie ma dowodu wskazującego, że infliksymab pogarsza lub powoduje wystąpienia włókniejącego zwężenia jelita.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych infliksymabem, niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Część zakażeń miała skutek śmiertelny. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku ze względu na ryzyko wystąpienia zakażenia (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Zakażenia

W badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano u większego odsetka dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8).

Szczepienia

Zaleca się, aby dzieci i młodzież przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem otrzymały w miarę możliwości wszystkie szczepionki, jakie powinny przyjąć w danym wieku zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi kalendarza szczepień. Dzieci i młodzież stosujący infliksymab mogą być jednocześnie szczepieni, z wyłączeniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkty 4.5 i 4.6).

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W okresie porejestacyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat), w tym infliksymabem, opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF, w tym infliksymabem. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Prawie wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z antagonistą TNF lub bezpośrednio przed jego przyjęciem. Zdecydowana większość przypadków tej choroby w czasie leczenia infliksymabem wystąpiła u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego; w większości dotyczyły one młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego AZA lub 6-MP z infliksymabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych infliksymabem (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Zawartość sodu

Produkt leczniczy Remsima zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za "wolny od sodu". Produkt leczniczy Remsima jest jednak rozcieńczany w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do infuzji. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie (patrz punkt 6.6).

Polisorbat 80

Ten lek zawiera 0,5 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce, co odpowiada 0,05 mg/ml. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

U pacjentów z RZS, łuszczycowym zapaleniem stawów i chorobą Leśniowskiego-Crohna wykazano, że jednoczesne podawanie metotreksatu lub innych immunomodulatorów i infliksymabu ogranicza tworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi i zwiększa jego stężenie w surowicy krwi. Jednakże wyniki te nie są pewne z uwagi na ograniczenia zastosowanej metody oznaczania infliksymabu i przeciwciał przeciwko infliksymabowi w surowicy.

Kortykosteroidy nie wykazują istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę infliksymabu.

Nie zaleca się kojarzenia infliksymabu z innymi biologicznymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu tych samych chorób, w których podaje się infliksymab, w tym także z anakinrą i abataceptem (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się równoczesnego stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje z infliksymabem. Nie zaleca się także podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom narażonym w okresie życia płodowego na infliksymab przez 12 miesięcy po porodzie. Jeżeli stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne lub infliksymab podawano wyłącznie w pierwszym tryestrze ciąży, można rozważyć podanie szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje we wcześniejszym terminie, gdy szczepienie wiąże się z wyraźną korzyścią kliniczną dla danego niemowlęcia (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się podawania szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje niemowlęciu karmionemu piersią w czasie, gdy matka przyjmuje infliksymab, chyba że stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z infliksymabem (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych, aby zapobiec zjściu w ciążę. Stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia infliksymabem.

Ciąża

Umiarkowana liczba prospektywnie rejestrowanych ciąż, zakończonych żywym urodzeniem o znanym zakończeniu w czasie których zastosowano infliksymab, w tym około 1100 ciąż w czasie których stosowano infliksymab w pierwszym tryestrze, nie wskazuje na zwiększenie odsetka wad rozwojowych u noworodków.

Na podstawie badania obserwacyjnego prowadzonego w północnej Europie, u kobiet u których stosowano infliksymab w czasie ciąży (z jednoczesnym stosowaniem lub bez jednoczesnego stosowania leków immunomodulacyjnych/kortykosteroidów, 270 ciąż) zaobserwowano zwiększone ryzyko (OR, 95% CI; wartość p) wykonania cesarskiego cięcia (1,50; 1,14-1,96; p = 0,0032), wystąpienia porodu przedwczesnego (1,48; 1,05-2,09; p = 0,024), noworodków za małych w stosunku do wieku ciążowego (2,79; 1,54-5,04; p = 0,0007) oraz noworodków z niską masą urodzeniową (2,03; 1,41-2,94; p = 0,0002) w porównaniu do kobiet u których stosowano wyłącznie leki immunomodulacyjne/kortykosteroidy (6460 ciąż). Potencjalne znaczenie narażenia na infliksymab i (lub) nasilenia choroby podstawowej w tych przypadkach pozostaje niejasne.

Z uwagi na hamowanie TNF_{α} , infliksymab podawany w czasie ciąży może zaburzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodków. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u myszy, z zastosowaniem analogicznego przeciwciała, które wybiórczo hamuje aktywność mysiego TNF_{α} , nie stwierdzono działania toksycznego na organizm matki oraz działania embriotoksycznego i teratogenego (patrz punkt 5.3).

Dostępne doświadczenie kliniczne jest ograniczone, Infliksymab należy stosować u kobiet w okresie ciąży wyłącznie, jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

Infliksymab przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt do 12 miesięcy po porodzie. Niemowlęta narażone w okresie życia płodowego na infliksymab mogą być w grupie zwiększonego ryzyka zakażenia, w tym ciężkiego rozsianego zakażenia, które może zagrażać życiu. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (np. szczepionki BCG) niemowlętom, narażonym w okresie życia płodowego na infliksymab przez 12 miesięcy po porodzie (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeżeli stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne lub infliksymab podawano wyłącznie w pierwszym tryestrze ciąży, można rozważyć podanie szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje we wcześniejszym terminie, gdy szczepienie wiąże się z wyraźną korzyścią kliniczną dla danego niemowlęcia. Zgłaszano również przypadki agranulocytozy (patrz punkt 4.8).

Karmienie piersią

Ograniczone dane z opublikowanej literatury wskazują, że infliksymab był wykrywany w niewielkich ilościach w mleku ludzkim w stężeniach do 5% stężenia w surowicy u matki. Infliksymab był także wykrywany w surowicy u niemowlęcia po ekspozycji na infliksymab podczas karmienia piersią.

Chociaż przewiduje się, że ekspozycja ogólnoustrojowa u niemowlęcia karmionego piersią będzie niska, ponieważ infliksymab jest w znacznym stopniu rozkładany w przewodzie pokarmowym, nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlęciu karmionemu piersią w czasie, gdy matka przyjmuje infliksymab, chyba że stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne. Można rozważyć stosowanie infliksymabu podczas karmienia piersią.

Płodność

Niepełne wyniki badań przedklinicznych nie pozwalają określić wpływu infliksymabu na płodność i funkcje rozrodcze (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Remsima może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu infliksymabu mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem czynników blokujących TNF, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały reaktywacja HBV, zastoinowa niewydolność serca (ang. congestive heart failure, CHF), ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, białaczka, rak z komórek Merkla, czerniak, nowotwory u dzieci, sarkoidoza/reakcja sarkoidopodobna, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją (patrz punkt 4.4).

Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

W Tabeli 1 przedstawione są działania niepożądane, zebrane z danych z badań klinicznych, jak również działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek, obejmujące także przypadki zakończone zgonem. Działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów narządowych uporządkowano wg. następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1
Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone
po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
Bardzo często:	Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes, COVID-19*).
Często:	Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień).
Niezbyt często:	Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza, grzybica paznokci)).

Rzadko:	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydiodomykoza, kryptokokoza, blastomykoza], zakażenia bakteryjne [zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza] oraz zakażenia wirusowe [wirus cytomegalii]), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
Częstość nieznana:	Zakażenie z przełamania po zaszczepieniu (po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab)**.
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	
Rzadko:	Chłoniak, chłoniak nieziarniczy, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak, rak szyjki macicy.
Częstość nieznana:	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych mężczyzn z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla, mięsak Kaposiego.
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Często:	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.
Niezbyt często:	Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza.
Rzadko:	Agranulocytoza (w tym u niemowląt po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab), zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa.
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Często:	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego.
Niezbyt często:	Reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczą.
Rzadko:	Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna.
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Niezbyt często:	Dyslipidemia.
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Często:	Depresja, bezsenność.
Niezbyt często:	Amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość.
Rzadko:	Apatia.
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bardzo często:	Ból głowy.
Często:	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja.
Niezbyt często:	Napad padaczkowy, neuropatia.
Rzadko:	Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa).
Częstość nieznana:	Incydenty naczyniowo-mózgowe występujące w ścisłym związku czasowym z infuzją.

<i>Zaburzenia oka</i>	
Często:	Zapalenie spojówek.
Niezbyt często:	Zapalenie rogówki, obrzęk okołoczołowy, jęczmień.
Rzadko:	Wewnętrzne zapalenie oka.
Częstość nieznana:	Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu 2 godzin po infuzji.
<i>Zaburzenia serca</i>	
Często:	Tachykardia, kołatania serca.
Niezbyt często:	Niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia.
Rzadko:	Sinica, wysięk osierdziowy.
Częstość nieznana:	Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego.
<i>Zaburzenia naczyńiowe</i>	
Często:	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy.
Niezbyt często:	Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki.
Rzadko:	Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń.
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Bardzo często:	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok.
Często:	Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa.
Niezbyt często:	Obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy.
Rzadko:	Śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc).
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często:	Bóle brzucha, nudności.
Często:	Krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie.
Niezbyt często:	Perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg.
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Często:	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Niezbyt często:	Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego.
Rzadko:	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczka.
Częstość nieznana:	Niewydolność wątroby.
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Często:	Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie.
Niezbyt często:	Wysypka pęcherzowa, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry.
Rzadko:	Martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyrączność, linijna IgA dermatoma pęcherzowa (ang. linear IgA bullous dermatosis, LABD), ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), reakcje liszajowate.
Częstość nieznana:	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego.
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często:	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców.

<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Często:	Zakażenie układu moczowego.
Niezbyt często:	Odmiedniczkowe zapalenie nerek.
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
Niezbyt często:	Zapalenie pochwy.
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Bardzo często:	Reakcje związane z infuzją, ból.
Często:	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk.
Niezbyt często:	Zaburzenia procesów gojenia.
Rzadko:	Zmiany ziarniniakowe.
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Niezbyt często:	Dodatknie autoprzeciwciała, przyrost masy ciała ¹ .
Rzadko:	Nieprawidłowy układ dopełniacza.

* Podczas stosowania produktu Remsima podawanego podskórnie zgłaszano przypadki zakażenia COVID 19.

** w tym gruźlica bydłęca (rozsiarne zakażenie BCG), patrz punkt 4.4

¹ Dla badań klinicznych z udziałem osób dorosłych prowadzonych dla wszystkich wskazań w 12. miesiącu kontrolowanego okresu badania mediana przyrostu masy ciała wyniosła 3,50 kg w przypadku uczestników leczonych infliksymabem w porównaniu z 3,00 kg u osób przyjmujących placebo. Mediana przyrostu masy ciała w przypadku wskazań związanych z chorobą zapalną jelit wyniosła 4,14 kg w przypadku osób leczonych infliksymabem w porównaniu z 3,00 kg u osób przyjmujących placebo, natomiast w przypadku wskazań reumatologicznych było to 3,40 kg dla osób leczonych infliksymabem i 3,00 kg dla osób przyjmujących placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją zdefiniowano w badaniach klinicznych jako każde zdarzenie niepożądane występujące w czasie infuzji lub w ciągu 1 godziny po infuzji. W badaniach klinicznych III fazy, u około 18% pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z 5% pacjentów otrzymujących placebo wystąpiły reakcje związane z infuzją. Reakcja poinfuzyjna wystąpiła u większej liczby pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab w monoterapii niż u pacjentów przyjmujących infliksymab jednocześnie z lekami immunomodulującymi. Zaprzesano leczenia u około 3% pacjentów z powodu działań związanych z infuzją. Objawy ustąpiły u wszystkich pacjentów w wyniku wdrożenia odpowiedniego leczenia lub samoistnie. W grupie leczonej infliksymabem, w której reakcja poinfuzyjna wystąpiła w fazie indukcji (do 6 tygodnia), w okresie leczenia podtrzymującego (od 7 do 54 tygodnia) reakcja poinfuzyjna wystąpiła u 27% pacjentów. W grupie, w której w fazie indukcji nie wystąpiła reakcja poinfuzyjna, w okresie leczenia podtrzymującego wystąpiła ona u 9% pacjentów.

W badaniu klinicznym pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (ASPIRE), czas trwania pierwszych trzech wlewów miał wynosić ponad 2 godziny. U pacjentów, u których nie wystąpiły ciężkie reakcje poinfuzyjne, czas trwania kolejnych wlewów mógł być skrócony do nie mniej niż 40 minut. W tym badaniu klinicznym, 66% pacjentów (687 na 1 040) otrzymało przynajmniej jedną infuzję o skróconym czasie trwania - 90 minut lub krócej, a 44% pacjentów (454 na 1 040) otrzymało przynajmniej jedną infuzję o skróconym czasie trwania – 60 minut lub krócej. Wśród pacjentów leczonych infliksymabem, którzy otrzymali przynajmniej jedną infuzję o skróconym czasie trwania, reakcje związane z infuzją wystąpiły u 15% pacjentów a ciężkie reakcje związane z infuzją u 0,4% pacjentów.

W badaniu klinicznym SONIC z udziałem pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna reakcje związane z infuzją wystąpiły u 16,6% (27/163) pacjentów przyjmujących infliksymab w monoterapii, u 5% (9/179) pacjentów przyjmujących infliksymab w skojarzeniu z AZA oraz u 5,6% (9/161) pacjentów przyjmujących AZA w monoterapii. Jedna ciężka reakcja związana z infuzją (< 1%) wystąpiła u pacjenta przyjmującego infliksymab w monoterapii.

Z doświadczenia po wprowadzeniu infliksymabu do obrotu, z jego podawaniem związane były przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, w tym obrzęku krtani/gardła i ciężkiego skurczu oskrzeli oraz drgawek (patrz punkt 4.4). Obserwowano przypadki przemijającej utraty wzroku występujące w czasie infuzji lub w ciągu 2 godzin po infuzji infliksymabu. Obserwowano przypadki (niektóre ze skutkiem śmiertelnym) niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału mięśnia sercowego oraz zaburzeń rytmu serca. Niektóre z nich występowały w ścisłym związku czasowym z infuzją infliksymabu. Obserwowano również incydenty naczyniowo-mózgowe występujące w ścisłym związku czasowym z infuzją infliksymabu.

Reakcje na wlew po ponownym podaniu infliksymabu

Przeprowadzono badanie kliniczne u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego leczenia podtrzymującego za pomocą infliksymabu w porównaniu z ponownym leczeniem według schematu indukcyjnego (maksymalnie cztery wlewy w tygodniu zerowym, 2., 6. i 14.) po rzucie choroby. Pacjenci nie otrzymywali równolegle żadnych leków immunosupresyjnych. Poważne reakcje na wlew stwierdzono u 4% (8/219) pacjentów z grupy poddanej ponownemu leczeniu oraz u < 1% (1/222) pacjentów z grupy poddanej leczeniu podtrzymującemu. Większość poważnych reakcji na wlew miała miejsce podczas drugiego wlewu w 2. tygodniu. Odstęp pomiędzy ostatnią dawką podtrzymującą a pierwszą dawką reindukcyjną wynosił od 35 do 231 dni. Objawy obejmowały między innymi duszność, pokrzywkę, obrzęk twarzy i niedociśnienie. We wszystkich przypadkach leczenie infliksymabem przerwano i (lub) zastosowano inne leczenie, uzyskując całkowite ustąpienie objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Nadwrażliwość typu późnego

W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one, gdy przerwa w stosowaniu infliksymabu była krótsza niż 1 rok. W badaniach dotyczących łuszczycy reakcje nadwrażliwości typu późnego występowały we wczesnym okresie leczenia. Objawy podmiotowe i przedmiotowe obejmowały bóle mięśni i (lub) bóle stawów, z gorączką i (lub) wysypką. U niektórych pacjentów występował świąd, obrzęk twarzy, dłoni lub warg, utrudnione połykanie, pokrzywka, bóle gardła i bóle głowy.

Brak wystarczających danych dotyczących częstości występowania reakcji nadwrażliwości typu późnego po przerwie w stosowaniu infliksymabu dłuższej niż 1 rok. Jednakże ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami infliksymabu (patrz punkt 4.4).

W trwającym rok badaniu klinicznym z powtarzanymi infuzjami u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (badanie ACCENT I) częstość występowania objawów przypominających chorobę posurowiczą wynosiła 2,4%.

Immunogenność

U pacjentów, u których powstały przeciwciała przeciwko infliksymabowi, było większe prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji związanych z infuzją niż u tych, którzy nie mieli przeciwciał (około 2-3 razy). Równoczesne zastosowanie leczenia immunosupresyjnego wydaje się zmniejszać częstość reakcji związanych z infuzją.

W badaniach klinicznych po podaniu jednorazowym i wielokrotnym infliksymabu w dawkach od 1 do 20 mg/kg mc., wykryto przeciwciała przeciwko infliksymabowi u 14% pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu i u 24% pacjentów niepoddanych leczeniu immunosupresyjnemu. Wśród pacjentów z RZS, którzy otrzymali zalecony schemat powtarzanego leczenia metotreksatem, przeciwciała przeciwko infliksymabowi wystąpiły u 8% leczonych. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. sam lub w skojarzeniu z metotreksatem, obecność przeciwciał stwierdzono u 15% pacjentów (przeciwciała były obecne u 4% pacjentów otrzymujących metotreksat i u 26% pacjentów, którzy nie stosowali metotreksatu przed rozpoczęciem leczenia). U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące, przeciwciała przeciwko infliksymabowi wystąpiły u 3,3% pacjentów

przyjmujących leki immunosupresyjne oraz u 13,3% pacjentów, którzy ich nie przyjmowali. Częstość występowania przeciwciał była 2-3 razy większa niż u pacjentów leczonych epizodycznie. Z powodu ograniczeń metody, negatywny wynik nie wykluczał obecności przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi. U pacjentów, u których oznaczono wysokie miano przeciwciał przeciwko infliksymabowi, odnotowano zmniejszenie skuteczności leku. U pacjentów z łuszczycą, u których stosowano infliksymab w leczeniu podtrzymującym bez równoczesnego podawania immunomodulatorów, przeciwciała wobec infliksymabu powstały u około 28% pacjentów (patrz punkt 4.4: „Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość”).

Zakażenia

U pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń prowadziły do zgonu; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności > 5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych 36% pacjentów leczonych infliksymabem było leczonych z powodu zakażeń w porównaniu do 25% pacjentów, którym podawano placebo.

W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów częstość występowania ciężkich zakażeń, w tym zapalenia płuc, była większa u pacjentów leczonych infliksymabem w skojarzeniu z metotreksatem niż u pacjentów leczonych samym metotreksatem, szczególnie po podaniu dawek 6 mg/kg mc. lub większych (patrz punkt 4.4).

W spontanicznych raportach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zakażenia są najczęściej występującym ciężkim działaniem niepożądanymi. Niektóre z tych przypadków prowadziły do zgonu. Prawie 50% opisanych zgonów związanych było z wystąpieniem zakażenia. Informowano o wystąpieniu śmiertelnych przypadków gruźlicy, w tym gruźlicy prosówkowej i gruźlicy o pozapłucnej lokalizacji (patrz punkt 4.4).

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W badaniach klinicznych infliksymabu, w których leczono 5 780 pacjentów, obejmujących 5 494 pacjento-lat, stwierdzono 5 przypadków chłoniaków i 26 przypadków nowotworów złośliwych, które nie były chłoniakami, w porównaniu z brakiem chłoniaków i 1 przypadkiem nowotworu złośliwego, który nie był chłoniakiem, u 1 600 pacjentów w grupie placebo, obejmującej 941 pacjento-lat.

W trwającej do 5 lat długotrwałej obserwacji bezpieczeństwa stosowania u pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych infliksymabu i obejmującej 6 234 pacjento-lat (3 210 pacjentów) stwierdzono 5 przypadków chłoniaków i 38 przypadków nowotworów złośliwych niebędących chłoniakami.

Informowano o przypadkach nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek (patrz punkt 4.4).

W eksploracyjnym badaniu klinicznym obejmującym pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką POChP, którzy palili papierosy w czasie badania lub w przeszłości, 157 dorosłych pacjentów leczono infliksymabem w dawkach podobnych do stosowanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i choroby Leśniowskiego-Crohna. U dziewięciu z nich ujawniły się nowotwory, w tym 1 przypadek chłoniaka. Mediana czasu obserwacji wynosiła 0,8 roku (częstość 5,7% [95% CI 2,65%-10,6%]). Stwierdzono jeden przypadek nowotworu wśród 77 pacjentów grupy kontrolnej (mediana czasu obserwacji wynosiła 0,8 roku (częstość 1,3% [95% CI 0,03%-7,0%])). Większość nowotworów rozwinęła się w obrębie płuc lub głowy i szyi.

Populacyjne, retrospektywne badanie kohortowe wykazało zwiększoną częstość występowania raka szyjki macicy u kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentek nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi lub populacji ogólnej, w tym kobiet w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4).

Ponadto, w okresie po dopuszczeniu do obrotu stwierdzono, przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych infliksymabem. Zdecydowana większość tych przypadków dotyczyła pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Większość z nich dotyczyła młodzieży oraz młodych dorosłych mężczyzn (patrz punkt 4.4).

Niewydolność serca

W II fazie badań oceniających wpływ infliksymabu na wystąpienie CHF, obserwowano w grupie pacjentów leczonych infliksymabem większą śmiertelność z powodu nasilającej się niewydolności serca, szczególnie wśród pacjentów otrzymujących dawki większe niż 10 mg/kg mc. (tj. podwójna maksymalna zatwierdzona dawka). W tym badaniu 150 pacjentom z klasą III-IV NYHA CHF (pojemność wyrzutowa lewej komory $\leq 35\%$) podano 3 infuzje infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc., 10 mg/kg mc. lub placebo przez okres 6 tygodni. Do 38 tygodnia zmarło 9 ze 101 pacjentów leczonych infliksymabem (2 otrzymujących dawkę 5 mg/kg mc. i 7 otrzymujących dawkę 10 mg/kg mc.) w porównaniu do jednego zgonu, który nastąpił wśród 49 pacjentów z grupy placebo.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu stwierdzono przypadki nasilenia niewydolności serca u pacjentów przyjmujących infliksymab, u których występowały lub nie czynniki precypitujące. Istnieją również doniesienia o nowych przypadkach niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby serca w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów mieli mniej niż 50 lat.

Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących infliksymab obserwowano łagodne lub średnio nasilone zwiększenie aktywności ALAT i AspAT bez rozwoju w kierunku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Obserwowano zwiększenie aktywności ALAT ≥ 5 razy niż górna granica normy (patrz Tabela 2). Zwiększenie aktywności aminotransferaz (częściej ALAT niż AspAT) obserwowano u większej liczby pacjentów otrzymujących infliksymab niż grupy kontrolnej, zarówno w czasie stosowania infliksymabu w monoterapii, jak i w czasie stosowania w skojarzeniu z innymi związkami immunosupresyjnymi. W większości przypadków zaburzenia aktywności aminotransferaz były przemijające. Jednakże, u niewielkiej grupy pacjentów stwierdzono dłużej trwające zwiększenie aktywności. Można stwierdzić, że pacjenci, u których wystąpiło zwiększenie aktywności ALAT i AspAT, nie mieli objawów, a zaburzenia zmniejszyły się lub ustąpiły albo w czasie dalszego podawania infliksymabu albo po zaprzestaniu jego podawania lub modyfikacji leczenia skojarzonego. Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów otrzymujących infliksymab, obserwowano przypadki żółtaczki i zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Tabela 2
Stosunek ilościowy pacjentów ze zwiększoną aktywnością ALAT w badaniach klinicznych

Wskazania	Liczba pacjentów ³		Średni czas obserwacji (tygodnie) ⁴		≥ 3 x górna granica normy		≥ 5 x górna granica normy	
	placebo	infliksymab	placebo	infliksymab	placebo	infliksymab	placebo	infliksymab
Reumatoidalne zapalenie stawów ¹	375	1 087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Choroba Leśniowskiego-Crohna ²	324	1 034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%

Wskazania	Liczba pacjentów ³		Średni czas obserwacji (tygodnie) ⁴		≥ 3 x górna granica normy		≥ 5 x górna granica normy	
	placebo	infliksymab	placebo	infliksymab	placebo	infliksymab	placebo	infliksymab
Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci	Nie dotyczy	139	Nie dotyczy	53,0	Nie dotyczy	4,4%	Nie dotyczy	1,5%
Wrzodziejące zapalenie jelita	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Wrzodziejące zapalenie jelita u dzieci i młodzieży	Nie dotyczy	60	Nie dotyczy	49,4	Nie dotyczy	6,7%	Nie dotyczy	1,7%
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Łuszczyca stawowa	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Łuszczyca plackowata	281	1 175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

- 1 Pacjenci w grupie placebo otrzymywali metotreksat, natomiast pacjenci w grupie infliksymabu otrzymywali infliksymab i metotreksat.
- 2 W 2 badaniach klinicznych III fazy dotyczących choroby Leśniowskiego-Crohna, ACCENT I i ACCENT II, pacjenci w grupie placebo otrzymali dawkę początkową 5 mg/kg mc. infliksymabu na początku badania oraz placebo w fazie podtrzymującej. Pacjenci, którzy byli przydzieleni do grupy podtrzymującej placebo a następnie do infliksymabu, są uwzględnieni w grupie infliksymabu w analizie AIAT. W badaniu klinicznym fazy IIIb dotyczącym choroby Leśniowskiego-Crohna, SONIC, oprócz infuzji z placebo infliksymabu pacjenci z grupy placebo przyjmowali również AZA 2,5 mg/kg mc./dobę jako czynną kontrolę.
- 3 Liczba pacjentów, u których badano AIAT.
- 4 Średni czas obserwacji na podstawie leczonych pacjentów.

Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA)/Przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA (dsDNA)

W wyniku obserwacji pacjentów w badaniach klinicznych u około połowy pacjentów leczonych infliksymabem, u których na początku leczenia nie wykryto ANA, stwierdzono obecność tych przeciwciał w trakcie leczenia, w porównaniu do około jednej piątej pacjentów z grupy placebo. Przeciwciała przeciw dwuniciowemu dsDNA stwierdzono u około 17% pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z 0% pacjentów z grupy placebo. 57% pacjentów leczonych infliksymabem pozostało anty-ds DNA pozytywnych w czasie ostatniego oznaczenia. Jednakże doniesienia o występowaniu tocznia i zespołu toczniopodobnego nie zdarzają się często (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Pacjenci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów

Infliksymab był oceniany w badaniu klinicznym obejmującym 120 pacjentów (zakres wieku 4-17 lat) z czynną postacią młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów mimo stosowania metotreksatu. Pacjenci otrzymywali 3 lub 6 mg/kg mc. infliksymabu według schematu trzech dawek (odpowiednio w tygodniu 0, 2, 6 lub w tygodniu 14, 16, 20), po którym zastosowano leczenie podtrzymujące co 8 tygodni w połączeniu z metotreksatem.

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją wystąpiły u 35% pacjentów z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących 3 mg/kg mc., w porównaniu z 17,5% pacjentów otrzymujących 6 mg/kg mc. W grupie otrzymującej infliksymab w dawce 3 mg/kg mc. u 4 z 60 pacjentów wystąpiła ciężka reakcja związana z infuzją i u 3 pacjentów zaobserwowano możliwą reakcję anafilaktyczną (z czego 2 przypadki należały do ciężkich reakcji związanych z infuzją). W grupie otrzymującej 6 mg/kg mc., u 2 spośród 57 pacjentów wystąpiła ciężka reakcja związana z infuzją, z czego u jednego mogła mieć charakter reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

Przeciwciała przeciwko infliksymabowi wystąpiły u 38% pacjentów otrzymujących 3 mg/kg mc. w porównaniu z 12% pacjentów otrzymujących 6 mg/kg mc. Miano przeciwciał było wyraźnie wyższe w przypadku stosowania 3 mg/kg mc. w porównaniu z 6 mg/kg mc.

Zakażenia

Zakażenia występowały u 68% (41/60) dzieci otrzymujących 3 mg/kg mc. w ciągu 52 tygodni, u 65% (37/57) dzieci otrzymujących infliksymab 6 mg/kg mc. w ciągu 38 tygodni i u 47% (28/60) dzieci otrzymujących placebo w ciągu 14 tygodni (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież chore na chorobę Leśniowskiego-Crohna

W badaniu klinicznym REACH (patrz punkt 5.1) stwierdzono częstsze występowanie niżej wymienionych działań niepożądanych u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna, niż u dorosłych: niedokrwistość (10,7%), krew w stolcu (9,7%), leukopenia (8,7%), zaczerwienienie twarzy (8,7%), zakażenie wirusowe (7,8%), neutropenia (6,8%), zakażenie bakteryjne (5,8%) i reakcja alergiczna dróg oddechowych (5,8%). Ponadto stwierdzono występowanie złamania kości (6,8%), jednak nie ustalono związku przyczynowego. Pozostałe szczególne uwagi przedstawiono poniżej.

Reakcje związane z infuzją

W badaniu REACH, u 17,5% zrandomizowanych pacjentów wykazano jedną lub więcej reakcji związanych z infuzją. Nie stwierdzono ciężkich reakcji związanych z infuzją, a u 2 uczestników badania REACH wykazano niezaliczaną do ciężkich reakcję anafilaktyczną.

Immunogenność

U 3 (2,9%) badanych dzieci stwierdzono przeciwciała przeciw infliksymabowi.

Zakażenia

W badaniu klinicznym REACH zakażenia stwierdzono u 56,3% randomizowanych uczestników badania leczonych infliksymabem. Zakażenia stwierdzano częściej u pacjentów otrzymujących infuzje w odstępie 8 tygodni, niż u pacjentów otrzymujących infuzje w odstępie 12 tygodni (odpowiednio 73,6% i 38,0%), natomiast ciężkie zakażenia stwierdzono u 3 pacjentów w grupie z odstępami 8-tygodniowymi oraz u 4 pacjentów w grupie z odstępami 12-tygodniowymi w leczeniu podtrzymującym. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami było zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie gardła, a najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem był ropień. Zgłoszono 3 przypadki zapalenia płuc (w tym 1 ciężki) i 2 przypadki pólpaśca (obydwa nie były ciężkie).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży (C0168T72) oraz u dorosłych (ACT 1 i ACT 2) były na ogół takie same. Najczęściej występującymi w badaniu C0168T72 działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, bóle brzucha, gorączka i bóle głowy. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, przy czym częstość występowania tego zdarzenia niepożądanego była większa w grupie otrzymującej leczenie co 12 tygodni niż w grupie otrzymującej leczenie co 8 tygodni.

Reakcje związane z infuzją dożylną

Ogółem u 8 (13,3%) spośród 60 leczonych pacjentów wystąpiła co najmniej jedna reakcja na wlew, przy czym 4 z 22 przypadków (18,2%) stwierdzono w grupie, w której leczenie podtrzymujące stosowano raz na 8 tygodni, a 3 z 23 przypadków (13,0%) stwierdzono w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące raz na 12 tygodni. Nie zgłoszono żadnych ciężkich reakcji na wlew. We wszystkich przypadkach reakcja na wlew miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Immunogenność

Do 54. tygodnia przeciwciała skierowane przeciwko infliksymabowi wykryto u 4 pacjentów (7,7%).

Zakażenia

W badaniu C0168T72 zakażenia zgłoszono u 31 (51,7%) spośród 60 leczonych pacjentów, a 22 uczestników (36,7%) wymagało zastosowania leków przeciwbakteryjnych podawanych drogą doustną lub pozajelitową. Odsetek pacjentów uczestniczących w badaniu C0168T72, u których stwierdzono zakażenie, był zbliżony do odsetka odnotowanego w badaniu dotyczącym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (REACH), ale wyższy niż odsetek wykryty w badaniach dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych (ACT 1 i ACT 2). Całkowita częstość występowania zakażeń w badaniu C0168T72 wyniosła 13/22 (59%) w grupie, w której leczenie podtrzymujące stosowano raz na 8 tygodni, i 14/23 (60,9%) w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące raz na 12 tygodni. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami w obrębie układu oddechowego były zakażenia górnych dróg oddechowych (7/60 [12%]) oraz zapalenie gardła (5/60 [8%]). Przypadki ciężkich zakażeń zgłoszono u 12% (7/60) wszystkich leczonych pacjentów.

W tym badaniu więcej pacjentów liczyła grupa dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat niż grupa dzieci w wieku od 6 do 11 lat (45/60 [75,0%]) w porównaniu z 15/60 [25,0%]). Chociaż liczba pacjentów w każdej podgrupie jest zbyt mała, aby można było wyciągnąć jakiekolwiek rozstrzygające wnioski dotyczące wpływu wieku na zdarzenia związane z bezpieczeństwem leczenia, w młodszej grupie wiekowej odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane i którzy zrezygnowali z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, był większy niż w starszej grupie wiekowej. Choć odsetek pacjentów z zakażeniami był również wysoki w młodszej grupie wiekowej, jeśli chodzi o ciężkie zakażenia, wskaźnik zachorowań był podobny w obu wyodrębnionych grupach wiekowych. Ogółem odsetek przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych i reakcji na wlew był zbliżony w grupie dzieci w wieku od 6 do 11 lat i w wieku od 12 do 17 lat.

Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu

Po wprowadzeniu do obrotu, w grupie ciężkich działań niepożądanych związanych z infliksymabem w populacji dziecięcej zgłaszano spontanicznie między innymi: chłoniaki T-komórkowe wątroby i śledziony, przejściowe zaburzenia dotyczące enzymów wątrobowych, zespoły toczniopodobne i obecność autoprzeciwciał (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Inne populacje szczególne

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych infliksymabem w skojarzeniu z metotreksatem (11,3%), niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat (4,6%). W przypadku pacjentów leczonych samym metotreksatem częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 5,2% u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, zaś 2,7% wśród pacjentów w wieku poniżej 65 lat (patrz 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie stwierdzono przypadków przedawkowania produktu leczniczego. Podanie pojedynczych dawek do 20 mg/kg mc. nie powodowało objawów toksyczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α), kod ATC: L04AB02

Remsima jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizm działania

Inflixymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (ang. tumour necrosis factor, TNF α) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).

Działanie farmakodynamiczne

Inflixymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF α w różnorodnych testach biologicznych *in vitro*. Inflixymab zapobiega chorobie u transgenicznych myszy, u których rozwija się zapalenie wielostawowe jako wynik konstytucyjnej ekspresji ludzkiego TNF α . Kiedy podano go po wystąpieniu objawów choroby, umożliwiał gojenie uszkodzonych stawów. *In vivo*, inflixymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF α , co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF α .

Zwiększone stężenie TNF α oznaczane w stawach pacjentów chorych na RZS korelowało z większą aktywnością choroby. W RZS leczenie inflixymabem zmniejszało naciek komórek zapalnych do objętych stanem zapalnym stawów, jak również ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek. Po leczeniu inflixymabem występowało u pacjentów zmniejszenie stężenia interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP) w surowicy, oraz zwiększenie stężenia hemoglobiny u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z wyjściowo obniżonym stężeniem hemoglobiny, w porównaniu do wyników wyjściowych. Ponadto po stymulacji mitogennej *in vitro* nie wykazywano znacznego zmniejszenia liczby limfocytów we krwi obwodowej ani reakcji rozrostowej w porównaniu z komórkami nieleczonych pacjentów. U pacjentów z łuszczycą leczenie inflixymabem spowodowało zmniejszenie zapalenia naskórka i normalizację różnicowania keratynocytów w blaszkach łuszczycowych. W łuszczycowym zapaleniu stawów krótkotrwałe leczenie inflixymabem zmniejsza liczbę komórek T i naczyń krwionośnych w błonie maziowej i skórnych zmianach łuszczycowych.

Histologiczna ocena wycinków okrężnicy, pobieranych przed i 4 tygodnie po podaniu inflixymabu, wykazała znaczne zmniejszenie oznaczalnego TNF α . Leczenie inflixymabem pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna związane było także ze znacznym zmniejszeniem zwykle podwyższonego stężenia wskaźnika stanu zapalnego - białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy. Całkowita liczba białych krwinek, we krwi obwodowej pacjentów leczonych inflixymabem, ulegała tylko nieznacznym zmianom, chociaż zmiany w liczbie limfocytów, monocytów i krwinek białych obojętnochołnych odzwierciedlały przesunięcia w kierunku normy. Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (ang. PBMC — peripheral blood mononuclear cells, PBMC) pacjentów leczonych

infliksymabem wykazywały niezmniejszoną odpowiedź proliferacyjną na bodźce, w porównaniu z komórkami pacjentów nieleczonych. W wyniku leczenia infliksymabem nie obserwowano żadnych istotnych zmian w produkcji cytokin przez stymulowane PBMC. Analiza komórek jednojądrzastych blaszki właściwej, otrzymanych w wyniku biopsji błony śluzowej jelita wykazała, że leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie liczby komórek zdolnych do wydzielania TNF_{α} i interferonu γ . Dodatkowe badania histologiczne udowodniły, że leczenie infliksymabem zmniejsza napływ komórek zapalnych do obszarów jelit dotkniętych chorobą oraz obecność wskaźników stanu zapalnego w tych miejscach. Ocena endoskopowa błony śluzowej jelita wykazała cechy gojenia błony śluzowej u pacjentów leczonych infliksymabem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych

Skuteczność infliksymabu oceniano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych podstawowych badaniach klinicznych: ATTRACT i ASPIRE. W obu badaniach zezwolono na jednoczesne stosowanie stałych dawek kwasu foliowego, doustnych kortykosteroidów (≤ 10 mg/dobę) i (lub) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Głównym punktem oceny było zmniejszenie objawów choroby według kryteriów American College of Rheumatology (ACR) (ACR20 dla badania ATTRACT, punkt ACR-N dla badania ASPIRE), zapobieganie zniszczeniu stawów i poprawa sprawności fizycznej. Zmniejszenie objawów choroby określano jako co najmniej 20% poprawę (ACR20), biorąc pod uwagę liczbę tkliwych i obrzękniętych stawów oraz 3 z 5 następujących kryteriów: (1) ogólna ocena według lekarza, (2) ogólna ocena według pacjenta, (3) ocena sprawności fizycznej, (4) wizualna analogowa skala bólu i (5) szybkość opadania krwinek czerwonych lub stężenie białka C-reaktywnego. ACR-N stosuje te same kryteria co ACR20. Obliczany jest przez określenie najmniejszego procentu poprawy w liczbie obrzękniętych i tkliwych stawów oraz mediany pozostałych 5 kryteriów ocenianych w ACR. Zniszczenie stawów (nadżerki i zwężenie szpar stawowych) rąk i stóp oceniano w odniesieniu do stanu wyjściowego w/g skali Sharpa w modyfikacji van der Hejde (0-440). Kwestionariusz Oceny Zdrowia (ang. The Health Assessment Questionnaire-HAQ; skala 0-3) był zastosowany do oceny zmian sprawności fizycznej pacjenta w odniesieniu do stanu wyjściowego.

Podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie kliniczne ATTRACT oceniało odpowiedź w 30, 54. i 102. tygodniu u 428 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów czynnym mimo leczenia metotreksatem. Około 50% pacjentów zaliczono do III stopnia w klasyfikacji wydolności czynnościowej. Pacjenci otrzymywali placebo lub infliksymab w dawce 3 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. w 0., 2. i 6. tygodniu, a następnie co 4 lub 8 tygodni. Przez 6 miesięcy przed włączeniem do badania wszyscy pacjenci przyjmowali stałe dawki metotreksatu (mediana 15 mg/tydzień) i dawki te pozostały niezmienione w czasie badania.

Wynik po 54 tygodniach leczenia (ACR20, ocena wg skali Sharpa w modyfikacji van der Heijde i HAQ) przedstawiono w Tabeli 3. Większy stopień poprawy klinicznej (ACR50 i ACR70) obserwowano we wszystkich grupach leczonych infliksymabem, w porównaniu do grupy leczonej tylko metotreksatem.

Po 54 tygodniach leczenia we wszystkich grupach pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano zmniejszenie stopnia zniszczenia stawów (nadżerki i zwężenie szpar stawowych) (Tabela 3).

Wynik obserwowany po 54 tygodniach leczenia utrzymywał się do 102 tygodni. Z powodu liczby pacjentów wyłączonych z obserwacji nie można określić wielkości różnicy działania między grupą leczoną infliksymabem lub tylko metotreksatem.

Tabela 3
Wpływ na ACR20, zniszczenie stawów i sprawność fizyczną po 54 tygodniach leczenia,
ATTRACT

	kontrola ^a	Inflixymab ^b				wszyscy leczeni
		3 mg/kg mc. co 8 tyg.	3 mg/kg mc. co 4 tyg.	10 mg/kg mc. co 8 tyg.	10 mg/kg mc. co 4 tyg.	
Liczba pacjentów z odpowiedzią ACR20/	15/88	36/86	41/86	51/87	48/81	176/340
Pacjenci oceniani (%) ^c	(17%)	(42%)	(48%)	(59%)	(59%)	(52%)
Całkowity wskaźnik ^d (skala Sharp zmodyfikowana przez van der Heijde)						
Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem (średnia ± SD ^e)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Mediana ^c (zakres)	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)
Pacjenci bez objawów pogorszenia/	13/64	34/71	35/71	37/77	44/66	150/285
pacjenci oceniani (%) ^c	(20%)	(48%)	(49%)	(48%)	(67%)	(53%)
Zmiana w HAQ w stosunku do stanu przed leczeniem w czasie ^e (oceniani pacjenci)	87	86	85	87	81	339
Średnia ± SD ^e	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

a grupa kontrolna = wszyscy pacjenci mieli czynne RZS mimo leczenia stałymi dawkami metotreksatu przez okres

6 miesięcy przed włączeniem. Dawki metotreksatu pozostały niezmienione przez całe badanie. W czasie badania

dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek doustnych kortykosteroidów (≤ 10 mg/dobę) i (lub) NLPZ.

Podawano również uzupełniająco kwas foliowy.

b dawki inflixymabu podawano w skojarzeniu z metotreksatem i kwasem foliowym, z kortykosteroidami i (lub) NLPZ.

c $p < 0,001$, dla każdej grupy leczonej inflixymabem wobec grupy kontrolnej.

d większe wartości wskazują większe zniszczenie stawów.

e HAQ = Kwestionariusz Oceny Zdrowia; większe wartości wskazują mniejszy stopień kalectwa.

W badaniu klinicznym ASPIRE oceniono odpowiedź w 54 tygodniu u 1 004 pacjentów nieleczonych wcześniej metotreksatem we wczesnej fazie (≤ 3 lata trwania choroby, mediana 0,6 roku) aktywnego RZS (mediana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów wynosiła odpowiednio 19 i 31). Wszyscy pacjenci otrzymywali metotreksat (do 8 tygodnia osiągnięto dawkę 20 mg/tydzień) i placebo lub inflixymab w dawce 3 mg/kg mc. lub 6 mg/kg mc. w 0., 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni. Wyniki uzyskane w 54. tygodniu przedstawiono w Tabeli 4.

Obliczając liczbę pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź ACR20, 50 i 70 po 54 tygodniach leczenia obu dawkami inflixymabu + metotreksat, stwierdzono statystycznie istotną, większą poprawę, określaną na podstawie objawów choroby, w porównaniu do grupy otrzymującej sam metotreksat.

W badaniu ASPIRE ponad 90% pacjentów miało wykonane co najmniej dwa badania rentgenowskie. W grupie otrzymującej infliksymab + metotreksat w porównaniu do grupy otrzymującej sam metotreksat obserwowano zmniejszenie wskaźnika progresji zmian strukturalnych w 30. i 54. tygodniu.

Tabela 4
Wpływ na ACRn, zniszczenie stawów i sprawność fizyczną po 54 tygodniach leczenia, ASPIRE

	Placebo + MTX	infliksymab + metotreksat		
		3 mg/kg mc.	6 mg/kg mc.	Obie grupy
Liczba pacjentów	282	359	363	722
Procent polepszenia ACR				
Średnia $\pm$ SD ^a	24,8 $\pm$ 59,7	37,3 $\pm$ 52,8	42,0 $\pm$ 47,3	39,6 $\pm$ 50,1
Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem w całkowitym wskaźniku Sharp zmodyfikowanym przez van der Heijde ^b				
Średnia $\pm$ SD ^a	3,70 $\pm$ 9,61	0,42 $\pm$ 5,82	0,51 $\pm$ 5,55	0,46 $\pm$ 5,68
Mediana	0,43	0,00	0,00	0,00
Zmiana w HAQ w stosunku do stanu przed leczeniem uśredniona w czasie pomiędzy 30 i 54 tygodniem				
Średnia $\pm$ SD ^d	0,68 $\pm$ 0,63	0,80 $\pm$ 0,65	0,88 $\pm$ 0,65	0,84 $\pm$ 0,65

a p < 0,001, dla każdej grupy leczonej infliksymabem wobec grupy kontrolnej.

b większe wartości wskazują większe zniszczenie stawów.

c HAQ = Kwestionariusz Oceny Zdrowia; większe wartości wskazują mniejszy stopień kalectwa.

d p = 0,030 i < 0,001 odpowiednio dla grup leczonych 3 mg/kg mc. i 6 mg/kg mc. wobec grupy placebo + metotreksat.

Dane potwierdzające dostosowywanie dawki w reumatoidalnym zapaleniu stawów pochodzą z badań: ATTRACT, ASPIRE i START. START było to randomizowane, wielośrodkowe badanie bezpieczeństwa grup równoległych w trzech ramionach z podwójnie ślełą próbą. W jednym z ramion badania (grupa 2., n=329) u pacjentów, u których nie występowała właściwa odpowiedź, zezwalano na zwiększanie dawki o 1,5 mg/kg mc. z 3 do 9 mg/kg mc. Większość (67%) tych pacjentów nie wymagała zwiększania dawki. Odpowiedź kliniczną osiągnięto u 80% pacjentów, którzy wymagali zwiększenia dawki, i większość z nich (64%) wymagała tylko jednego zwiększenia dawki o 1,5 mg/kg mc.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych

Leczenie indukujące w umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna

Skuteczność jednorazowego podania oceniano u 108 pacjentów z czynną postacią choroby Crohna (indeks aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Crohn's Disease Activity Index, CDAI) $\geq 220 \leq 400$), w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu zależności efektu od dawki. 27 spośród ww. 108 pacjentów otrzymywało zalecaną dawkę 5 mg/kg mc. U wszystkich pacjentów wcześniejsze, konwencjonalne leczenie nie przyniosło odpowiedniego efektu. Dozwolone było równoczesne stosowanie ustalonych dawek środków konwencjonalnych. 92% pacjentów nadal otrzymywało takie leczenie.

Głównym punktem końcowym badania był współczynnik pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna, określona jako zmniejszenie CDAI po 4 tygodniach o ≥ 70 punktów w stosunku do wartości wyjściowej, u których nie zwiększono dawkowania środków leczniczych lub liczby zabiegów chirurgicznych spowodowanych chorobą Leśniowskiego-Crohna. Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna po 4 tygodniach, byli obserwowani do 12. tygodnia. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały współczynnik pacjentów z kliniczną remisją w 4. tygodniu (CDAI < 150) oraz odpowiedzią kliniczną w pozostałym czasie.

W czwartym tygodniu od podania pojedynczej dawki, odpowiedź kliniczną osiągnięto u 22/27 (81%) pacjentów otrzymujących infliksymab w dawce 5 mg/kg mc., w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, w której odpowiedź uzyskano u 4/25 (16%) pacjentów ($p < 0,001$). Podobnie w 4. tygodniu, kliniczną remisję uzyskano u 13/27 (48%) pacjentów leczonych infliksymabem ($\text{CDAI} < 150$), podczas gdy w grupie placebo współczynnik ten wyniósł 1/25 (4%). Odpowiedź obserwowano po 2 tygodniach, z maksymalnym nasileniem po 4 tygodniach. W czasie ostatniej oceny, w 12. tygodniu, 13/27 (48%) pacjentów leczonych infliksymabem nadal odpowiadało na leczenie.

Leczenie podtrzymujące w umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych

Skuteczność wielokrotnych infuzji infliksymabu badano w rocznym badaniu (ACCENT I). Całkowita liczba 573 pacjentów z umiarkowaną do ciężko nasiloną aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna ($\text{CDAI} \geq 220 \leq 400$) otrzymała pojedynczą infuzję 5 mg/kg mc. w 0. tygodniu badania. Grupa 178 z 580 włączonych pacjentów (30,7%) była zdefiniowana jako grupa pacjentów z ciężką postacią choroby ($\text{CDAI} > 300$ z współistniejącym leczeniem kortykosteroidami i (lub) lekami immunosupresyjnymi), co odpowiadało populacji zdefiniowanej zgodnie ze wskazaniem (patrz punkt 4.1). W 2. tygodniu, u wszystkich pacjentów przeprowadzono ocenę odpowiedzi klinicznej, a następnie pacjentów zrandomizowano do jednej z 3 grup: grupy placebo, grupy otrzymującej 5 mg/kg mc. i grupy otrzymującej 10 mg/kg mc. Pacjenci z wszystkich 3 grup otrzymywali kolejne infuzje w 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni.

Z grupy 573 zrandomizowanych pacjentów, u 335 (58%) pacjentów uzyskano odpowiedź kliniczną przed końcem 2. tygodnia. Ci pacjenci zostali sklasyfikowani jako pacjenci odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu oraz zostali objęci wstępną analizą (patrz Tabela 5). Spośród pacjentów sklasyfikowanych jako nieodpowiadający na leczenie w 2. tygodniu, u 32% (26/81) pacjentów z grupy placebo oraz 42% (68/163) z grupy otrzymującej infliksymab uzyskano odpowiedź kliniczną przed końcem 6. tygodnia. Po tym okresie pomiędzy poszczególnymi grupami nie wykazano żadnych różnic w liczbie pacjentów, u których uzyskano późną odpowiedź.

Dwoma głównymi punktami końcowymi badania były: współczynnik pacjentów, u których uzyskano remisję kliniczną ($\text{CDAI} < 150$) w 30. tygodniu, oraz czas mierzony do chwili utraty odpowiedzi u pacjentów obserwowanych przez 54. tygodni. Zmniejszanie dawek kortykosteroidów było dozwolone po zakończeniu 6. tygodnia.

Tabela 5
Wpływ na współczynnik odpowiedzi i remisji, dane z badania klinicznego ACCENT I (pacjenci odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu)

	ACCENT I (pacjenci odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu)		
	% pacjentów		
	Grupa placebo (n=110)	Grupa otrzymująca infliksymab 5 mg/kg mc. (n=113) (wartość p)	Grupa otrzymująca infliksymab 10 mg/kg mc. (n=112) (wartość p)
Mediana czasu do utraty odpowiedzi na leczenie przez 54 tygodni	19 tygodni	38 tygodni (0,002)	> 54 tygodni ($< 0,001$)
Tydzień 30.			
Odpowiedź kliniczna ^a	27,3	51,3 ($< 0,001$)	59,1 ($< 0,001$)
Remisja kliniczna	20,9	38,9 (0,003)	45,5 ($< 0,001$)
Remisja wolna od steroidów	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)

ACCENT I (pacjenci odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu) % pacjentów			
	Grupa placebo (n=110)	Grupa otrzymująca infliksymab 5 mg/kg mc. (n=113) (wartość p)	Grupa otrzymująca infliksymab 10 mg/kg mc. (n=112) (wartość p)
Tydzień 54.			
Odpowiedź kliniczna ^a	15,5	38,1 ($< 0,001$)	47,7 ($< 0,001$)
Remisja kliniczna	13,6	28,3 (0,007)	38,4 ($< 0,001$)
Remisja wolna od steroidów w dawce podtrzymującej ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a Redukcja wskaźnika CDAI $\geq 25\%$ i ≥ 70 punktów.

b Wskaźnik CDAI < 150 w tygodniu 30. i 54. oraz brak leczenia kortykosteroidami w ciągu 3 miesięcy poprzedzających tydzień 54 w przypadku pacjentów, którzy wyjściowo przyjmowali kortykosteroidy.

Począwszy od 14 tygodnia, pacjentom, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, ale u których następnie nie obserwowano dalszej korzyści klinicznej, zezwolono na zmianę dawki infliksymabu na dawkę o 5 mg/kg mc. większą od dawki stosowanej w grupie, do której zostali wyjściowo randomizowani. U osiemdziesięciu dziewięciu procent (50/56) pacjentów, u których odpowiedź na leczenie zaniknęła w czasie stosowania dawki 5 mg/kg mc., ponowną odpowiedź uzyskano po 14 tygodniach leczenia infliksymabem w dawce 10 mg/kg mc.

Poprawę wskaźników jakości życia, redukcję liczby hospitalizacji związanych z chorobą oraz dawki stosowanych kortykosteroidów obserwowano w grupie pacjentów otrzymujących infliksymab w porównaniu z grupą placebo w tygodniu 30. i 54.

Infliksymab podawany z AZA lub bez niego oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym aktywnym lekiem (SONIC) z udziałem 508 dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna (CDAI $\geq 220 \leq 450$), którzy nie przyjmowali wcześniej leków biologicznych ani immunosupresyjnych i u których mediana czasu trwania choroby wynosiła 2,3 roku. Początkowo 27,4% pacjentów przyjmowało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, 14,2% pacjentów przyjmowało budesonid, a 54,3% pacjentów przyjmowało 5-ASA. Pacjentów zrandomizowano do grup przyjmujących AZA w monoterapii, infliksymab w monoterapii lub kombinację infliksymab + AZA. Infliksymab podawano w dawce 5 mg/kg mc. w tygodniu 0., 2. i 6., a następnie co 8 tygodni. AZA podawano w dawce 2,5 mg/kg mc. na dobę.

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była remisja kliniczna bez kortykosteroidów w 26. tygodniu, definiowana jako pacjenci w remisji klinicznej (CDAI < 150), którzy przez przynajmniej 3 tygodnie nie przyjmowali doustnych kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (prednizon lub lek równoważny) lub budesonidu w dawce > 6 mg/dobę. Wyniki przedstawiono w Tabeli 6. Odsetek pacjentów, u których w 26 tygodniu wystąpiło gojenie śluzówkowe, był znacznie wyższy w grupie przyjmującej terapię skojarzoną infliksymab + AZA (43,9%, $p < 0,001$) oraz w grupach przyjmujących infliksymab w monoterapii (30,1%, $p=0,023$) w porównaniu do grupy przyjmujących AZA w monoterapii (16,5%).

Tabela 6
Odsetek pacjentów osiągających remisję kliniczną bez kortykosteroidów
w 26. tygodniu, SONIC

	AZA Monoterapia	Infliksymab Monoterapia	Infliksymab + AZA Terapia skojarzona
26. tydzień			
Wszyscy zrandomizowani pacjenci	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) (p=0,006)*	56,8% (96/169) (p<0,001)*

* wartości p reprezentują każdą grupę przyjmującą infliksymab względem AZA w monoterapii.

Podobne tendencje w osiąganiu remisji klinicznej bez kortykosteroidów obserwowano w 50. tygodniu. Ponadto u pacjentów przyjmujących infliksymab zaobserwowano poprawę jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza IBDQ.

Leczenie indukujące w czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami

Skuteczność oceniano również w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, u 94 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami, obecnymi przez co najmniej 3 miesiące. W grupie tej 31 pacjentów było leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg mc. Około 93% tych pacjentów otrzymywało uprzednio antybiotyki lub środki immunosupresyjne.

Dozwolone było równoczesne podawanie ustalonych dawek leków konwencjonalnych i 83% pacjentów kontynuowało leczenie stosując co najmniej jeden z tych schematów leczenia. Pacjenci otrzymywali 3 dawki infliksymabu, albo placebo, w 0., 2. i 6. tygodniu. Pacjentów obserwowano przez 26 tygodni. Głównym punktem końcowym badania była liczba pacjentów, u których odnotowano odpowiedź kliniczną, określoną jako zmniejszenie liczby przetok sączących pod łagodnym uciskiem, w czasie dwóch kolejnych wizyt (w odstępie 4 tygodni), o nie mniej niż 50% w stosunku do wartości wyjściowych, bez zwiększania dawkowania innych środków leczniczych stosowanych w chorobie Leśniowskiego-Crohna lub konieczności zabiegu chirurgicznego spowodowanego tą chorobą.

Odpowiedź kliniczną odnotowano u sześćdziesięciu ośmiu procent (21/31) pacjentów leczonych infliksymabem otrzymujących dawkę 5 mg/kg mc., w porównaniu z 26% (8/31) pacjentów, którym podawano placebo (p=0,002). Mediana czasu pojawienia się odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej infliksymabem wynosiła 2 tygodnie. Mediana czasu utrzymywania się poprawy wynosiła 12 tygodni. Dodatkowo, zamknięcie wszystkich przetok nastąpiło u 55% pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z 13% pacjentów, którym podawano placebo (p=0,001).

Leczenie podtrzymujące w czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami

Skuteczność powtarzanych infuzji infliksymabu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami badano w rocznym badaniu (ACCENT II). Każdy z 306 pacjentów otrzymał 3 dawki infliksymabu w ilości 5 mg/kg mc. w 0., 2. i 6. tygodniu. Na początku 87% pacjentów miało przetoki okołodbytnicze, 14% brzuszne i 9% odbytniczo-pochwowe. Mediana CDAI wynosiła 180. W 14. tygodniu, w grupie 282 pacjentów przeprowadzono ocenę odpowiedzi klinicznej, a następnie wszyscy pacjenci zostali zrandomizowani do grupy placebo albo grupy otrzymującej infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni przez 46 tygodni.

U pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu (195/282), przeprowadzono ocenę punktu końcowego, który stanowił czas mierzony od randomizacji do utraty odpowiedzi (Tabela 7). Zmniejszanie dawek kortykosteroidów było dozwolone po zakończeniu 6. tygodnia.

Tabela 7
Wpływ na współczynnik odpowiedzi, dane z badania klinicznego ACCENT II (pacjenci odpowiadający na leczenie w 14. tygodniu)

	ACCENT II (pacjenci odpowiadający na leczenie w 14. tygodniu)		
	Grupa placebo (n=99)	Grupa otrzymująca infliksymab (5 mg/kg mc.) (n=96)	Wartość p
Mediana czasu do utraty odpowiedzi na leczenie przez 54 tygodni	14 tygodni	> 40 tygodni	< 0,001
Tydzień 54.			
Odpowiedź – wpływ na przetoki (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Całkowita odpowiedź – wpływ na przetoki (%) ^b	19,4	36,3	0,009

a $\geq 50\%$ redukcja liczby drożnych przetok od dnia rozpoczęcia badania klinicznego w czasie ≥ 4 tygodni.

b Brak drożnych przetok.

Począwszy od 22. tygodnia, pacjentom, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, ale następnie odpowiedź zanikła, umożliwiono ponowne rozpoczęcie aktywnego leczenia infliksymabem podawanym raz na 8 tygodni w dawce o 5 mg/kg mc. większej od dawki stosowanej w grupie, do której pacjenci zostali wyjściowo randomizowani. W grupie pacjentów otrzymującej infliksymab w dawce 5 mg/kg mc., u których po 22. tygodniu z powodu utraty odpowiedzi na leczenie przetok zwiększono dawkę, u 57% (12/21) uzyskano odpowiedź na leczenie infliksymabem w dawce 10 mg/kg mc. co 8 tygodni.

Nie było istotnej różnicy pomiędzy grupą placebo i grupą otrzymującą infliksymab w liczbie pacjentów z trwale zamkniętymi wszystkimi przetokami przez 54 tygodnie, obecności objawów takich jak ból odbytu, ropień i zakażenie dróg moczowych lub w liczbie nowo utworzonych przetok w czasie leczenia.

Leczenie infliksymabem stosowanym w schemacie podtrzymującym raz na 8 tygodni znacząco obniżyło liczbę hospitalizacji związanych z chorobą oraz liczbę zabiegów chirurgicznych w porównaniu z grupą placebo. Dodatkowo obserwowano redukcję ilości stosowanych kortykosteroidów oraz poprawę wskaźników jakości życia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność infliksymabu oceniono w dwóch (ACT 1 i ACT 2) randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (wskaźnik Mayo od 6 do 12; ocena endoskopowa ≥ 2), którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe [doustne kortykosteroidy, aminosalicylany i (lub) immunomodulatory (6-MP lub AZA)]. Zezwolono na jednoczesne stosowanie stałej dawki podawanych doustnie aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) immunomodulatorów (6-MP lub AZA). W obu badaniach pacjentów randomizowano do grup otrzymujących placebo, 5 mg/kg mc. infliksymabu lub 10 mg/kg mc. infliksymabu w 0., 2., 6. i 14. tygodniu, a w badaniu ACT 1 dodatkowo w 30., 38. i 46. tygodniu. Na zmniejszenie dawki kortykosteroidów zezwolono po 8. tygodniu.

Tabela 8
Wpływ na odpowiedź kliniczną, remisję kliniczną i wyleczenie błony śluzowej po 8 i 30 tygodniach leczenia. Zebrane dane z ACT 1 i 2.

	Placebo	Infliksymab		Obie grupy
		5 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	
Liczba pacjentów	244	242	242	484
Procent pacjentów z odpowiedzią kliniczną i utrzymującą się odpowiedzią kliniczną				
Odpowiedź kliniczna w 8. tygodniu ^a	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Odpowiedź kliniczna w 30. tygodniu ^a	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Utrzymująca się odpowiedź (odpowiedź kliniczna w 8. i 30. tygodniu) ^a	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Procent pacjentów z remisją kliniczną i utrzymującą się remisją kliniczną				
Remisja kliniczna w 8. tygodniu ^a	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Remisja kliniczna w 30. tygodniu ^a	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Utrzymująca się remisja (remisja kliniczna w 8. i 30. tygodniu) ^a	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Procent pacjentów z wyleczoną błoną śluzową				
Wyleczenie błony śluzowej w 8. tygodniu ^a	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Wyleczenie błony śluzowej w 30. tygodniu ^a	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

a p< 0,001, dla każdej grupy leczonej infliksymabem wobec grupy kontrolnej.

Skuteczność infliksymabu do 54. tygodnia oceniono w badaniu klinicznym ACT 1.

W 54. tygodniu 44,9% pacjentów leczonych infliksymabem było w stanie odpowiedzi klinicznej w porównaniu do 19,8% pacjentów z grupy otrzymującej placebo (p< 0,001). W 54. tygodniu remisja kliniczna i wyleczenie błony śluzowej występowało u większej ilości pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (odpowiednio 34,6% vs. 16,5%; p< 0,001 i 46,1% vs. 18,2%; p< 0,001). Liczba pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią i utrzymującą się remisją w 54. tygodniu była większa w grupie leczonej infliksymabem niż w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio 37,9% vs. 14,0%; p< 0,001 i 20,2% vs. 6,6%; p< 0,001).

Większa liczba pacjentów leczonych infliksymabem mogła nie stosować kortykosteroidów w czasie remisji klinicznej w porównaniu do grupy otrzymującej placebo zarówno w 30. tygodniu (22,3% vs. 7,2%, p< 0,001, dane zbiorcze z badań ACT 1 i ACT 2) jak i w 54. tygodniu (21,0% vs. 8,9%; p=0,022, dane z badania ACT 1).

Zbiorcza analiza danych uzyskanych z badań ACT 1 i ACT 2 oraz ich rozszerzeń, prowadzona od chwili rozpoczęcia badania przez kolejne 54 tygodnie, wykazała zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz zmniejszenie liczby procedur chirurgicznych u pacjentów leczonych infliksymabem. Liczba hospitalizacji z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego była znacząco mniejsza w grupie pacjentów leczonych infliksymabem w dawce 5 i 10 mg/kg mc. w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (średnia liczba hospitalizacji na 100 pacjentów w ciągu roku wynosiła: 21 oraz 19 w porównaniu z liczbą 40 w grupie placebo, dla p=0,019 i p=0,007, odpowiednio). Liczba procedur chirurgicznych związanych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego była także mniejsza w grupie pacjentów leczonych infliksymabem w dawce 5 i 10 mg/kg mc. w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (średnia liczba procedur chirurgicznych na 100 pacjentów w ciągu roku wynosiła: 22 oraz 19 w porównaniu z liczbą 34 w grupie placebo, dla p=0,145 i p=0,022, odpowiednio).

Z badań ACT 1 i ACT 2 oraz ich rozszerzeń uzyskano zbiorcze dane dotyczące odsetka pacjentów poddanych kolektomii przeprowadzonej w czasie 54-tygodniowego okresu trwania badania po

pierwszym dożylnym podaniu badanego leku, niezależnie od dnia zabiegu. W porównaniu z grupą pacjentów otrzymującą placebo (36/244 lub 14,8%) zabieg kolektomii przeprowadzono u mniejszej liczby pacjentów leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg mc. (28/242 lub 11,6% [N.S.]) oraz w dawce 10 mg/kg mc. (18/242 lub 7,4% [p=0,011]).

Zmniejszenie liczby przypadków kolektomii było także ocenione w innym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym (C0168Y06) u pacjentów hospitalizowanych (n=45) z umiarkowaną lub ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy nie odpowiedzieli na dożylnie podane kortykosteroidy, przez co znaleźli się w grupie zwiększonego ryzyka kolektomii. Wykazano, że liczba kolektomii znacząco zmniejszyła się w ciągu 3 miesięcy badania u pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą w dawkę 5 mg/kg mc. infliksymabu w porównaniu z grupą, która otrzymała placebo (odpowiednio 29,2% w porównaniu z 66,7%, p=0,017).

W badaniach ACT 1 i ACT 2 wykazano, że infliksymab poprawiał jakość życia, co znalazło potwierdzenie w postaci statystycznie istotnego polepszenia obu specyficznych wskaźników choroby, IBDQ i w ogólnym krótkim formularzu oceniającym 36 kryteriów – SF-36.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa u dorosłych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania infliksymabu oceniono w dwóch wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach przeprowadzonych u pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (wskaźnik aktywności choroby BASDAI [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ang. BASDAI] ≥ 4 oraz ból kręgosłupa ≥ 4 w skali 1-10).

W pierwszym badaniu (P01522), w czasie trwającej 3 miesiące fazy podwójnego zaślepienia, 70 pacjentów otrzymało 5 mg/kg mc. infliksymabu lub placebo w 0., 2., 6. tygodniu (obie grupy liczyły po 35 pacjentów). W 12. tygodniu pacjenci, którzy wcześniej przyjmowali placebo, zaczęli otrzymywać infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. podawanej co 6 tygodni. Leczenie kontynuowano do 54. tygodnia. Po pierwszym roku badania, 53 pacjentów kontynuowało udział w badaniu otwartym trwającym do 102. tygodnia.

W drugim badaniu klinicznym (ASSERT), 279 pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej placebo (Grupa 1, n=78) lub infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. (Grupa 2, n=201), podawane w 0., 2. i 6. tygodniu leczenia, a następnie co 6 tygodni do 24. tygodnia. Po tym okresie wszyscy pacjenci otrzymywali infliksymab co 6 tygodni. Leczenie kontynuowano do 96. tygodnia. Pacjenci Grupy 1 otrzymywali infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. W Grupie 2 począwszy od 36. tygodnia podawania leku, pacjenci ze wskaźnikiem aktywności choroby BASDAI ≥ 3 w czasie dwóch kolejnych wizyt, otrzymywali 7,5 mg/kg mc. infliksymabu co 6 tygodni aż do 96. tygodnia.

W badaniu ASSERT poprawę kliniczną obserwowano już w 2. tygodniu leczenia. Przeprowadzona w 24. tygodniu ocena skuteczności leczenia ASAS 20 wykazała odpowiedź kliniczną u 15/78 (19%) pacjentów z grupy przyjmującej placebo oraz u 123/201 (61%) z grupy leczonej infliksymabem w dawce 5 mg/kg mc. (p<0,001). U 95 pacjentów Grupy 2 kontynuowano podawanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. co 6 tygodni. W 102. tygodniu leczenie infliksymabem stosowano nadal u 80 pacjentów, spośród których 71 (89%) chorych odpowiedziało na leczenie już w czasie wstępnej oceny skuteczności leczenia (ASAS 20).

W badaniu P01522 poprawę kliniczną obserwowano również już w 2. tygodniu leczenia. W 12. tygodniu zmniejszenie aktywności choroby ocenianej wskaźnikiem BASDAI 50 obserwowano u 3/35 (9%) pacjentów z grupy przyjmującej placebo oraz u 20/35 (57%) z grupy leczonej infliksymabem w dawce 5 mg/kg mc. (p<0,01). U 53 pacjentów kontynuowano podawanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. co 6 tygodni. W 102. tygodniu leczenie infliksymabem stosowano nadal u 49 pacjentów, spośród których 30 (61%) odpowiedziało na leczenie wg kryterium BASDAI 50.

W dwóch powyższych badaniach, sprawność fizyczna i jakość życia oceniana wg współczynnika sprawności funkcjonalnej BASFI oraz skali oceniającej składową fizyczną, wchodzącej w skład skali oceny jakości życia SF-36 (SF 36), uległy również znaczącej poprawie.

Łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów oceniono w dwóch wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach.

W pierwszym badaniu klinicznym (IMPACT), skuteczność i bezpieczeństwo badano u 104 pacjentów z aktywną postacią wielostawowego, łuszczycowego zapalenia stawów. W czasie trwającej 16 tygodni fazy zaślepienia pacjenci otrzymywali w 0., 2., 6. i 14. tygodniu 5 mg/kg mc. infliksymabu lub placebo (obie grupy liczyły po 52 pacjentów). Od 16 tygodnia pacjenci, którzy otrzymywali placebo, zaczęli otrzymywać infliksymab. W efekcie wszyscy pacjenci otrzymywali 5 mg/kg mc. infliksymabu co 8 tygodni do 46. tygodnia. Po pierwszym roku badania, 78 pacjentów wzięło udział w trwającym do 98. tygodnia badaniu otwartym.

W drugim badaniu klinicznym (IMPACT 2), skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu badano u 200 pacjentów z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (≥ 5 obrzękniętych stawów i ≥ 5 tkliwych stawów). Czterdzieści sześć procent pacjentów przyjmowało ustaloną dawkę metotreksatu (≤ 25 mg/tydzień). W czasie trwającej 24 tygodnie fazy zaślepienia pacjenci otrzymywali w 0., 2., 6., 14. i 22. tygodniu 5 mg/kg mc. infliksymabu lub placebo (obie grupy liczyły po 100 pacjentów). W 16. tygodniu 47 pacjentów otrzymujących placebo z $< 10\%$ zmniejszeniem obrzęknięcia stawów i tkliwości stawów zostało włączonych do grupy otrzymującej infliksymab (wczesne zaprzestanie). W 24. tygodniu wszyscy pacjenci otrzymujący placebo rozpoczęli leczenie infliksymabem. U wszystkich pacjentów leczenie kontynuowano do 46. tygodnia.

Podstawowe wyniki skuteczności w badaniu IMPACT i IMPACT 2 zebrano poniżej w Tabeli 9:

Tabela 9
Wpływ na ACR i PASI w badaniu IMPACT i IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (tydzień 16)	Infliksymab (tydzień 16)	Infliksymab (tydzień 98)	Placebo (tydzień 24)	Infliksymab (tydzień 24)	Infliksymab (tydzień 54)
Pacjenci randomizowani	52	52	Nie dotyczy ^a	100	100	100
Odpowiedź ACR (% pacjentów)						
N	52	52	78	100	100	100
Odpowiedź ACR 20*	5(10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
Odpowiedź ACR 50*	0(0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
Odpowiedź ACR 70*	0(0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
Odpowiedź PASI (% pacjentów) ^b						

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (tydzień 16)	Infliksymab (tydzień 16)	Infliksymab (tydzień 98)	Placebo (tydzień 24)	Infliksymab (tydzień 24)	Infliksymab (tydzień 54)
N				87	83	82
Odpowiedź PASI 75**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

* Analiza ITT, w której pacjentów z brakującymi wynikami kwalifikowano jako nie odpowiadających na leczenie.

a Wyniki w 98. tygodniu badania IMPACT obejmują pacjentów otrzymujących od początku infliksymab i pacjentów otrzymujących początkowo placebo, a następnie infliksymab, którzy wzięli udział w badaniu otwartym.

b Na podstawie wyników u pacjentów z PASI > 2,5 na początku badania IMPACT i pacjentów z zajęciem > 3% powierzchni skóry przez zmiany łuszczycowe w badaniu IMPACT 2.

** Nie obejmuje odpowiedzi PASI 75 w badaniu IMPACT ze względu na małą liczbę N; $p < 0,001$ dla grupy otrzymującej infliksymab vs. placebo w 24. tygodniu IMPACT 2.

W badaniu IMPACT i IMPACT 2, odpowiedź kliniczna, obserwowana od 2. tygodnia, utrzymywała się odpowiednio do 98. i 54. tygodnia. Wykazano skuteczność działania stosując leczenie bez metotreksatu i w skojarzeniu z metotreksatem. U pacjentów leczonych infliksymabem stwierdzono zmniejszenie wartości parametrów obwodowej aktywności charakterystycznej dla łuszczycowego zapalenia stawów (takich jak: liczba obrzękniętych stawów, liczba bolesnych/tkliwych stawów, zapalenie palców i obecność entezopatii).

Ocenę zmian radiologicznych przeprowadzono w badaniu klinicznym IMPACT 2. Zdjęcia radiologiczne rąk i stóp wykonano na początku badania, a następnie w 24. i 54. tygodniu. Leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie tempa postępu uszkodzenia stawów obwodowych w porównaniu z grupą placebo w punkcie końcowym badania ocenianym w 24. tygodniu, mierzonym jako zmiana wskaźnika w stosunku do stanu wyjściowego według całkowitego zmodyfikowanego wskaźnika vdH-S (średnio $\pm$ SD [wskaźnik odchylenia standardowego] wynosił $0,82 \pm 2,62$ w grupie placebo w porównaniu z $-0,70 \pm 2,53$ w grupie pacjentów otrzymujących infliksymab; $p < 0,001$). W grupie pacjentów otrzymujących infliksymab, średnia zmiana w całkowitym zmodyfikowanym wskaźniku vdH-S pozostawała niższa od 0 w 54. tygodniu badania.

Pacjenci leczeni infliksymabem wykazywali istotne polepszenie sprawności fizycznej ocenianej wg HAQ. W badaniu IMPACT 2 istotne polepszenie związanej ze zdrowiem jakości życia wykazano także oceniając fizyczną i umysłową część skali oceny SF-36.

Łuszczyca u dorosłych

Skuteczność infliksymabu oceniono w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą: SPIRIT i EXPRESS. Pacjenci biorący udział w obu badaniach mieli łuszczycę plackowatą (Obszar Zajętej Powierzchnia Ciała [ang. Body Surface Area – BSA] $\geq 10\%$ i Wskaźnik Nasilenia Zmian Łuszczycowych [ang. Psoriasis Area and Severity Index - PASI] ≥ 12). Głównym punktem końcowym w obu badaniach był procent pacjentów, u których w 10. tygodniu wystąpiła $\geq 75\%$ poprawa wskaźnika PASI w stosunku do wartości wyjściowej.

Badanie SPIRIT oceniało skuteczność wprowadzającego leczenia infliksymabem u 249 pacjentów z łuszczycą plackowatą, u których zastosowano wcześniej leczenie PUVA lub inną terapię ogólną. Pacjenci otrzymywali infuzje infliksymabu (3 mg/kg mc. lub 5 mg/kg mc.) lub placebo w 0., 2. i 6. tygodniu. Pacjenci z wynikiem ≥ 3 w skali PGA (ang. Patient Global Assessment) otrzymywali dodatkową infuzję tego samego leczenia w 26. tygodniu. W badaniu SPIRIT ilość pacjentów osiągających PASI 75 w 10. tygodniu leczenia wynosiła 71,7% w grupie otrzymującej 3 mg/kg mc. infliksymabu, 87,9% w grupie otrzymującej 5 mg/kg mc. infliksymabu i 5,9% w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,001$). W 26. tygodniu, 20 tygodni po podaniu ostatniej dawki pierwszego kursu, 30% pacjentów otrzymujących infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. i 13,8% pacjentów otrzymujących infliksymab w dawce 3 mg/kg mc. miało

PASI 75. Pomiędzy 6. a 26. tygodniem objawy łuszczycy stopniowo nawracały z medianą czasu do nawrotu choroby > 20 tygodni. Nie stwierdzono wystąpienia nasilonego nawrotu.

W badaniu EXPRESS oceniano skuteczność wprowadzającego i podtrzymującego leczenia infliksymabem u 378 pacjentów z łuszczycą plackowatą. Pacjenci otrzymywali infuzję infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. - lub placebo - w 0., 2. i 6. tygodniu a następnie leczenie podtrzymujące co 8 tygodni do 22. tygodnia w grupie placebo i do 46. tygodnia w grupie otrzymującej infliksymab. W 24. tygodniu badania, u pacjentów otrzymujących wcześniej placebo, rozpoczęto podawanie infliksymabu (5 mg/kg mc.). Do oceny łuszczycy paznokci zastosowano Wskaźnik Ciężkości Przebiegu Łuszczycy Paznokci (ang. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI). Następnie stosowano leczenie podtrzymujące infliksymabem (5 mg/kg mc.). 71,4% pacjentów leczono wcześniej PUVA, metotreksatem, cyklosporyną lub acytretyną, chociaż nie byli oni koniecznie oporni na leczenie. Podstawowe wyniki zebrano w Tabeli 10. U pacjentów otrzymujących infliksymab istotne odpowiedzi PASI 50 stwierdzono w czasie pierwszej wizyty (2. tydzień) a odpowiedzi PASI 75 w czasie drugiej wizyty (6. tydzień). Skuteczność w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej terapiami ogólnymi była podobna do skuteczności w całej badanej populacji.

Tabela 10
Podsumowanie odpowiedzi PASI i PGA oraz odsetek pacjentów z brakiem zmian na paznokciach w 10., 24. i 50. tygodniu. Badanie EXPRESS

	Placebo → Infliksymab 5 mg/kg mc. (w 24. tygodniu)	Infliksymab 5 mg/kg mc.
Tydzień 10		
n	77	301
≥ 90% polepszenie	1 (1,3%)	172 (57,1%) ^a
≥ 75% polepszenie	2 (2,6%)	242 (80,4%) ^a
≥ 50% polepszenie	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA brak zmian (0) lub zmiany minimalne (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) ^{ab}
PGA brak zmian (0), zmiany minimalne (1) lub słabo nasilone (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) ^{ab}
Tydzień 24		
n	77	276
≥ 90% polepszenie	1 (1,3%)	161 (58,3%) ^a
≥ 75% polepszenie	3 (3,9%)	227 (82,2%) ^a
≥ 50% polepszenie	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA brak zmian (0) lub zmiany minimalne (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) ^a
PGA brak zmian (0), zmiany minimalne (1) lub słabo nasilone (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) ^a
Tydzień 50		
n	68	281
≥ 90% polepszenie	34 (50,0%)	127 (45,2%)
≥ 75% polepszenie	52 (76,5%)	170 (60,5%)
≥ 50% polepszenie	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA brak zmian (0) lub zmiany minimalne (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA brak zmian (0), zmiany minimalne (1) lub słabo nasilone (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Brak zmian na wszystkich paznokciach^c		
Tydzień 10.	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
Tydzień 24.	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) ^a
Tydzień 50.	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

a p< 0,001, dla każdej grupy leczonej infliksymabem wobec kontroli.

b n=292.

c Analiza była oparta na chorych z wyjściowymi zmianami łuszczycowi paznokci (81,8% chorych). Średni wskaźnik wyjściowy NAPSI wynosił 4,6 i 4,3 w grupie infliksymabu i grupie placebo.

Znacząca poprawa w stosunku do danych wyjściowych była obserwowana w DLQI ($p < 0,001$) oraz w składowych fizycznych i psychicznych skali SF-36 ($p < 0,001$ dla każdej porównywanej składowej).

Dzieci i młodzież

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat)

W badaniu klinicznym REACH 112 pacjentów (w wieku od 6 do 17 lat, mediana wieku 13,0 lat) z umiarkowaną do ciężkiej, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (mediana pediatria CDIAI 40) i z niewystarczającą odpowiedzią na standardowe metody leczenia otrzymywało infliksymab 5 mg/kg mc. w tygodniach 0., 2. i 6. Wszyscy pacjenci przyjmowali stałe dawki 6-MP, AZA lub MTX (35% otrzymywało również kortykosteroidy przed rozpoczęciem badania). Pacjenci, którzy zgodnie z oceną prowadzącego badanie wykazali odpowiedź kliniczną w 10. tygodniu, zostali zrandomizowani do poszczególnych grup otrzymujących 5 mg/kg mc. infliksymabu co 8 tygodni lub co 12 tygodni jako leczenie podtrzymujące. Jeżeli podczas leczenia podtrzymującego pacjent utracił odpowiedź, mógł mieć zastosowaną większą dawkę 10 mg/kg mc.) i (lub) krótszy przedział dawkowania (co 8 tygodni). U trzydziestu dwóch (32) podlegających ocenie pacjentów dziecięcych zmieniono schemat dawkowania (9 uczestników w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące co 8 tygodni i 23 uczestników co 12 tygodni). Po zmianie schematu dawkowania u dwudziestu czterech (75,0%) z tej grupy pacjentów zaobserwowano ponowne zwiększenie odpowiedzi klinicznej. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w tygodniu 10. wyniósł 88,4% (99/112). Odsetek pacjentów uzyskujących remisję kliniczną w tygodniu 10. wyniósł 58,9% (66/112).

W 30. tygodniu odsetek pacjentów z remisją kliniczną był wyższy w grupie stosującej schemat leczenia podtrzymującego 8-tygodniowy (59,6%, 31/52) w porównaniu do 12-tygodniowego (35,3%, 18/51; $p=0,013$). W tygodniu 54. wyniki wynosiły odpowiednio 55,8% (29/52) i 23,5% (12/51) w grupie leczonej w schemacie podtrzymującym co 8 tygodni i co 12 tygodni ($p < 0,001$).

Dane na temat przetok określono na podstawie pediatricznego wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* - PCDAI).

Spośród 22 uczestników mających przetoki przed rozpoczęciem badania 63,6% (14/22), 59,1% (13/22) i 68,2% (15/22) rozwinęło pełną odpowiedź w odniesieniu do przetok odpowiednio w 10., 30. i 54. tygodniu w połączonych grupach leczenia podtrzymującego co 8 tygodni i co 12 tygodni.

Ponadto odnotowano statystycznie i klinicznie istotną poprawę jakości życia i wzrostu, jak również istotne ograniczenie stosowania kortykosteroidów w stosunku do wartości początkowych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży (6 do 17 lat)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność infliksymabu oceniano w wieloośrodkowym otwartym badaniu klinicznym z randomizacją, prowadzonym w grupach równoległych (C0168T72) u 60 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat (mediana wieku 14,5 roku) z umiarkowaną do ciężkiej, czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (wskaźnik Mayo od 6 do 12; ocena endoskopowa ≥ 2), którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe. W punkcie wyjścia 53% pacjentów przyjmowało lek immunomodulujący (6-MP, AZA i/lub MTX), a 62% pacjentów przyjmowało kortykosteroidy. Po tygodniu 0. możliwe było odstawienie leków immunomodulujących i stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidów.

U wszystkich pacjentów zastosowano leczenie indukujące remisję infliksymabem w dawce wynoszącej 5 mg/kg mc. podanym w tygodniu 0., 2. i 6. Pacjentom, którzy nie odpowiedzieli na leczenie infliksymabem w tygodniu 8. ($n=15$), nie podano więcej produktu leczniczego i poddano ich obserwacji pod kątem bezpieczeństwa leczenia. W 8. tygodniu 45 pacjentów randomizowano do grup leczenia podtrzymującego infliksymabem w dawce wynoszącej 5 mg/kg mc. podawanym raz na 8 lub raz na 12 tygodni.

Odsetek pacjentów, u których po 8 tygodniach uzyskano odpowiedź kliniczną, wyniósł 73,3% (44/60). Odpowiedź kliniczna po 8 tygodniach była podobna u osób przyjmujących jednocześnie w punkcie wyjścia lek immunomodulujący i u osób nieprzyjmujących takiego leku. Po 8 tygodniach remisję

kliniczną stwierdzono na podstawie wyniku uzyskanego w pediatrycznej skali aktywności choroby PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) u 33,3% (17/51) pacjentów.

W 54. tygodniu odsetek pacjentów, u których stwierdzono remisję kliniczną na podstawie wyniku w skali PUCAI, wyniósł 38% (8/21) w grupie, w której leczenie podtrzymujące stosowano raz na 8 tygodni i 18% (4/22) w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące raz na 12 tygodni.

W przypadku pacjentów leczonych w punkcie wyjścia kortykosteroidami, odsetek pacjentów w stanie remisji, którzy nie stosowali kortykosteroidów w 54. tygodniu, wyniósł 38,5% (5/13) w grupie, w której leczenie podtrzymujące stosowano raz na 8 tygodni i 0% (0/13) w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące raz na 12 tygodni.

W tym badaniu grupa pacjentów w wieku od 12 do 17 lat była bardziej liczna niż grupa dzieci w wieku od 6 do 11 lat (45/60 w porównaniu z 15/60). Chociaż liczba pacjentów w każdej podgrupie jest za mała, aby można było wyciągnąć jakiegokolwiek rozstrzygające wnioski dotyczące wpływu wieku, w młodszej grupie wiekowej odsetek pacjentów, u których zwiększono dawkę lub którzy zrezygnowali z leczenia z powodu niewystarczającej skuteczności, był większy.

Inne wskazania u dzieci i młodzieży

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego infliksymab we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w reumatoidalnym zapaleniu stawów, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów, zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, łuszczycy i chorobie Leśniowskiego-Crohna (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednorazowa infuzja dożylna w dawce 1, 3, 5, 10 lub 20 mg/kg mc. infliksymabu powodowała proporcjonalne do dawki zwiększenie stężenia maksymalnego (C_{max}) w surowicy i pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC). Objętość dystrybucji w stanie równowagi (mediana V_d od 3,0 do 4,1 litra) nie zależała od podanej dawki i wskazywała, że infliksymab jest głównie dystrybuowany w kompartmentcie naczyniowym. Nie stwierdzono zależności farmakokinetyki od czasu. Nie określono dróg eliminacji infliksymabu. Nie wykryto infliksymabu w postaci niezmiennionej w moczu. Nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku i masy ciała u pacjentów z RZS. Nie badano farmakokinetyki infliksymabu u pacjentów w wieku podeszłym. Nie prowadzono badań u pacjentów z chorobami nerek lub wątroby.

Po pojedynczych dawkach 3, 5 lub 10 mg/kg mc. mediana wartości stężenia C_{max} wynosiła odpowiednio 77, 118 i 277 mikrograma/ml. Mediana końcowego okresu półtrwania w zakresie tych dawek wynosiła od 8 do 9,5 dni. U większości pacjentów infliksymab był wykrywalny w surowicy krwi w ciągu 8 tygodni po podaniu dawki pojedynczej 5 mg/kg mc. w chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz po podaniu dawki podtrzymującej 3 mg/kg mc. co 8 tygodni w RZS.

Ponowne podanie infliksymabu (5 mg/kg mc. w 0., 2. i 6. tygodniu w chorobie Leśniowskiego-Crohna z przetokami, 3 lub 10 mg/kg mc. co 4 lub 8 tygodni w RZS) nieznacznie wpłynęło na kumulację infliksymabu w surowicy po podaniu drugiej dawki. Nie obserwowano kumulacji leku w surowicy, która miałaby znaczenie kliniczne. U większości pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami można było wykryć infliksymab w surowicy w ciągu 12 tygodni (zakres 4-28 tygodni) od podania.

Dzieci i młodzież

Populacyjna analiza farmakokinetyczna przeprowadzona na podstawie danych uzyskanych od pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (N=60), chorobą Leśniowskiego-Crohna (N=112), młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (N=117) i chorobą Kawasaki (N=16) w ogólnym przedziale wiekowym od 2 miesięcy do 17 lat wykazała, że ekspozycja na infliksymab była uzależniona od masy ciała w sposób nieliniowy. Przy podaniu 5 mg/kg mc. infliksymabu

co 8 tygodni przewidywana mediana ekspozycji na infliksymab w stanie stacjonarnym (pole pod krzywą zmian stężenia w czasie w stanie stacjonarnym, AUC_{ss}) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat była o około 20% niższa niż przewidywana mediana ekspozycji na produkt leczniczy w stanie stacjonarnym u osób dorosłych. Przewidywana mediana wartości AUC_{ss} u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat była o około 40% niższa niż u osób dorosłych, choć liczba pacjentów, których dane posłużyły do oszacowania tej wielkości, jest ograniczona.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Infliksymab nie wchodzi w reakcje krzyżowe z TNF_α innych gatunków niż człowiek i szympan. Dlatego też konwencjonalne przedkliniczne dane o bezpieczeństwie infliksymabu są ograniczone. Badania wpływu na rozrodczość wykonane u myszy z zastosowaniem analogicznego przeciwciała, które selektywnie hamowało aktywność funkcjonalną mysiego TNF_α , nie wykazały toksycznego wpływu na samice, działania embriotoksycznego czy teratogenne. Badania płodności i ogólnych funkcji rozrodczych wykazały, że w wyniku podawania tego samego analogicznego przeciwciała zmniejszyła się liczba ciężarnych myszy. Nie wiadomo, czy to działanie było wynikiem wpływu na samce i (lub) samice. W 6 miesięcznym badaniu u myszy, w którym zastosowano to samo analogiczne przeciwciało przeciw mysiemu TNF_α , u niektórych narażonych samców myszy obserwowano złoże na torebce soczewki. Nie wykonano specjalnych badań okulistycznych u pacjentów w celu zbadania znaczenia tego efektu dla ludzi.

Nie przeprowadzano długoterminowych badań oceny karcynogenności infliksymabu. Badania na myszach z niedoborem TNF_α nie wykazały wzrostu guzów po prowokacji znanymi czynnikami wywołującymi i (lub) nasilającymi ich wzrost.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Polisorbat 80 (E433)
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Disodu fosforan dwuwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Przed rekonstytucją

5 lat w temperaturze 2°C - 8°C.

Produkt leczniczy Remsima można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 6 miesięcy, ale nieprzekraczający pierwotnego terminu ważności. Nowy termin ważności należy zapisać na opakowaniu. Po wyjęciu z lodówki, produktu leczniczego Remsima nie wolno schładzać ponownie w celu dalszego przechowywania.

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu

Stabilność chemiczna i fizyczna roztworu po rozcieńczeniu została wykazana w okresie do 60 dni w temperaturze 2°C - 8°C oraz przez dodatkowe 24 godziny w temperaturze 25°C po wyjęciu z lodówki. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji należy podać natychmiast. Za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem leku odpowiada osoba podająca lek. Roztwór

musi być przechowywany w temperaturze od 2°C - 8°C nie dłużej niż 24 godziny, o ile rekonstytucję/rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego w temperaturze poniżej 25°C przed rekonstytucją, patrz punkt 6.3.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z gumowym (butylowym) korkiem i aluminiowym kapslem ze zdejmowaną nakładką.

Opakowania z 1, 2, 3, 4, 5 fiolkami.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

1. Należy obliczyć dawkę i konieczną liczbę fiolek produktu leczniczego Remsima. Każda fiołka produktu leczniczego Remsima zawiera 100 mg infliksymabu. Należy określić całkowitą potrzebną objętość rozpuszczonego produktu leczniczego Remsima.
2. W warunkach aseptycznych należy rozpuścić zawartość każdej fiołki z produktem leczniczym Remsima w 10 ml wody do wstrzykiwań, używając strzykawki wyposażonej w igłę o rozmiarze 21 (0,8 mm) lub mniejszym. Należy usunąć kapturek z fiołki i przetrzeć wierzch wacikiem zwilżonym 70% alkoholem. Igłę strzykawki należy wprowadzić przez środek gumowego korka do wnętrza fiołki i skierować strumień wody do wstrzykiwań na ściankę fiołki. Należy delikatnie wzruszyć roztwór przez obracanie fiołką, aby rozpuścić liofilizowany proszek. Należy unikać długiego i energicznego poruszania fiołką. **NIE WOLNO WSTRZĄSAĆ FIOŁKI.** W czasie rozpuszczania może wystąpić pienienie. Roztwór po rozpuszczeniu należy pozostawić na 5 minut. Roztwór powinien być bezbarwny lub lekko żółty i wykazywać opalizację. Infliksymab jest białkiem, dlatego w roztworze może pojawić się kilka przezroczystych cząstek. Nie wolno stosować roztworu w przypadku stwierdzenia obecności nieprzejrzystych cząstek, przebarwienia roztworu lub występowania innych ciał obcych.
3. Całą objętość rozpuszczonego produktu leczniczego Remsima należy rozcieńczyć w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do infuzji do objętości 250 ml. Nie należy rozcieńczać rozpuszczonego produktu leczniczego Remsima przy użyciu żadnego innego rozpuszczalnika. Rozcieńczenie można uzyskać przez pobranie z butelki lub worka zawierającego 250 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do infuzji objętości równej objętości rozpuszczonego produktu leczniczego Remsima. Całą objętość rozpuszczonego produktu leczniczego Remsima należy powoli dodać do butelki lub worka do infuzji o pojemności 250 ml i delikatnie wymieszać. W przypadku objętości większej niż 250 ml należy użyć większego worka infuzyjnego (np. o pojemności 500 ml, 1000 ml) albo kilku worków infuzyjnych o pojemności 250 ml, aby mieć pewność że stężenie roztworu do infuzji nie przekroczy 4 mg/ml. Jeśli po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztwór do infuzji jest przechowywany w lodówce, przed przystąpieniem do punktu 4 (infuzji) roztwór do infuzji musi być pozostawiony w temperaturze pokojowej do osiągnięcia temperatury 25°C przez 3 godziny. Przechowywanie w temperaturze 2°C - 8°C powyżej 24 godzin dotyczy jedynie produktu leczniczego Remsima przygotowanego w worku infuzyjnym.

4. Roztwór do infuzji należy podawać przez okres nie krótszy niż zalecany czas infuzji (patrz punkt 4.2). Zestaw do infuzji należy stosować wyłącznie z jałowym, apirogennym filtrem wiążącym niskocząsteczkowe białka (wielkość porów 1,2 mikrometra lub mniej). Produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących, a zatem zaleca się rozpoczęcie podawania roztworu do infuzji jak najszybciej, w ciągu 3 godzin po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu. Jeśli produkt nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem leku odpowiada osoba podająca lek. Roztwór musi być przechowywany w temperaturze od 2°C - 8°C nie dłużej niż 24 godziny, o ile rekonstytucję/rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych (patrz punkt 6.3 powyżej). Nie należy przechowywać niezużytej porcji roztworu do ponownego zastosowania.
5. Produkt leczniczy Remsima należy przed podaniem obejrzeć w celu wykrycia obecności cząstek lub przebarwienia. Roztworu nie należy używać w przypadku stwierdzenia widocznych, nieprzejrzystych cząstek, odbarwienia roztworu lub występowania ciał obcych.
6. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEN NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.09. 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.06.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Remsima 120 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Remsima 120 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Remsima 120 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda jednodawkowa ampułko-strzykawka o pojemności 1 ml zawiera 120 mg infliksymabu*.

Remsima 120 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy jednodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony o pojemności 1 ml zawiera 120 mg infliksymabu*.

* Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wytwarzanym przez mysia linię komórkową hybrydoma przy zastosowaniu technologii rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Lek zawiera 45 mg sorbitolu (E420) oraz 0,5 mg polisorbatu 80 (E433) w każdym ml roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcia).

Klarowny do opalizującego, bezbarwny do białobrazowego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Produkt leczniczy Remsima w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:

- dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs), w tym metotreksatem.
- dorosłych pacjentów z ciężką, czynną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).

W tych grupach pacjentów, badania radiologiczne wykazywały zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów (patrz punkt 5.1).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w:

- leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.
- leczeniu czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).

Wrzodzące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodzącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwrheumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) była niewystarczająca.

Produkt leczniczy Remsima należy podawać:

- w skojarzeniu z metotreksatem
- lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

W badaniach radiologicznych, u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie infliksymabem poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Remsima powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu schorzeń, w przypadku których wskazane jest stosowanie produktu leczniczego Remsima. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remsima powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i kartę przypominającą dla pacjenta. Instrukcja użycia podana jest w ulotce dla pacjenta.

Kolejne wstrzyknięcia produktu leczniczego Remsima pacjenci mogą wykonywać samodzielnie po odbyciu odpowiedniego przeszkolenia w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych, jeśli ich lekarz uzna, że będzie to stosowne w ich przypadku, i w razie konieczności pod dalszą obserwacją medyczną. Należy ocenić, czy pacjent jest w stanie stosować podskórnie produkt w domu, i doradzić pacjentom, aby przed przyjęciem kolejnej dawki informowali swoich lekarzy o wystąpieniu jakichkolwiek objawów reakcji alergicznej. Jeśli u pacjentów wystąpią objawy poważnych reakcji alergicznych, powinni oni natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną (patrz punkt 4.4).

W czasie leczenia produktem leczniczym Remsima, dawki stosowanych jednocześnie innych leków, np. kortykosteroidów czy leków immunosupresyjnych, powinny być zoptymalizowane.

Ważne jest, aby sprawdzić etykiety produktu celem upewnienia się, że pacjentowi podaje się przepisany mu produkt leczniczy w prawidłowej postaci (dożylny lub podskórny). Produkt leczniczy podskórny Remsima nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie drogą podskórną wstrzyknięcia.

Dawkowanie

Dorośli (≥ 18 lat)

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Leczenie produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie należy rozpocząć od dawek nasycających infliksymabu, które mogą być podawane dożylnie lub podskórnie. Jeśli stosuje się dawki podskórne, produkt leczniczy Remsima 120 mg należy podać we wstrzyknięciu podskórnym, następnie wykonywać dodatkowe wstrzyknięcia podskórne 1, 2, 3 i 4 tygodnie po pierwszym wstrzyknięciu, a następnie co 2 tygodnie. Jeśli podczas rozpoczęcia terapii podano dożylne dawki nasycające infliksymabu, dwie infuzje infliksymabu w dawce 3 mg/kg powinny być podane w odstępie 2 tygodni. Pierwszy cykl leczenia produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinien zostać rozpoczęty jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po drugim podaniu dożylnym. Zalecana dawka podtrzymująca podskórnego produktu leczniczego Remsima wynosi 120 mg co 2 tygodnie.

Produkt leczniczy Remsima musi być podawany równocześnie z metotreksatem.

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia (patrz punkt 5.1).

Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Crohna

Pierwszy cykl leczenia produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinien zostać rozpoczęty jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu infuzji dożylnej. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Remsima podawanym podskórnie należy podać 2 infuzje dożylne infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. w odstępie 2 tygodni, a dodatkową infuzję dożylną infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. można podać 4 tygodnie po drugiej infuzji. Zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Remsima podawanego podskórnie wynosi 120 mg co 2 tygodnie. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po dawkach nasycających infliksymabu podawanego dożylnie, nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w ciągu 6 tygodni na podanie pierwszej infuzji.

Ograniczone dane dotyczące pacjentów, u których początkowo uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące infliksymabem, ale odpowiedź ta ustąpiła, wskazują, że u niektórych pacjentów odpowiedź można uzyskać ponownie po zwiększeniu dawki (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których po dostosowaniu dawki nie stwierdza się korzyści terapeutycznych, należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia.

Postać czynna choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami

Pierwszy cykl leczenia produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinien zostać rozpoczęty jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu infuzji dożylnej. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Remsima podawanym podskórnie należy podać 2 infuzje dożylne infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. w odstępie 2 tygodni, a dodatkową infuzję dożylną infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. można podać 4 tygodnie po drugiej infuzji. Zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Remsima podawanego podskórnie wynosi 120 mg co 2 tygodnie. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po dawkach nasycających infliksymabu podawanego dożylnie, nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w ciągu 14 tygodni na podanie pierwszej infuzji.

Ograniczone dane dotyczące pacjentów, u których początkowo uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące infliksymabem, ale odpowiedź ta ustąpiła, wskazują, że u niektórych pacjentów odpowiedź można uzyskać ponownie po zwiększeniu dawki (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których po dostosowaniu dawki nie stwierdza się korzyści terapeutycznych, należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia.

Doświadczenie z ponownym podawaniem w przypadku nawrotu objawów podmiotowych lub przedmiotowych choroby Leśniowskiego-Crohna jest ograniczone. Brak porównawczych wyników dotyczących stosunku korzyści do ryzyka z innymi alternatywnymi metodami ciągłego leczenia.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego

Pierwszy cykl leczenia produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinien zostać rozpoczęty jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu infuzji dożylniej. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Remsima podawanym podskórnie należy podać 2 infuzje dożylne infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. w odstępie 2 tygodni, a dodatkową infuzję dożylną infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. można podać 4 tygodnie po drugiej infuzji. Zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Remsima podawanego podskórnie wynosi 120 mg co 2 tygodnie.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni leczenia (patrz punkt 5.1). Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie tego okropu esu.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Leczenie produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni. Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima wynosi 120 mg co 2 tygodnie. Jeśli pacjent nie zareaguje w ciągu 6 tygodni (tj. po 2 infuzjach dożylnych), nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni. Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima wynosi 120 mg co 2 tygodnie.

Łuszczyca

Leczenie produktem leczniczym Remsima podawanym podskórnie powinno zostać rozpoczęte jako terapia podtrzymująca 4 tygodnie po ostatnim podaniu dwóch dożylnych infuzji infliksymabu w dawce 5 mg/kg wykonanych w odstępie 2 tygodni. Zalecana dawka podskórnego produktu leczniczego Remsima wynosi 120 mg co 2 tygodnie. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 2 infuzji dożylnych i 5 iniekcji podskórnych), nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem.

Ponowne podanie w chorobie Leśniowskiego-Crohna i reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS)

Doświadczenia dotyczące podawanego dożylnie infliksymabu wskazują, że jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby, infliksymab można podać ponownie w ciągu 16 tygodni od ostatniego podania. W badaniach klinicznych dotyczących podawanego dożylnie infliksymabu reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one, gdy przerwa w stosowaniu infliksymabu była krótsza niż 1 rok (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa ponownego stosowania infliksymabu po przerwie dłuższej niż 16 tygodni. Dotyczy to zarówno pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna jak i z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Ponowne podanie we wrzodzącym zapaleniu jelita grubego

Z doświadczeń dotyczących infliksymabu podawanego dożylnie wynika, że nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności jego ponownego podawania w innych odstępach czasowych niż co 8 tygodni (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Ponowne podanie w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

Z doświadczeń dotyczących infliksymabu podawanego dożylnie wynika, że nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności jego ponownego podawania w innych odstępach czasowych niż co 6 do 8 tygodni (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Ponowne podanie w łuszczycowym zapaleniu stawów

Z doświadczeń dotyczących infliksymabu podawanego dożylnie wynika, że nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności jego ponownego podawania w innych odstępach czasowych niż co 8 tygodni (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Ponowne podanie w łuszczycy

Ograniczone doświadczenie dotyczące ponownego podania w łuszczycy jednej dawki dożylnej infliksymabu po 20-tygodniowej przerwie wskazuje na zmniejszenie skuteczności i zwiększenie częstości występowania łagodnych lub średnio nasilonych reakcji związanych z infuzją w porównaniu do początkowego kursu leczenia indukcyjnego (patrz punkt 5.1).

Ograniczone doświadczenie dotyczące ponownego leczenia dożylnym infliksymabem po kolejnym rzucie choroby za pomocą schematów reindukcyjnych wskazuje na większą częstość występowania reakcji na wlew, w tym poważnych, w porównaniu do 8-tygodniowego leczenia podtrzymującego infliksymabem dożylnym (patrz punkt 4.8).

Ponowne podanie w poszczególnych wskazaniach

W przypadku przerwania leczenia podtrzymującego i potrzeby jego wznowienia nie zaleca się stosowania schematu reindukcyjnego infliksymabem dożylnym (patrz punkt 4.8). W takiej sytuacji należy wznowić stosowanie infliksymabu w postaci jednej dawki infliksymabu podawanego dożylnie, a następnie dawek podtrzymujących infliksymabu podawanych podskórnie, cztery tygodnie po podaniu ostatniej dawki infliksymabu drogą dożylną, zgodnie z zaleceniami opisanymi powyżej.

Zmiana na postać podskórną produktu Remsima i zmiana z postaci podskórnej produktu Remsima w różnych wskazaniach

Po przejściu z dożylnej terapii podtrzymującej infliksymabem na podskórną postać produktu leczniczego Remsima, podskórną postać produktu leczniczego można podać w terminie kolejnego planowanego podania infliksymabu w infuzji dożylnej.

Nie ma wystarczających informacji dotyczących przechodzenia na podskórną postać produktu leczniczego Remsima u pacjentów, którzy otrzymywali co 8 tygodni infuzje dożylne infliksymabu w dawkach wyższych niż 3 mg/kg w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub 5 mg/kg w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna co 8 tygodni.

Brak informacji dotyczących przechodzenia pacjentów z podskórnej postaci produktu leczniczego na dożylną postać produktu leczniczego Remsima.

Pominięcie przyjęcia dawki

Jeśli pacjenci pominią wstrzyknięcie podskórnej postaci produktu leczniczego Remsima, należy ich poinstruować, aby natychmiast przyjęli pominiętą dawkę, jeśli od planowego czasu przyjęcia pominiętej dawki nie upłynęło więcej niż 7 dni, po czym kontynuowali swój oryginalny harmonogram przyjmowania leku. Jeśli od planowego czasu przyjęcia pominiętej dawki upłynęło 8 lub więcej dni, pacjentów należy poinstruować, aby opuścili pominiętą dawkę, poczekali do czasu przyjęcia następnej planowej dawki, po czym kontynuowali swój oryginalny harmonogram przyjmowania leku.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań produktu leczniczego infliksymabu w populacji pacjentów w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych dotyczących stosowania dożylnej postaci produktu leczniczego infliksymabu nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku pacjenta i oczekuje się tego samego w przypadku podskórnej postaci produktu leczniczego. Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2). W celu uzyskania większej ilości informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

Nie badano infliksymabu w tej grupie pacjentów. Nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawki leku (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności terapii podskórnej produktem leczniczym Remsima u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak jest danych na ten temat. Produkt leczniczy Remsima zaleca się w związku z tym stosować podskórnie tylko u osób dorosłych.

Sposób podawania

Roztwór do wstrzykiwań Remsima 120 mg w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym podaje się wyłącznie drogą podskórnego wstrzyknięcia. Pełne instrukcje użycia podano w ulotce dla pacjenta. W przypadku pierwszych dwóch dożylnych infuzji pacjenci mogą otrzymać wcześniej np. lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i (lub) paracetamol; można również zmniejszyć szybkość infuzji, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją, szczególnie w przypadkach, gdy reakcje związane z infuzją występowały w przeszłości (patrz punkt 4.4). Po pierwszym podskórnym wstrzyknięciu lekarz powinien dopilnować, aby pacjenci byli odpowiednio obserwowani pod kątem występowania wszelkich reakcji układowych na wstrzyknięcie oraz lokalnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcja układowa na wstrzyknięcie/lokalna reakcja w miejscu wstrzyknięcia/nadwrażliwość

Stosowanie infliksymabu było związane z wystąpieniem reakcji układowych na wstrzyknięcie, wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego (patrz punkt 4.8).

Ostre reakcje, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą rozwinąć się w czasie (w ciągu kilku sekund) lub w ciągu kilku godzin po podaniu infliksymabu. Jeśli wystąpią ostre reakcje, należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną. Z tego powodu dożylnie podawany lek powinien być początkowo podawany w miejscach, gdzie natychmiastowo dostępny jest zestaw reanimacyjny, w skład którego wchodzi: adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Aby zapobiec łagodnym i przemijającym reakcjom, pacjent może wcześniej otrzymać np. leki przeciwhistaminowe, hydrokortyzon i (lub) paracetamol.

Lokalne reakcje w miejscu wstrzyknięcia o charakterze na ogół łagodnym do umiarkowanego obejmowały następujące reakcje ograniczone do miejsca wstrzyknięcia: rumień, ból, świąd, opuchnięcie, stwardnienie, zasinienie, krwiak, obrzęk, chłód, parestezję, krwotok, podrażnienie, wysypkę, owrzodzenie, pokrzywkę, pęcherzyki w miejscu wstrzyknięcia i utworzenie się strupa.

Odnutowywano je jako związane z podskórnym podawaniem infliksymabu. Większość tych reakcji może wystąpić natychmiast lub w ciągu 24 godzin po wstrzyknięciu podskórnym. Większość tych reakcji ustępowała samorzutnie bez stosowania jakiegokolwiek leczenia.

Mogące się tworzyć przeciwciała przeciwko infliksymabowi są związane ze wzrostem częstości występowania reakcji związanych z infuzją, gdy lek podawany jest drogą infuzji dożylną. Mała część reakcji związanych z infuzją należała do poważnych reakcji alergicznych. W przypadku dożylnego podawania infliksymabu obserwowano również związek między powstawaniem przeciwciał wobec infliksymabu i skróceniem trwania odpowiedzi na leczenie. Jednoczesne podanie immunomodulatorów było związane ze zmniejszeniem się liczby przypadków powstawania przeciwciał wobec infliksymabu, a w przypadku infliksymabu podawanego dożylnie ze zmniejszeniem się częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Działanie jednocześnie stosowanego leczenia immunomodulacyjnego było lepiej wyrażone u epizodycznie leczonych pacjentów niż u pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące. Pacjenci, którzy przerywają leczenie immunosupresyjne przed lub podczas leczenia infliksymabem, mają zwiększone ryzyko powstawania tych przeciwciał. Przeciwciała wobec infliksymabu nie zawsze są możliwe do wykrycia w próbkach surowicy. Jeśli wystąpią poważne reakcje, należy zastosować leczenie objawowe i nie wolno już więcej podawać infliksymabu (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych obserwowano reakcje nadwrażliwości typu późnego. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami infliksymabu. Należy zalecić pacjentowi, aby w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek opóźnionej reakcji niepożądanego natychmiast zasięgnął porady lekarskiej (patrz punkt 4.8). Pacjenci leczeni ponownie po długiej przerwie, muszą być bardzo uważnie obserwowani z uwagi na możliwość wystąpienia objawów nadwrażliwości typu późnego.

Zakażenia

Pacjenci muszą być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń grzybiczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia infliksymabem. Eliminacja infliksymabu może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie infliksymabem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy.

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, w tym u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie infliksymabu. Pacjentom należy doradzić aby, jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia.

Czynnik martwicy nowotworu alfa (ang. tumour necrosis factor alpha, TNF_{α}) pośredniczy w zapaleniu i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną. Dane doświadczalne wskazują, że TNF_{α} jest istotny dla wewnątrzkomórkowego zwalczania zakażeń. Badania kliniczne wskazują, że obrona gospodarza przeciw zakażeniom jest zmniejszona u niektórych pacjentów leczonych infliksymabem.

Należy zauważyć, że zahamowanie TNF_{α} może maskować objawy zakażenia, takie jak np. gorączkę.

Wczesne rozpoznanie nietypowych objawów klinicznych poważnych zakażeń i rzadkich, typowych objawów klinicznych oraz nietypowych zakażeń ma największy wpływ na skrócenie czasu do postawienia diagnozy i rozpoczęcia leczenia.

Pacjenci przyjmujący leki blokujące TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia.

U pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano występowanie grzylicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń prowadziły do zgonu; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności $> 5\%$, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę.

Pacjentów leczonych infliksymabem, u których wystąpiło nowe zakażenie, należy poddać bardzo dokładnej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie infliksymabu i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia.

Gruźlica

Obserwowano przypadki czynnej gruźlicy u pacjentów przyjmujących infliksymab. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa.

Przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebiegu gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. Należy również przeprowadzić u wszystkich pacjentów (można zastosować miejscowe zalecenia) odpowiednie badania przesiewowe (na przykład próba tuberkulinowa, rentgen klatki piersiowej i (lub) test wydzielania interferonu gamma). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w karcie przypominającej dla pacjenta. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z obniżoną odpornością.

W przypadku zdiagnozowania czynnej gruźlicy nie można rozpoczynać leczenia infliksymabem (patrz punkt 4.3).

Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy. We wszystkich sytuacjach opisanych poniżej, należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z leczenia infliksymabem.

W przypadku zdiagnozowania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem należy podjąć leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

U pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem.

Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie.

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy infliksymab obserwowano przypadki czynnej gruźlicy podczas leczenia gruźlicy utajonej i po jego zakończeniu.

Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia infliksymabem.

Inwazyjne zakażenia grzybicze

U pacjentów leczonych infliksymabem należy podejrzewać inwazyjne zakażenie grzybicze, takie jak aspergiloza, kandydoza, pneumocystoza, histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, w przypadku wystąpienia ciężkiej choroby układowej.

Należy również skonsultować się z lekarzem specjalizującym się w rozpoznawaniu i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych na wczesnym etapie podczas badania tych pacjentów.

Inwazyjne zakażenia grzybicze mogą występować raczej w postaci choroby rozsianej, niż umiejscowionej, a u niektórych pacjentów z czynnym zakażeniem badania w kierunku antygenów i

przeciwciał mogą dawać wyniki ujemne. Należy wdrożyć odpowiednią przeciwwgrzybiczą terapię empiryczną, jednocześnie prowadząc badania diagnostyczne, z uwzględnieniem zarówno ryzyka ciężkiego zakażenia grzybiczego, jak i ryzyka leczenia przeciwwgrzybiczego.

U pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych takich jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania infliksymabu przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.

Choroba Leśniowskiego-Crohna z przetokami

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami z ostrymi, ropnymi przetokami nie wolno rozpoczynać leczenia infliksymabem do czasu wykluczenia obecności źródła możliwego zakażenia, w szczególności ropnia (patrz punkt 4.3).

Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)

U pacjentów otrzymujących inhibitor TNF, w tym infliksymab, którzy byli długotrwałymi nosicielami wirusa HBV, występowała wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonów.

Przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnimi wynikami badań w kierunku HBV zaleca się przeprowadzenie konsultacji z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Remsima, należy bardzo dokładnie monitorować w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia infliksymabem oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z leczeniem inhibitorami TNF w celu zahamowania wznowy HBV nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie infliksymabem i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych

Po wprowadzeniu infliksymabu do obrotu obserwowano przypadki żółtaczki i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W pojedynczych przypadkach w wyniku niewydolności wątroby doszło do przeszczepienia wątroby lub zgonu. Pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi dysfunkcji wątroby należy badać w kierunku uszkodzenia wątroby. Jeśli wystąpi żółtaczka i (lub) aktywność ALAT jest ≥ 5 razy większa niż górna granica normy, należy zaniechać stosowania infliksymabu i wykonać dokładne badania występujących zaburzeń.

Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i anakinry

W badaniach klinicznych równoczesne podanie anakinry i innego związku hamującego TNF $_{\alpha}$ - etanerceptu było związane z ciężkimi zakażeniami i neutropenią bez zwiększenia skuteczności w porównaniu do etanerceptu stosowanego osobno. Ze względu na rodzaj reakcji niepożądanych obserwowanych po podaniu etanerceptu w skojarzeniu z anakinrą można spodziewać się wystąpienia podobnych działań niepożądanych po podaniu anakinry i innych związków hamujących TNF $_{\alpha}$. Z tego względu nie zaleca się kojarzenia infliksymabu z anakinrą.

Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i abataceptu

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie antagonistów TNF i abataceptu było związane ze zwiększonym ryzykiem występowania zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, w porównaniu z samymi antagonistami TNF, natomiast nie prowadziło do uzyskania większej korzyści klinicznej. Nie zaleca się stosowania infliksymabu w skojarzeniu z abataceptem.

Równoczesne podawanie innych leków biologicznych

Dane dotyczące podawania infliksymabu równocześnie z innymi produktami leczniczymi biologicznymi stosowanymi w leczeniu takich samych chorób, jakie leczy się infliksymabem, są niewystarczające. Nie zaleca się podawania infliksymabu równocześnie z tymi lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Zmiana jednego produktu leczniczego biologicznego z grupy DMARDS na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDS

Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny produkt leczniczy biologiczny należy zachować ostrożność, a pacjenci powinni być nadal monitorowani, gdyż nakładanie się na siebie działań leków biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia reakcji niepożądanych, w tym zakażenia.

Szczepienia

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima pacjenci otrzymali w miarę możliwości wszystkie szczepionki, jakie powinni przyjąć zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi kalendarza szczepień. Pacjenci stosujący infliksymab mogą być jednocześnie szczepieni, z wyłączeniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkty 4.5 i 4.6).

W podgrupie 90 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów uczestniczących w badaniu ASPIRE u podobnego odsetka pacjentów w każdej grupie leczenia (metotreksat plus: placebo [n = 17], infliksymab w dawce 3 mg/kg mc. [n = 27] lub 6 mg/kg mc. [n = 46]) uzyskano skuteczne dwukrotne zwiększenie miana przeciwciał po podaniu poliwalentnej szczepionki przeciwko pneumokokom, co świadczy o tym, że infliksymab nie zakłóca humoralnej odpowiedzi immunologicznej niezależnej od limfocytów T. Jednak wyniki badań przedstawione w opublikowanych artykułach dotyczące stosowania produktu leczniczego w różnych wskazaniach (np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczycy, chorobie Leśniowskiego-Crohna) wskazują na to, że szczepionki niezawierające żywych drobnoustrojów podawane w trakcie leczenia anty-TNF, w tym infliksymabu, mogą wywołać słabszą odpowiedź immunologiczną niż u pacjentów nieleczonych anty-TNF.

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

Dane dotyczące odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anty-TNF są ograniczone. Po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może dojść do rozwoju zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje z infliksymabem.

Ekspozycja niemowlęcia w okresie życia płodowego

U niemowląt narażonych w okresie życia płodowego na infliksymab, zgłaszano przypadki zgonów z powodu rozsianego zakażenia prątkami *Bacillus Calmette-Guérin* (ang. *Bacillus Calmette-Guérin*, BCG) po podaniu szczepionki BCG po porodzie. Po porodzie zaleca się zachowanie dwunastomiesięcznego okresu oczekiwania przed podaniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom narażonym w okresie życia płodowego na infliksymab. Jeżeli stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne lub infliksymab podawano wyłącznie w pierwszym trymestrze ciąży, można rozważyć podanie szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje we wcześniejszym terminie, gdy szczepienie wiąże się z wyraźną korzyścią kliniczną dla danego niemowlęcia (patrz punkt 4.6).

Ekspozycja niemowlęcia karmionego piersią

Nie zaleca się podawania szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje niemowlęciu karmionemu piersią w czasie, gdy matka przyjmuje infliksymab, chyba że stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne (patrz punkt 4.6).

Czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

Podanie innych czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym, takich jak atenuowane bakterie (np. szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej), może spowodować rozwój zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z infliksymabem.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Względny niedobór TNF_{α} wywołany leczeniem anty-TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego infliksymabem wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie infliksymabem (patrz punkt 4.8).

Przypadki neurologiczne

Stosowanie czynników hamujących aktywność TNF, takich jak infliksymab, związane jest z przypadkami pojawienia się lub nasilenia objawów klinicznych i (lub) radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillain-Barré. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania anty-TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem. Jeśli rozwiną się te zaburzenia, należy rozważyć zaprzestanie leczenia infliksymabem.

Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne

W tych badaniach klinicznych czynników hamujących aktywność TNF, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, u pacjentów otrzymujących związki hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych infliksymabu dla wszystkich zarejestrowanych wskazań częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych infliksymabem była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej, ale chłoniaki występowały rzadko. W okresie porejestracyjnym u pacjentów leczonych antagonistą TNF opisywano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, z wieloletnią wysoką aktywnością choroby, stwierdza się zwiększone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka.

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie infliksymabu u pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów u pacjentów leczonych infliksymabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. U pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia nowotworów złośliwych z powodu nałogowego palenia należy zachować ostrożność rozważając leczenie.

Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi aktywność TNF (patrz punkt 4.8). U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie czynnikami hamującymi aktywność TNF.

Należy również zachować ostrożność u pacjentów z łuszczycą, u których stosowano intensywne leczenie immunosupresyjne lub długotrwałe leczenie PUVA.

Chociaż podawanie podskórne nie jest wskazane w przypadku dzieci w wieku poniżej 18 lat, należy odnotować, że u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat), w tym infliksymabem w okresie porejestracyjnym, opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony (ang. hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL) u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF w tym infliksymabem. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Prawie wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z antagonistą TNF lub bezpośrednio przed jego przyjęciem. Zdecydowana większość przypadków tej choroby w czasie leczenia infliksymabem wystąpiła u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i w większości dotyczyły one młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z infliksymabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych infliksymabem (patrz punkt 4.8).

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, zgłaszano przypadki występowania czerniaka i raka z komórek Merkla (patrz punkt 4.8). Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry.

Populacyjne retrospektywne badanie kohortowe na podstawie danych ze szwedzkich rejestrów medycznych wykazało zwiększoną częstość występowania raka szyjki macicy u kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentek nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi lub populacji ogólnej, w tym kobiet w wieku powyżej 60 lat. Należy kontynuować rutynowe badania przesiewowe u kobiet leczonych infliksymabem, w tym u kobiet w wieku powyżej 60 lat.

Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjenci z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów, którzy wcześniej mieli dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i w czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsję zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Obecnie dostępne dane nie wykazują, że leczenie infliksymabem wpływa na ryzyko rozwoju dysplazji i raka jelita grubego.

Ponieważ nie określono prawdopodobieństwa zwiększonego ryzyka rozwoju raka u pacjentów z nowo zdiagnozowaną dysplazją leczonych infliksymabem, ryzyko i korzyści wynikające z kontynuowania leczenia dla każdego pacjenta powinny być dokładnie rozważone przez lekarza.

Niewydolność serca

Infliksymab należy ostrożnie podawać pacjentom z łagodną niewydolnością serca (NYHA klasa I/II). Pacjentów należy bardzo uważnie monitorować, a w razie wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilania się istniejących (patrz punkty 4.3 i 4.8) nie wolno kontynuować leczenia infliksymabem.

Reakcje hematologiczne

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, obserwowano przypadki pancytopenii, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii. Wszyscy pacjenci powinni zostać poinstruowani o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej, jeśli wystąpią u nich objawy przedmiotowe lub podmiotowe mogące wskazywać na dyskrazję (np. utrzymująca się gorączka, powstawanie siniaków, krwawienie, bladość). U pacjentów z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia infliksymabem.

Inne

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia infliksymabem u pacjentów po zabiegach chirurgicznych, w tym po endoprotezoplastyce stawów. W przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania infliksymabu. Pacjenci wymagający przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego podczas leczenia infliksymabem muszą być bardzo uważnie monitorowani pod kątem zakażeń, dlatego należy zastosować odpowiednie środki.

W przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna brak odpowiedzi na leczenie może wskazywać na obecność ustalonego włókniejącego zwężenia jelita, która może wymagać leczenia chirurgicznego. Nie ma dowodu wskazującego, że infliksymab pogarsza lub powoduje wystąpienia włókniejącego zwężenia jelita.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych infliksymabem, niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Część zakażeń miała skutek śmiertelny. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku ze względu na ryzyko wystąpienia zakażenia (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Zawartość sodu i sorbitolu

Produkt leczniczy Remsima zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tj. jest uznawany za "wolny od sodu" i 45 mg sorbitolu na 1 ml (w każdej 120 mg dawce).

Polisorbat 80

Ten lek zawiera 0,5 mg polisorbatu 80, w każdej ampułko-strzykawce / każdym wstrzykiwaczu, co odpowiada stężeniu 0,5 mg/ml. Polisorбаты mogą wywoływać reakcje nadwrażliwości. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

U pacjentów z RZS, łuszczycowym zapaleniem stawów i chorobą Leśniowskiego-Crohna wykazano, że jednoczesne podawanie metotreksatu lub innych immunomodulatorów i infliksymabu ogranicza tworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi i zwiększa jego stężenie w surowicy krwi. Jednakże wyniki te nie są pewne z uwagi na ograniczenia zastosowanej metody oznaczania infliksymabu i przeciwciał przeciwko infliksymabowi w surowicy.

Kortykosteroidy nie wykazują istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę infliksymabu.

Nie zaleca się kojarzenia infliksymabu z innymi biologicznymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu tych samych chorób, w których podaje się infliksymab, w tym także z anakinrą i abataceptem (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się równoczesnego stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje z infliksymabem. Nie zaleca się także podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom narażonym w okresie życia płodowego na infliksymab przez 12 miesięcy po porodzie. Jeżeli stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne lub infliksymab podawano wyłącznie w pierwszym trymestrze ciąży, można rozważyć podanie szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje we wcześniejszym terminie, gdy szczepienie wiąże się z wyraźną korzyścią kliniczną dla danego niemowlęcia (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się podawania szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje niemowlęciu karmionemu piersią w czasie, gdy matka przyjmuje infliksymab, chyba że stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z infliksymabem (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych, aby zapobiec zającii w ciążę. Stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia infliksymabem.

Ciąża

Umiarkowana liczba prospektywnie rejestrowanych ciąż, zakończonych żywym urodzeniem o znanym zakończeniu w czasie których zastosowano infliksymab, w tym około 1100 ciąż w czasie których stosowano infliksymab w pierwszym trymestrze, nie wskazuje na zwiększenie odsetka wad rozwojowych u noworodków.

Na podstawie badania obserwacyjnego prowadzonego w północnej Europie, u kobiet u których stosowano infliksymab w czasie ciąży (z jednoczesnym stosowaniem lub bez jednoczesnego stosowania leków immunomodulacyjnych/kortykosteroidów, 270 ciąż) zaobserwowano zwiększone ryzyko (OR, 95% CI; wartość p) wykonania cesarskiego cięcia (1,50; 1,14-1,96; p = 0,0032), wystąpienia porodu przedwczesnego (1,48; 1,05-2,09; p = 0,024), noworodków za małych w stosunku do wieku ciążowego (2,79; 1,54-5,04; p = 0,0007) oraz noworodków z niską masą urodzeniową (2,03; 1,41-2,94; p = 0,0002) w porównaniu do kobiet u których stosowano wyłącznie leki immunomodulacyjne/kortykosteroidy (6460 ciąż). Potencjalne znaczenie narażenia na infliksymab i (lub) nasilenia choroby podstawowej w tych przypadkach pozostaje niejasne.

Z uwagi na hamowanie TNF α , infliksymab podawany w czasie ciąży może zaburzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodków. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u myszy, z zastosowaniem analogicznego przeciwciała, które wybiórczo hamuje aktywność mysiego TNF α , nie stwierdzono działania toksycznego na organizm matki oraz działania embriotoksycznego i teratogenne (patrz punkt 5.3).

Dostępne doświadczenie kliniczne jest ograniczone, Infliksymab należy stosować u kobiet w okresie ciąży wyłącznie, jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

Infliksymab przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt do 12 miesięcy po porodzie. Niemowlęta narażone w okresie życia płodowego na infliksymab mogą być w grupie zwiększonego ryzyka zakażenia, w tym ciężkiego rozsianego zakażenia, które może zagrażać życiu. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (np. szczepionki BCG) niemowlętom, narażonym w okresie życia płodowego na infliksymab przez 12 miesięcy po porodzie

(patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeżeli stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne lub infliksymab podawano wyłącznie w pierwszym trymestrze ciąży, można rozważyć podanie szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje we wcześniejszym terminie, gdy szczepienie wiąże się z wyraźną korzyścią kliniczną dla danego niemowlęcia. Zgłaszano również przypadki agranulocytozy (patrz punkt 4.8).

Karmienie piersią

Ograniczone dane z opublikowanej literatury wskazują, że infliksymab był wykrywany w niewielkich ilościach w mleku ludzkim w stężeniach do 5% stężenia w surowicy u matki. Infliksymab był także wykrywany w surowicy u niemowlęcia po ekspozycji na infliksymab podczas karmienia piersią. Chociaż przewiduje się, że ekspozycja ogólnoustrojowa u niemowlęcia karmionego piersią będzie niska, ponieważ infliksymab jest w znacznym stopniu rozkładany w przewodzie pokarmowym, nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlęciu karmionemu piersią w czasie, gdy matka przyjmuje infliksymab, chyba że stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne. Można rozważyć stosowanie infliksymabu podczas karmienia piersią.

Płodność

Niepełne wyniki badań przedklinicznych nie pozwalają określić wpływu infliksymabu na płodność i funkcje rozrodcze (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Remsima może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu infliksymabu mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych dotyczących infliksymabu najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem czynników blokujących TNF, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały reaktywacja HBV, zastoinowa niewydolność serca (ang. congestive heart failure, CHF), ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, białaczka, rak z komórek Merkla, czerniak, sarkoidoza/reakcja sarkoidopodobna, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją (patrz punkt 4.4).

Profil bezpieczeństwa podskórnej postaci produktu leczniczego Remsima od pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (określony u 168 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab podskórną i 175 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab dożylnie), aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna (określony u 59 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab podskórną i u 38 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab dożylnie) i aktywnym wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy (określony u 38 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab podskórną i 40 pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab dożylnie) u pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów był ogólnie podobny do profilu bezpieczeństwa dożylnej postaci produktu leczniczego.

Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

W Tabeli 1 przedstawione są działania niepożądane, zebrane z danych z badań klinicznych, jak również działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek,

obejmujące także przypadki zakończone zgonem. Działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów narządowych uporządkowano wg. następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1
Działania niepożądane podawanego infliksymabu obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
Bardzo często:	Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes, COVID-19*).
Często:	Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień).
Niezbyt często:	Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza, grzybica paznokci).
Rzadko:	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydiodomykoza, kryptokokoza, blastomykoza], zakażenia bakteryjne [zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza] oraz zakażenia wirusowe [wirus cytomegalii]), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
Częstość nieznana:	Zakażenie z przełamania po zaszczepieniu (po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab)**.
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	
Rzadko:	Chłoniak, chłoniak nieziarniczy, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak, rak szyjki macicy.
Częstość nieznana:	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych mężczyzn z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla, mięsak Kaposiego.
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Często:	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.
Niezbyt często:	Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza.
Rzadko:	Agranulocytoza (w tym u niemowląt po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab), zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa.
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Często:	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego.
Niezbyt często:	Reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczą.
Rzadko:	Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna.
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Niezbyt często:	Dyslipidemia.
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Często:	Depresja, bezsenność.
Niezbyt często:	Amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość.
Rzadko:	Apatia.

<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bardzo często:	Ból głowy.
Często:	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja.
Niezbyt często:	Napad padaczkowy, neuropatia.
Rzadko:	Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa).
Częstość nieznana:	Incydenty naczyńiowo-mózgowe występujące w ścisłym związku czasowym z infuzją.
<i>Zaburzenia oka</i>	
Często:	Zapalenie spojówek.
Niezbyt często:	Zapalenie rogówki, obrzęk okołoczołowy, jęczmień.
Rzadko:	Wewnętrzne zapalenie oka.
Częstość nieznana:	Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu 2 godzin po infuzji.
<i>Zaburzenia serca</i>	
Często:	Tachykardia, kołatania serca.
Niezbyt często:	Niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia.
Rzadko:	Sinica, wysięk osierdziowy.
Częstość nieznana:	Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego.
<i>Zaburzenia naczyńiowe</i>	
Często:	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy.
Niezbyt często:	Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki.
Rzadko:	Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń.
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Bardzo często:	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok.
Często:	Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa.
Niezbyt często:	Obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy.
Rzadko:	Śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc).
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często:	Bóle brzucha, nudności.
Często:	Krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie.
Niezbyt często:	Perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg.
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Często:	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Niezbyt często:	Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego.
Rzadko:	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczką.
Częstość nieznana:	Niewydolność wątroby.
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Często:	Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie.

Niezbyt często:	Wysypka pęcherzowa, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry.
Rzadko:	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyrączność, linijna IgA dermatoza pęcherzowa (ang. linear IgA bullous dermatosis, LABD), ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), reakcje liszajowate.
Częstość nieznana:	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego.
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często:	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców.
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Często:	Zakażenie układu moczowego.
Niezbyt często:	Odmiedniczkowe zapalenie nerek.
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
Niezbyt często:	Zapalenie pochwy.
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Bardzo często:	Reakcje związane z infuzją, ból.
Często:	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk.
Niezbyt często:	Zaburzenia procesów gojenia.
Rzadko:	Zmiany ziarniniakowe.
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Niezbyt często:	Dodatknie autoprzeciwciała, przyrost masy ciała ¹ .
Rzadko:	Nieprawidłowy układ dopełniacza.

* Podczas stosowania produktu Remsima podawanego podskórnie zgłaszano przypadki zakażenia COVID-19.

** w tym gruźlica bydłęca (rozsiane zakażenie BCG), patrz punkt 4.4

¹ Dla badań klinicznych z udziałem osób dorosłych prowadzonych dla wszystkich wskazań w 12. miesiącu kontrolowanego okresu badania mediana przyrostu masy ciała wyniosła 3,50 kg w przypadku uczestników leczonych infliksymabem w porównaniu z 3,00 kg u osób przyjmujących placebo. Mediana przyrostu masy ciała w przypadku wskazań związanych z chorobą zapalną jelit wyniosła 4,14 kg w przypadku osób leczonych infliksymabem w porównaniu z 3,00 kg u osób przyjmujących placebo, natomiast w przypadku wskazań reumatologicznych było to 3,40 kg dla osób leczonych infliksymabem i 3,00 kg dla osób przyjmujących placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcja układowa na wstrzyknięcie i lokalna reakcja w miejscu wstrzyknięcia u dorosłych pacjentów, którym podawano podskórną postać produktu leczniczego Remsima

Profil bezpieczeństwa podskórnej postaci produktu leczniczego Remsima stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem określono w prowadzonym w grupach równoległych badaniu fazy I/III z udziałem pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. Populacja badana pod kątem bezpieczeństwa składała się ze 168 pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy Remsima podskórnie i 175 pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy Remsima dożylnie. Szczegóły dotyczące badania można znaleźć w punkcie 5.1.

Wskaźnik częstości występowania reakcji układowych na wstrzyknięcie (np. wysypki, świądu, zaczerwienienia twarzy i obrzęku) wynosiła 1,2 pacjenta na 100 pacjentolat w grupie pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Remsima podskórnie (od Tygodnia 6) i 2,1 pacjenta na 100 pacjentolat w grupie pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Remsima dożylnie, którzy przeszli na przyjmowanie produktu leczniczego Remsima podskórnie (od Tygodnia 30). Wszystkie reakcje układowe na wstrzyknięcie miały charakter łagodny do umiarkowanego.

W zbiorczej analizie obejmującej badanie fazy I z udziałem pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna i czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, badanie fazy III z udziałem pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna i badanie fazy III z udziałem pacjentów z czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego populacja objęta analizą bezpieczeństwa

była złożona z 631 pacjentów należących do grupy przyjmującej produkt leczniczy Remsima podskórnie (297 pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna i 334 pacjentów z czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego) oraz 245 pacjentów należących do grupy otrzymującej placebo (105 pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna i 140 pacjentów z czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego). Szczegółowe informacje dotyczące badania znajdują się w punkcie 5.1.

Częstość występowania reakcji ogólnoustrojowych na wstrzyknięcie (np. nudności i zawrotów głowy) w grupie przyjmującej produkt leczniczy Remsima podskórnie wynosiła 3,56 pacjenta na 100 pacjento-lat.

Częstość występowania reakcji zlokalizowanych w miejscu wstrzyknięcia (np. rumienia, bólu, świądu, zasinienia w miejscu wstrzyknięcia) wynosiła 8,68 pacjenta na 100 pacjento-lat w grupie przyjmującej produkt leczniczy Remsima podskórnie. Większość tych reakcji miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i najczęściej ustępowały one samoistnie, bez żadnego leczenia w ciągu kilku dni.

Częstość występowania reakcji zlokalizowanych w miejscu wstrzyknięcia (np. rumienia, bólu, świądu, zasinienia w miejscu wstrzyknięcia) wynosiła 23,3 pacjenta na 100 pacjento-lat w grupie przyjmującej produkt leczniczy Remsima podskórnie (począwszy od tygodnia 6.) i 7,5 pacjenta na 100 pacjento-lat w grupie przyjmującej produkt leczniczy Remsima dożylnie, która przeszła na produkt leczniczy Remsima podawany podskórnie (począwszy od tygodnia 30.). Wszystkie te reakcje miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i najczęściej ustępowały samoistnie, bez żadnego leczenia w ciągu kilku dni.

Z doświadczenia po wprowadzeniu infliksymabu do obrotu, z jego podawaniem drogą dożylną związane były przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, w tym obrzęku krtani/gardła i ciężkiego skurczu oskrzeli oraz drgawek (patrz punkt 4.4). Obserwowano przypadki przemijającej utraty wzroku występujące w czasie infuzji lub w ciągu 2 godzin po infuzji infliksymabu. Obserwowano przypadki (niektóre ze skutkiem śmiertelnym) niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału mięśnia sercowego oraz zaburzeń rytmu serca. Niektóre z nich występowały w ścisłym związku czasowym z infuzją infliksymabu. Obserwowano również incydenty naczyniowo-mózgowe występujące w ścisłym związku czasowym z infuzją infliksymabu.

Nadwrażliwość typu późnego

W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one, gdy przerwa w stosowaniu infliksymabu była krótsza niż 1 rok. W badaniach dotyczących łuszczycy z zastosowaniem podawanego dożylnie infliksymabu reakcje nadwrażliwości typu późnego występowały we wczesnym okresie leczenia. Objawy podmiotowe i przedmiotowe obejmowały bóle mięśni i (lub) bóle stawów, z gorączką i (lub) wysypką. U niektórych pacjentów występował świąd, obrzęk twarzy, dłoni lub warg, utrudnione połykanie, pokrzywka, bóle gardła i bóle głowy.

Brak wystarczających danych dotyczących częstości występowania reakcji nadwrażliwości typu późnego po przerwie w stosowaniu infliksymabu dłuższej niż 1 rok. Jednakże ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami infliksymabu (patrz punkt 4.4).

W trwającym rok badaniu klinicznym z powtarzanymi infuzjami podawanego dożylnie infliksymabu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (badanie ACCENT I) częstość występowania objawów przypominających chorobę posurowiczą wynosiła 2,4%.

Immunogenność

Dożylna postać produktu leczniczego

U pacjentów, u których powstały przeciwciała przeciwko infliksymabowi, było większe prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji związanych z infuzją niż u tych, którzy nie mieli przeciwciał (około 2-3 razy). Równoczesne zastosowanie leczenia immunosupresyjnego wydaje się zmniejszać częstość reakcji związanych z infuzją.

W badaniach klinicznych po podaniu jednorazowym i wielokrotnym infliksymabu w dawkach od 1 do 20 mg/kg mc., wykryto przeciwciała przeciwko infliksymabowi u 14% pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu i u 24% pacjentów niepoddanych leczeniu immunosupresyjnemu.

Wśród pacjentów z RZS, którzy otrzymali zalecony schemat powtarzanego leczenia metotreksatem, przeciwciała przeciwko infliksymabowi wystąpiły u 8% leczonych. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. sam lub w skojarzeniu z metotreksatem, obecność przeciwciał stwierdzono u 15% pacjentów (przeciwciała były obecne u 4% pacjentów otrzymujących metotreksat i u 26% pacjentów, którzy nie stosowali metotreksatu przed rozpoczęciem leczenia). U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące, przeciwciała przeciwko infliksymabowi wystąpiły u 3,3% pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne oraz u 13,3% pacjentów, którzy ich nie przyjmowali. Częstość występowania przeciwciał była 2-3 razy większa niż u pacjentów leczonych epizodycznie. Z powodu ograniczeń metody, negatywny wynik nie wykluczał obecności przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi. U pacjentów, u których oznaczono wysokie miano przeciwciał przeciwko infliksymabowi, odnotowano zmniejszenie skuteczności leku. U pacjentów z łuszczycą, u których stosowano infliksymab w leczeniu podtrzymującym bez równoczesnego podawania immunomodulatorów, przeciwciała wobec infliksymabu powstały u około 28% pacjentów (patrz punkt 4.4: „Reakcja układowa na wstrzyknięcie/lokalna reakcja w miejscu wstrzyknięcia/nadwrażliwość”).

Ze względu na to, że wyniki analiz immunogenności są zależne od testów, porównanie częstości występowania przeciwciał przeciwko infliksymabowi opisanej w niniejszym punkcie z częstością występowania przeciwciał określoną w ramach innych badań może być mylące.

Podskórna postać produktu leczniczego

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących leczenie podtrzymujące częstość występowania przeciwciał przeciwko infliksymabowi po podawaniu go podskórnie okazała się nie większa niż w przypadku podawania infliksymabu dożylnie i przeciwciała przeciwko infliksymabowi nie miały istotnego wpływu na skuteczność (ustalona na podstawie wskaźnika aktywności choroby w 28 stawach [DAS28] i kryteriów 20 American College of Rheumatology [ACR20]) i na profil bezpieczeństwa.

Wśród pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego poddawanych leczeniu podtrzymującemu częstość występowania przeciwciał przeciwko infliksymabowi nie była wyższa wśród pacjentów, którzy przyjmowali infliksymab podskórnie, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi infliksymab dożylnie. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego stwierdzono korelację między utratą odpowiedzi a występowaniem przeciwciał przeciwko infliksymabowi, natomiast przeciwciała przeciwko infliksymabowi nie miały istotnego wpływu na profil bezpieczeństwa.

Zakażenia

U pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń prowadziły do zgonu; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności > 5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych 36% pacjentów leczonych infliksymabem było leczonych z powodu zakażeń w porównaniu do 25% pacjentów, którym podawano placebo.

W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów częstość występowania ciężkich zakażeń, w tym zapalenia płuc, była większa u pacjentów leczonych infliksymabem w skojarzeniu z metotreksatem niż u pacjentów leczonych samym metotreksatem, szczególnie po podaniu dawek 6 mg/kg mc. lub większych (patrz punkt 4.4).

W spontanicznych raportach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zakażenia są najczęściej występującym ciężkim działaniem niepożądanymi. Niektóre z tych przypadków prowadziły do zgonu. Prawie 50% opisanych zgonów związanych było z wystąpieniem zakażenia. Informowano o wystąpieniu śmiertelnych przypadków gruźlicy, w tym gruźlicy prosówkowej i gruźlicy o pozapłucnej lokalizacji (patrz punkt 4.4).

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W badaniach klinicznych infliksymabu, w których leczono 5 780 pacjentów, obejmujących 5 494 pacjento-lat, stwierdzono 5 przypadków chłoniaków i 26 przypadków nowotworów złośliwych, które nie były chłoniakami, w porównaniu z brakiem chłoniaków i 1 przypadkiem nowotworu złośliwego, który nie był chłoniakiem, u 1 600 pacjentów w grupie placebo, obejmującej 941 pacjento-lat.

W trwającej do 5 lat długotrwałej obserwacji bezpieczeństwa stosowania u pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych infliksymabu i obejmującej 6 234 pacjento-lat (3 210 pacjentów) stwierdzono 5 przypadków chłoniaków i 38 przypadków nowotworów złośliwych niebędących chłoniakami.

Informowano o przypadkach nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek (patrz punkt 4.4).

W eksploracyjnym badaniu klinicznym obejmującym pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką POChP, którzy palili papierosy w czasie badania lub w przeszłości, 157 dorosłych pacjentów leczono infliksymabem w dawkach podobnych do stosowanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i choroby Leśniowskiego-Crohna. U dziewięciu z nich ujawniły się nowotwory, w tym 1 przypadek chłoniaka. Mediana czasu obserwacji wynosiła 0,8 roku (częstość 5,7% [95% CI 2,65%-10,6%]). Stwierdzono jeden przypadek nowotworu wśród 77 pacjentów grupy kontrolnej (mediana czasu obserwacji wynosiła 0,8 roku (częstość 1,3% [95% CI 0,03%-7,0%])). Większość nowotworów rozwinęła się w obrębie płuc lub głowy i szyi.

Populacyjne, retrospektywne badanie kohortowe wykazało zwiększoną częstość występowania raka szyjki macicy u kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentek nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi lub populacji ogólnej, w tym kobiet w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4).

Ponadto, w okresie po dopuszczeniu do obrotu stwierdzono, przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych infliksymabem. Zdecydowana większość tych przypadków dotyczyła pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Większość z nich dotyczyła młodzieży oraz młodych dorosłych mężczyzn (patrz punkt 4.4).

Niewydolność serca

W II fazie badań oceniających wpływ infliksymabu na wystąpienie CHF, obserwowano w grupie pacjentów leczonych infliksymabem większą śmiertelność z powodu nasilającej się niewydolności serca, szczególnie wśród pacjentów otrzymujących dawki większe niż 10 mg/kg mc. (tj. podwójna maksymalna zatwierdzona dawka). W tym badaniu 150 pacjentom z klasą III-IV NYHA CHF (pojemność wyrzutowa lewej komory $\leq 35\%$) podano 3 infuzje infliksymabu

w dawce 5 mg/kg mc., 10 mg/kg mc. lub placebo przez okres 6 tygodni. Do 38 tygodnia zmarło 9 ze 101 pacjentów leczonych infliksymabem (2 otrzymujących dawkę 5 mg/kg mc. i 7 otrzymujących dawkę 10 mg/kg mc.) w porównaniu do jednego zgonu, który nastąpił wśród 49 pacjentów z grupy placebo.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu stwierdzono przypadki nasilenia niewydolności serca u pacjentów przyjmujących infliksymab, u których występowały lub nie czynniki precypitujące. Istnieją również doniesienia o nowych przypadkach niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby serca w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów mieli mniej niż 50 lat.

Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących infliksymab obserwowano łagodne lub średnio nasilone zwiększenie aktywności ALAT i AspAT bez rozwoju w kierunku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Obserwowano zwiększenie aktywności ALAT ≥ 5 razy niż górna granica normy (patrz Tabela 2). Zwiększenie aktywności aminotransferaz (częściej ALAT niż AspAT) obserwowano u większej liczby pacjentów otrzymujących infliksymab niż grupy kontrolnej, zarówno w czasie stosowania infliksymabu w monoterapii, jak i w czasie stosowania w skojarzeniu z innymi związkami immunosupresyjnymi. W większości przypadków zaburzenia aktywności aminotransferaz były przemijające. Jednakże, u niewielkiej grupy pacjentów stwierdzono dłużej trwające zwiększenie aktywności. Można stwierdzić, że pacjenci, u których wystąpiło zwiększenie aktywności ALAT i AspAT, nie mieli objawów, a zaburzenia zmniejszyły się lub ustąpiły albo w czasie dalszego podawania infliksymabu albo po zaprzestaniu jego podawania lub modyfikacji leczenia skojarzonego. Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów otrzymujących infliksymab, obserwowano przypadki żółtaczki i zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Tabela 2
Stosunek ilościowy pacjentów ze zwiększoną aktywnością ALT w badaniach klinicznych ze stosowaniem dożylnie podawanego infliksymabu

Wskazania	Liczba pacjentów ³		Średni czas obserwacji (tygodnie) ⁴		≥ 3 x górna granica normy		≥ 5 x górna granica normy	
	placebo	infliksymab	placebo	infliksymab	placebo	infliksymab	placebo	infliksymab
Reumatoidalne zapalenie stawów ¹	375	1 087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Choroba Leśniowskiego-Crohna ²	324	1 034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Wrzodziejące zapalenie jelita	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Łuszczyca stawowa	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Łuszczyca plackowata	281	1 175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

- 1 Pacjenci w grupie placebo otrzymywali metotreksat, natomiast pacjenci w grupie infliksymabu otrzymywali infliksymab i metotreksat.
- 2 W 2 badaniach klinicznych III fazy dotyczących choroby Leśniowskiego-Crohna, ACCENT I i ACCENT II, pacjenci w grupie placebo otrzymali dawkę początkową 5 mg/kg mc. infliksymabu na początku badania oraz placebo w fazie podtrzymującej. Pacjenci, którzy byli przydzieleni do grupy podtrzymującej placebo a następnie do infliksymabu, są uwzględnieni w grupie infliksymabu w

analizie AlAT. W badaniu klinicznym fazy IIIb dotyczącym choroby Leśniowskiego-Crohna, SONIC, oprócz infuzji z placebo infliksymabu pacjenci z grupy placebo przyjmowali również AZA 2,5 mg/kg mc./dobę jako czynną kontrolę.

3 Liczba pacjentów, u których badano ALT.

4 Średni czas obserwacji na podstawie leczonych pacjentów.

Przeciwciała przeciwdrobnoustrojowe (ANA)/Przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA (dsDNA)

W wyniku obserwacji pacjentów w badaniach klinicznych u około połowy pacjentów leczonych infliksymabem, u których na początku leczenia nie wykryto ANA, stwierdzono obecność tych przeciwciał w trakcie leczenia, w porównaniu do około jednej piątej pacjentów z grupy placebo. Przeciwciała przeciw dwuniciowemu dsDNA stwierdzono u około 17% pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z 0% pacjentów z grupy placebo. 57% pacjentów leczonych infliksymabem pozostało anty-ds DNA pozytywnych w czasie ostatniego oznaczenia. Jednakże doniesienia o występowaniu toczenia i zespołu toczniopodobnego nie zdarzają się często (patrz punkt 4.4).

Inne populacje szczególne

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych infliksymabem w skojarzeniu z metotreksatem (11,3%), niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat (4,6%). W przypadku pacjentów leczonych samym metotreksatem częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 5,2% u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, zaś 2,7% wśród pacjentów w wieku poniżej 65 lat (patrz 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Podanie dożylnie pojedynczych dawek do 20 mg/kg mc. nie powodowało objawów toksyczności i nie powodowało ich wielokrotne podawanie podskórnej postaci produktu leczniczego Remsima w dawkach do 240 mg. Nie ma specjalnego leczenia przedawkowania produktu leczniczego Remsima. W przypadku przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo i w miarę potrzeby stosować środki pomocnicze.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α), kod ATC: L04AB02

Remsima jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizm działania

Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (ang. tumour necrosis factor, TNF α) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).

Działanie farmakodynamiczne

Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF α w różnorodnych testach biologicznych *in vitro*. Infliksymab zapobiega chorobie u transgenicznych myszy, u których rozwija się zapalenie wielostawowe jako wynik konstytucyjnej ekspresji ludzkiego TNF α . Kiedy podano go po wystąpieniu objawów choroby, umożliwił gojenie uszkodzonych stawów. *In vivo*, infliksymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF α , co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF α .

Zwiększone stężenie TNF α oznaczane w stawach pacjentów chorych na RZS korelowało z większą aktywnością choroby. W RZS leczenie infliksymabem zmniejszało nacieki komórek zapalnych do objętych stanem zapalnym stawów, jak również ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek. Po leczeniu infliksymabem występowało u pacjentów zmniejszenie stężenia interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP) w surowicy, oraz zwiększenie stężenia hemoglobiny u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z wyjściowo obniżonym stężeniem hemoglobiny, w porównaniu do wyników wyjściowych. Ponadto po stymulacji mitogennej *in vitro* nie wykazywano znacznego zmniejszenia liczby limfocytów we krwi obwodowej ani reakcji rozrostowej w porównaniu z komórkami nieleczonych pacjentów. U pacjentów z łuszczycą leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie zapalenia naskórki i normalizację różnicowania keratynocytów w blaszkach łuszczycowych. W łuszczycowym zapaleniu stawów krótkotrwale leczenie infliksymabem zmniejsza liczbę komórek T i naczyń krwionośnych w błonie maziowej i skórnych zmianach łuszczycowych.

Histologiczna ocena wycinków okrężnicy, pobieranych przed i 4 tygodnie po podaniu infliksymabu, wykazała znaczne zmniejszenie oznaczalnego TNF α . Leczenie infliksymabem pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna związane było także ze znacznym zmniejszeniem zwykle podwyższonego stężenia wskaźnika stanu zapalnego - białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy. Całkowita liczba białych krwinek, we krwi obwodowej pacjentów leczonych infliksymabem, ulegała tylko nieznacznym zmianom, chociaż zmiany w liczbie limfocytów, monocytów i krwinek białych obojętnochołnych odzwierciedlały przesunięcia w kierunku normy. Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (ang. PBMC- peripheral blood mononuclear cells, PBMC) pacjentów leczonych infliksymabem wykazywały niezmnieszoną odpowiedź proliferacyjną na bodźce, w porównaniu z komórkami pacjentów nieleczonych. W wyniku leczenia infliksymabem nie obserwowano żadnych istotnych zmian w produkcji cytokin przez stymulowane PBMC. Analiza komórek jednojądrzastych blaszki właściwej, otrzymanych w wyniku biopsji błony śluzowej jelita wykazała, że leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie liczby komórek zdolnych do wydzielania TNF α i interferonu γ . Dodatkowe badania histologiczne udowodniły, że leczenie infliksymabem zmniejsza napływ komórek zapalnych do obszarów jelit dotkniętych chorobą oraz obecność wskaźników stanu zapalnego w tych miejscach. Ocena endoskopowa błony śluzowej jelita wykazała cechy gojenia błony śluzowej u pacjentów leczonych infliksymabem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych

Dożylna postać produktu leczniczego

Skuteczność dożylną postaci produktu leczniczego infliksymabu oceniano w dwóch wielośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych podstawowych badaniach klinicznych: ATTRACT i ASPIRE. W obu badaniach zezwolono na jednoczesne stosowanie stałych dawek kwasu

foliowego, doustnych kortykosteroidów (≤ 10 mg/dobę) i (lub) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Głównym punktem oceny było zmniejszenie objawów choroby według kryteriów ACR (ACR20 dla badania ATTRACT, punkt ACR-N dla badania ASPIRE), zapobieganie zniszczeniu stawów i poprawa sprawności fizycznej. Zmniejszenie objawów choroby określano jako co najmniej 20% poprawę (ACR20), biorąc pod uwagę liczbę tkliwych i obrzękniętych stawów oraz 3 z 5 następujących kryteriów: (1) ogólna ocena według lekarza, (2) ogólna ocena według pacjenta, (3) ocena sprawności fizycznej, (4) wizualna analogowa skala bólu i (5) szybkość opadania krwinek czerwonych lub stężenie białka C-reaktywnego. ACR-N stosuje te same kryteria co ACR20. Obliczany jest przez określenie najmniejszego procentu poprawy w liczbie obrzękniętych i tkliwych stawów oraz mediany pozostałych 5 kryteriów ocenianych w ACR. Zniszczenie stawów (nadżerki i zwężenie szpar stawowych) rąk i stóp oceniano w odniesieniu do stanu wyjściowego w/g skali Sharpa w modyfikacji van der Hejde (0-440). Kwestionariusz Oceny Zdrowia (ang. The Health Assessment Questionnaire-HAQ; skala 0-3) był zastosowany do oceny zmian sprawności fizycznej pacjenta w odniesieniu do stanu wyjściowego.

Podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie kliniczne ATTRACT oceniało odpowiedź w 30, 54. i 102. tygodniu u 428 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów czynnym mimo leczenia metotreksatem. Około 50% pacjentów zaliczono do III stopnia w klasyfikacji wydolności czynnościowej. Pacjenci otrzymywali placebo lub infliksymab w dawce 3 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. w 0., 2. i 6. tygodniu, a następnie co 4 lub 8 tygodni. Przez 6 miesięcy przed włączeniem do badania wszyscy pacjenci przyjmowali stałe dawki metotreksatu (mediana 15 mg/tydzień) i dawki te pozostały niezmienione w czasie badania.

Wynik po 54 tygodniach leczenia (ACR20, ocena wg skali Sharpa w modyfikacji van der Heijde i HAQ) przedstawiono w Tabeli 3. Większy stopień poprawy klinicznej (ACR50 i ACR70) obserwowano we wszystkich grupach leczonych infliksymabem, w porównaniu do grupy leczonej tylko metotreksatem.

Po 54 tygodniach leczenia we wszystkich grupach pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano zmniejszenie stopnia zniszczenia stawów (nadżerki i zwężenie szpar stawowych) (Tabela 3).

Wynik obserwowany po 54 tygodniach leczenia utrzymywał się do 102 tygodni. Z powodu liczby pacjentów wyłączonych z obserwacji nie można określić wielkości różnicy działania między grupą leczoną infliksymabem lub tylko metotreksatem.

Tabela 3
Wpływ na ACR20, zniszczenie stawów i sprawność fizyczną po 54 tygodniach leczenia, ATTRACT

	kontrola ^a	Infliksymab ^b				
		3 mg/kg mc. co 8 tyg.	3 mg/kg mc. co 4 tyg.	10 mg/kg mc. co 8 tyg.	10 mg/kg mc. co 4 tyg.	wszyscy leczeni
Liczba pacjentów z odpowiedzią ACR20/	15/88	36/86	41/86	51/87	48/81	176/340
Pacjenci oceniani (%) ^c	(17%)	(42%)	(48%)	(59%)	(59%)	(52%)
Całkowity wskaźnik ^d (skala Sharp zmodyfikowana przez van der Heijde)						
Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem (średnia $\pm$ SD ^e)	7,0 $\pm$ 10,3	1,3 $\pm$ 6,0	1,6 $\pm$ 8,5	0,2 $\pm$ 3,6	-0,7 $\pm$ 3,8	0,6 $\pm$ 5,9
Mediana ^c (zakres)	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)

	kontrola ^a	Infliksymab ^b				wszyscy leczeni
		3 mg/kg mc. co 8 tyg.	3 mg/kg mc. co 4 tyg.	10 mg/kg mc. co 8 tyg.	10 mg/kg mc. co 4 tyg.	
Pacjenci bez objawów pogorszenia/ pacjenci oceniani (%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
Zmiana w HAQ w stosunku do stanu przed leczeniem w czasie ^e (oceniani pacjenci)						
Średnia ± SD ^e	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

a grupa kontrolna = wszyscy pacjenci mieli czynne RZS mimo leczenia stałymi dawkami metotreksatu przez okres 6 miesięcy przed włączeniem. Dawki metotreksatu pozostały niezmienione przez całe badanie. W czasie badania dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek doustnych kortykosteroidów (≤ 10 mg/dobę) i (lub) NLPZ. Podawano również uzupełniająco kwas foliowy.

b dawki infliksymabu podawano w skojarzeniu z metotreksatem i kwasem foliowym, z kortykosteroidami i (lub) NLPZ.

c $p < 0,001$, dla każdej grupy leczonej infliksymabem wobec grupy kontrolnej.

d większe wartości wskazują większe zniszczenie stawów.

e HAQ = Kwestionariusz Oceny Zdrowia; większe wartości wskazują mniejszy stopień kalectwa.

W badaniu klinicznym ASPIRE oceniono odpowiedź w 54 tygodniu u 1 004 pacjentów nieleczonych wcześniej metotreksatem we wczesnej fazie (≤ 3 lata trwania choroby, mediana 0,6 roku) aktywnego RZS (mediana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów wynosiła odpowiednio 19 i 31). Wszyscy pacjenci otrzymywali metotreksat (do 8 tygodnia osiągnięto dawkę 20 mg/tydzień) i placebo lub infliksymab w dawce 3 mg/kg mc. lub 6 mg/kg mc. w 0., 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni. Wyniki uzyskane w 54. tygodniu przedstawiono w Tabeli 4.

Obliczając liczbę pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź ACR20, 50 i 70 po 54 tygodniach leczenia obu dawkami infliksymabu + metotreksat, stwierdzono statystycznie istotną, większą poprawę, określaną na podstawie objawów choroby, w porównaniu do grupy otrzymującej sam metotreksat.

W badaniu ASPIRE ponad 90% pacjentów miało wykonane co najmniej dwa badania rentgenowskie. W grupie otrzymującej infliksymab + metotreksat w porównaniu do grupy otrzymującej sam metotreksat obserwowano zmniejszenie wskaźnika progresji zmian strukturalnych w 30. i 54. tygodniu.

Tabela 4
Wpływ na ACRn, zniszczenie stawów i sprawność fizyczną po 54 tygodniach leczenia, ASPIRE

	Placebo + MTX	infliksymab + metotreksat		
		3 mg/kg mc.	6 mg/kg mc.	Obie grupy
Liczba pacjentów	282	359	363	722
Procent polepszenia ACR				
Średnia $\pm$ SD ^a	24,8 $\pm$ 59,7	37,3 $\pm$ 52,8	42,0 $\pm$ 47,3	39,6 $\pm$ 50,1
Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem w całkowitym wskaźniku Sharp zmodyfikowanym przez van der Heijde ^b				
Średnia $\pm$ SD ^a	3,70 $\pm$ 9,61	0,42 $\pm$ 5,82	0,51 $\pm$ 5,55	0,46 $\pm$ 5,68
Mediana	0,43	0,00	0,00	0,00
Zmiana w HAQ w stosunku do stanu przed leczeniem uśredniona w czasie pomiędzy 30 i 54 tygodniem				
Średnia $\pm$ SD ^d	0,68 $\pm$ 0,63	0,80 $\pm$ 0,65	0,88 $\pm$ 0,65	0,84 $\pm$ 0,65

a $p < 0,001$, dla każdej grupy leczonej infliksymabem wobec grupy kontrolnej.

b większe wartości wskazują większe zniszczenie stawów.

c HAQ = Kwestionariusz Oceny Zdrowia; większe wartości wskazują mniejszy stopień kalectwa.

d $p = 0,030$ i $< 0,001$ odpowiednio dla grup leczonych 3 mg/kg mc. i 6 mg/kg mc. wobec grupy placebo + metotreksat.

Dane potwierdzające dostosowywanie dawki w reumatoidalnym zapaleniu stawów pochodzą z badań: ATTRACT, ASPIRE i START. START było to randomizowane, wieloośrodkowe badanie bezpieczeństwa grup równoległych w trzech ramionach z podwójnie ślełą próbą. W jednym z ramion badania (grupa 2., n=329) u pacjentów, u których nie występowała właściwa odpowiedź, zezwalano na zwiększanie dawki o 1,5 mg/kg mc. z 3 do 9 mg/kg mc. Większość (67%) tych pacjentów nie wymagała zwiększania dawki. Odpowiedź kliniczną osiągnięto u 80% pacjentów, którzy wymagali zwiększenia dawki, i większość z nich (64%) wymagała tylko jednego zwiększenia dawki o 1,5 mg/kg mc.

Podskórna postać produktu leczniczego

Skuteczność podawanego podskórnie infliksymabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oceniano w randomizowanym, prowadzonym w grupach równoległych, podstawowym badaniu fazy I/III składającym się z dwóch części: części 1, mającej na celu ustalenie optymalnej dawki podawanego podskórnie infliksymabu, oraz części 2, mającej na celu wykazanie niemniejszej skuteczności podawanego podskórnie infliksymabu w porównaniu z infliksymabem podawanym dożylnie w badaniu podwójnie zaślepionym.

W części 2 tego badania z 357 pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymywali dożylnie 2 dawki 3 mg/kg produktu leczniczego Remsima w Tygodniach 0 i 2, 167 pacjentów zostało zrandomizowanych do otrzymywania podskórnie produktu leczniczego Remsima 120 mg w Tygodniu 6 i co 2 tygodnie aż do Tygodnia 54, podczas gdy 176 zostało zrandomizowanych do otrzymywania dożylnie produktu leczniczego Remsima w dawce 3 mg/kg w Tygodniach 6, 14 i 22, a następnie przeszło do otrzymywania podskórnie produktu leczniczego Remsima 120 mg w Tygodniu 30 raz na 2 tygodnie aż do Tygodnia 54. Jednocześnie podawany był metotreksat.

Głównym punktem końcowym badania była różnica w wynikach leczenia określona na podstawie zmiany w stosunku do punktu wyjściowego w wartości wskaźnika DAS28 (z uwzględnieniem poziomu CRP) w Tygodniu 22. Różnicę w wynikach leczenia oszacowano na 0,27 z odpowiadającą jej dolną granicą dwustronnego 95% przedziału ufności [PU] wynoszącą 0,02 (95% PU: 0,02, 0,52) i była ona większa od wstępnie określonego marginesu niemniejszej skuteczności na poziomie -0,6, co wskazywało na niemniejszą skuteczność podskórnej postaci produktu leczniczego Remsima niż dożylnej postaci produktu leczniczego Remsima.

Analiza innych punktów końcowych dotyczących skuteczności wykazała, że profil skuteczności podskórnej postaci produktu leczniczego Remsima był ogólnie porównywalny z profilem skuteczności dożylną postaci produktu leczniczego Remsima u pacjentów z RZS pod względem aktywności choroby mierzonej za pomocą wskaźnika DAS28 (z uwzględnieniem poziomu CRP i OB) oraz odpowiedzi ACR do Tygodnia 54. Oznacza to, że wyniki DAS28 (CRP) i DAS28 (OB) stopniowo się zmniejszały w każdym punkcie czasowym od punktu wyjściowego do Tygodnia 54 w każdej grupie leczenia (patrz odpowiednio Tabela 5 i Tabela 6).

Tabela 5
Średnie (OS) rzeczywiste wartości wskaźnika DAS28 (CRP i OB)

	DAS28 (CRP)		DAS28 (OB)	
	Remsima dożylny 3 mg/kg ^b (N = 174)	Remsima podskórny 120 mg (N = 165)	Remsima dożylny 3 mg/kg ^b (N = 174)	Remsima podskórny 120 mg (N = 165)
Wizyta				
Punkt wyjściowy	5,9 (0,8)	6,0 (0,8)	6,6 (0,8)	6,7 (0,8)
Tydzień 6	4,1 (1,2)	4,0 (1,2)	4,8 (1,3)	4,6 (1,2)
Tydzień 22	3,5 (1,2) ^a	3,3 (1,1) ^a	4,1 (1,3)	4,0 (1,1)
Tydzień 54	2,9 (1,2) ^b	2,8 (1,1)	3,4 (1,3) ^b	3,4 (1,2)

a Dwustronny 95% PU dla różnicy w średniej zmianie od punktu wyjściowego w wartości wskaźnika DAS28 (CRP) w Tygodniu 22 był dużo wyższy niż wstępnie określony margines niemniejszej skuteczności na poziomie -0.6

b Dożylna postać produktu leczniczego Remsima został zmieniony na Podskórna postać produktu leczniczego Remsima w Tygodniu 30

Tabela 6
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna zgodnie z kryteriami ACR

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

a Dożylna postać produktu leczniczego Remsima został zmieniony na Podskórna postać produktu leczniczego Remsima w Tygodniu 30

Nie ma badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Remsima 120 mg podawanego podskórnie bez dożylną dawkę nasycającą infliksymabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Jednak farmakokinetyka populacyjna oraz modelowanie i symulacje farmakokinetyczne/farmakodynamiczne pozwoliły przewidzieć porównywalną ekspozycję na infliksymab (AUC przez 8 tygodni) i skuteczność (odpowiedź DAS28 i ACR20) począwszy od 6 tygodnia u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Remsima 120 mg bez dożylnych dawek nasycających infliksymabu w porównaniu z podawaniem produktu Remsima dożylnie w dawce 3 mg/kg w tygodniu 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych

Dożylna postać produktu leczniczego

Leczenie indukujące w umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna
Skuteczność jednorazowego podania dożylną postaci infliksymabu oceniano u 108 pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (indeks aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Crohn's Disease Activity Index, CDAI) $\geq 220 \leq 400$), w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu zależności efektu od dawki. 27 spośród

ww. 108 pacjentów otrzymywało zalecaną dawkę 5 mg/kg mc. U wszystkich pacjentów wcześniejsze, konwencjonalne leczenie nie przyniosło odpowiedniego efektu. Dozwolone było równoczesne stosowanie ustalonych dawek środków konwencjonalnych. 92% pacjentów nadal otrzymywało takie leczenie.

Głównym punktem końcowym badania był współczynnik pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna, określona jako zmniejszenie CDAI po 4 tygodniach o ≥ 70 punktów w stosunku do wartości wyjściowej, u których nie zwiększono dawkowania środków leczniczych lub liczby zabiegów chirurgicznych spowodowanych chorobą Leśniowskiego-Crohna. Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna po 4 tygodniach, byli obserwowani do 12. tygodnia. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały współczynnik pacjentów z kliniczną remisją w 4. tygodniu (CDAI < 150) oraz odpowiedzią kliniczną w pozostałym czasie.

W czwartym tygodniu od podania pojedynczej dawki, odpowiedź kliniczną osiągnięto u 22/27 (81%) pacjentów otrzymujących infliksymab w dawce 5 mg/kg mc., w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, w której odpowiedź uzyskano u 4/25 (16%) pacjentów ($p < 0,001$). Podobnie w 4. tygodniu, kliniczną remisję uzyskano u 13/27 (48%) pacjentów leczonych infliksymabem (CDAI < 150), podczas gdy w grupie placebo współczynnik ten wyniósł 1/25 (4%). Odpowiedź obserwowano po 2 tygodniach, z maksymalnym nasileniem po 4 tygodniach. W czasie ostatniej oceny, w 12. tygodniu, 13/27 (48%) pacjentów leczonych infliksymabem nadal odpowiadało na leczenie.

Leczenie podtrzymujące w umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych

Skuteczność wielokrotnych infuzji podawanego dożylnie infliksymabu badano w rocznym badaniu (ACCENT I).

Całkowita liczba 573 pacjentów z umiarkowaną do ciężko nasiloną aktywną chorobą Leśniowskiego-Leśniowskiego-Crohna ($\text{CDAI} \geq 220 \leq 400$) otrzymała pojedynczą infuzję 5 mg/kg mc. w 0. tygodniu badania. Grupa 178 z 580 włączonych pacjentów (30,7%) była zdefiniowana jako grupa pacjentów z ciężką postacią choroby ($\text{CDAI} > 300$ z współistniejącym leczeniem kortykosteroidami i (lub) lekami immunosupresyjnymi), co odpowiadało populacji zdefiniowanej zgodnie ze wskazaniem (patrz punkt 4.1). W 2. tygodniu, u wszystkich pacjentów przeprowadzono ocenę odpowiedzi klinicznej, a następnie pacjentów zrandomizowano do jednej z 3 grup: grupy placebo, grupy otrzymującej 5 mg/kg mc. i grupy otrzymującej 10 mg/kg mc. Pacjenci z wszystkich 3 grup otrzymywali kolejne infuzje w 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni.

Z grupy 573 zrandomizowanych pacjentów, u 335 (58%) pacjentów uzyskano odpowiedź kliniczną przed końcem 2. tygodnia. Ci pacjenci zostali sklasyfikowani jako pacjenci odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu oraz zostali objęci wstępną analizą (patrz Tabela 7). Spośród pacjentów sklasyfikowanych jako nieodpowiadający na leczenie w 2. tygodniu, u 32% (26/81) pacjentów z grupy placebo oraz 42% (68/163) z grupy otrzymującej infliksymab uzyskano odpowiedź kliniczną przed końcem 6. tygodnia. Po tym okresie pomiędzy poszczególnymi grupami nie wykazano żadnych różnic w liczbie pacjentów, u których uzyskano późną odpowiedź.

Dwoma głównymi punktami końcowymi badania były: współczynnik pacjentów, u których uzyskano remisję kliniczną (CDAI < 150) w 30. tygodniu, oraz czas mierzony do chwili utraty odpowiedzi u pacjentów obserwowanych przez 54. tygodni. Zmniejszanie dawek kortykosteroidów było dozwolone po zakończeniu 6. tygodnia.

Tabela 7
Wpływ na współczynnik odpowiedzi i remisji, dane z badania klinicznego ACCENT I (pacjenci odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu)

	ACCENT I (pacjenci odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu) % pacjentów		
	Grupa placebo (n=110)	Grupa otrzymująca infliksymab 5 mg/kg mc. (n=113) (wartość p)	Grupa otrzymująca infliksymab 10 mg/kg mc. (n=112) (wartość p)
Mediana czasu do utraty odpowiedzi na leczenie przez 54 tygodni	19 tygodni	38 tygodni (0,002)	> 54 tygodni (< 0,001)
Tydzień 30.			
Odpowiedź kliniczna ^a	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Remisja kliniczna	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remisja wolna od steroidów	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
Tydzień 54.			
Odpowiedź kliniczna ^a	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Remisja kliniczna	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Remisja wolna od steroidów w dawce podtrzymującej ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a Redukcja wskaźnika CDAI $\geq 25\%$ i ≥ 70 punktów.

b Wskaźnik CDAI < 150 w tygodniu 30. i 54. oraz brak leczenia kortykosteroidami w ciągu 3 miesięcy poprzedzających tydzień 54 w przypadku pacjentów, którzy wyjściowo przyjmowali kortykosteroidy.

Począwszy od 14 tygodnia, pacjentom, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, ale u których następnie nie obserwowano dalszej korzyści klinicznej, zezwolono na zmianę dawki infliksymabu na dawkę o 5 mg/kg mc. większą od dawki stosowanej w grupie, do której zostali wyjściowo randomizowani. U osiemdziesięciu dziewięciu procent (50/56) pacjentów, u których odpowiedź na leczenie zaniknęła w czasie stosowania dawki 5 mg/kg mc., ponowną odpowiedź uzyskano po 14 tygodniach leczenia infliksymabem w dawce 10 mg/kg mc.

Poprawę wskaźników jakości życia, redukcję liczby hospitalizacji związanych z chorobą oraz dawki stosowanych kortykosteroidów obserwowano w grupie pacjentów otrzymujących infliksymab w porównaniu z grupą placebo w tygodniu 30. i 54.

Infliksymab podawany z AZA lub bez niego oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym aktywnym lekiem (SONIC) z udziałem 508 dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna (CDAI $\geq 220 \leq 450$), którzy nie przyjmowali wcześniej leków biologicznych ani immunosupresyjnych i u których mediana czasu trwania choroby wynosiła 2,3 roku. Początkowo 27,4% pacjentów przyjmowało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, 14,2% pacjentów przyjmowało budesonid, a 54,3% pacjentów przyjmowało 5-ASA. Pacjentów zrandomizowano do grup przyjmujących AZA w monoterapii, infliksymab w monoterapii lub kombinację infliksymab + AZA. Infliksymab podawano w dawce 5 mg/kg mc. w tygodniu 0., 2. i 6., a następnie co 8 tygodni. AZA podawano w dawce 2,5 mg/kg mc. na dobę.

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była remisja kliniczna bez kortykosteroidów w 26. tygodniu, definiowana jako pacjenci w remisji klinicznej (CDAI < 150), którzy przez

przynajmniej 3 tygodnie nie przyjmowali doustnych kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (prednizon lub lek równoważny) lub budesonidu w dawce > 6 mg/dobę. Wyniki przedstawiono w Tabeli 8. Odsetek pacjentów, u których w 26 tygodniu wystąpiło gojenie śluzówkowe, był znacznie wyższy w grupie przyjmującej terapię skojarzoną infliksymab + AZA (43,9%, $p < 0,001$) oraz w grupach przyjmujących infliksymab w monoterapii (30,1%, $p = 0,023$) w porównaniu do grupy przyjmujących AZA w monoterapii (16,5%).

Tabela 8
Odsetek pacjentów osiągających remisję kliniczną bez kortykosteroidów w 26. tygodniu, SONIC

	AZA Monoterapia	Infliksymab Monoterapia	Infliksymab + AZA Terapia skojarzona
26. tydzień			
Wszyscy zrandomizowani pacjenci	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) ($p = 0,006$)*	56,8% (96/169) ($p < 0,001$)*

* wartości p reprezentują każdą grupę przyjmującą infliksymab względem AZA w monoterapii.

Podobne tendencje w osiąganiu remisji klinicznej bez kortykosteroidów obserwowano w 50. tygodniu. Ponadto u pacjentów przyjmujących infliksymab zaobserwowano poprawę jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza IBDQ.

Leczenie indukujące w czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami

Skuteczność oceniano również w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, u 94 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami, obecnymi przez co najmniej 3 miesiące. W grupie tej 31 pacjentów było leczonych postacią dożylną infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. Około 93% tych pacjentów otrzymywało uprzednio antybiotyki lub środki immunosupresyjne.

Dozwolone było równoczesne podawanie ustalonych dawek leków konwencjonalnych i 83% pacjentów kontynuowało leczenie stosując co najmniej jeden z tych schematów leczenia. Pacjenci otrzymywali 3 dawki infliksymabu, albo placebo, w 0., 2. i 6. tygodniu. Pacjentów obserwowano przez 26 tygodni. Głównym punktem końcowym badania była liczba pacjentów, u których odnotowano odpowiedź kliniczną, określoną jako zmniejszenie liczby przetok sączących pod łagodnym uciskiem, w czasie dwóch kolejnych wizyt (w odstępie 4 tygodni), o nie mniej niż 50% w stosunku do wartości wyjściowych, bez zwiększania dawkowania innych środków leczniczych stosowanych w chorobie Leśniowskiego-Crohna lub konieczności zabiegu chirurgicznego spowodowanego tą chorobą.

Odpowiedź kliniczną odnotowano u sześćdziesięciu ośmiu procent (21/31) pacjentów leczonych infliksymabem otrzymujących dawkę 5 mg/kg mc., w porównaniu z 26% (8/31) pacjentów, którym podawano placebo ($p = 0,002$). Mediana czasu pojawienia się odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej infliksymabem wynosiła 2 tygodnie. Mediana czasu utrzymywania się poprawy wynosiła 12 tygodni. Dodatkowo, zamknięcie wszystkich przetok nastąpiło u 55% pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z 13% pacjentów, którym podawano placebo ($p = 0,001$).

Leczenie podtrzymujące w czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami

Skuteczność powtarzanych infuzji infliksymabu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami badano w rocznym badaniu (ACCENT II). Każdy z 306 pacjentów otrzymał 3 dawki podawanego dożylnie infliksymabu w ilości 5 mg/kg mc. w 0., 2. i 6. tygodniu. Na początku 87% pacjentów miało przetoki okołoodbytnicze, 14% brzuszne i 9% odbytniczo-pochwowe. Mediana CDAI wynosiła 180. W 14. tygodniu, w grupie 282 pacjentów przeprowadzono ocenę odpowiedzi klinicznej, a następnie wszyscy pacjenci zostali zrandomizowani do grupy placebo albo grupy otrzymującej infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni przez 46 tygodni.

U pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu (195/282), przeprowadzono ocenę punktu końcowego, który stanowił czas mierzony od randomizacji do utraty odpowiedzi (Tabela 9). Zmniejszanie dawek kortykosteroidów było dozwolone po zakończeniu 6. tygodnia.

Tabela 9
Wpływ na współczynnik odpowiedzi, dane z badania klinicznego ACCENT II (pacjenci odpowiadający na leczenie w 14. tygodniu)

	ACCENT II (pacjenci odpowiadający na leczenie w 14. tygodniu)		
	Grupa placebo (n=99)	Grupa otrzymująca infliksymab (5 mg/kg mc.) (n=96)	Wartość p
Mediana czasu do utraty odpowiedzi na leczenie przez 54 tygodni	14 tygodni	> 40 tygodni	< 0,001
Tydzień 54.			
Odpowiedź – wpływ na przetoki (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Całkowita odpowiedź – wpływ na przetoki (%) ^b	19,4	36,3	0,009

a $\geq 50\%$ redukcja liczby drożnych przetok od dnia rozpoczęcia badania klinicznego w czasie ≥ 4 tygodni.

b Brak drożnych przetok.

Począwszy od 22. tygodnia, pacjentom, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, ale następnie odpowiedź zanikła, umożliwiono ponowne rozpoczęcie aktywnego leczenia infliksymabem podawanym raz na 8 tygodni w dawce o 5 mg/kg mc. większej od dawki stosowanej w grupie, do której pacjenci zostali wyjściowo randomizowani. W grupie pacjentów otrzymującej infliksymab w dawce 5 mg/kg mc., u których po 22 tygodniu z powodu utraty odpowiedzi na leczenie przetok zwiększono dawkę, u 57% (12/21) uzyskano odpowiedź na leczenie infliksymabem w dawce 10 mg/kg mc. co 8 tygodni.

Nie było istotnej różnicy pomiędzy grupą placebo i grupą otrzymującą infliksymab w liczbie pacjentów z trwale zamkniętymi wszystkimi przetokami przez 54 tygodnie, obecności objawów takich jak ból odbytu, ropień i zakażenie dróg moczowych lub w liczbie nowo utworzonych przetok w czasie leczenia.

Leczenie infliksymabem stosowanym w schemacie podtrzymującym raz na 8 tygodni znacząco obniżyło liczbę hospitalizacji związanych z chorobą oraz liczbę zabiegów chirurgicznych w porównaniu z grupą placebo. Dodatkowo obserwowano redukcję ilości stosowanych kortykosteroidów oraz poprawę wskaźników jakości życia.

Podskórna postać produktu leczniczego

Skuteczność infliksymabu podawanego podskórnie pacjentom z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna i czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oceniano w ramach randomizowanego, prowadzonego metodą otwartej próby w grupach równoległych badania fazy I złożonego z dwóch części: części 1. mającej na celu określenie optymalnej dawki infliksymabu podawanego podskórnie, i części 2. mającej na celu wykazanie równoważności infliksymabu podawanego podskórnie w porównaniu z infliksymabem podawanym dożylnie pod względem farmakokinetyki.

W części 1. tego badania 45 pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna włączono do grupy przyjmującej dwie dawki 5 mg/kg produktu leczniczego Remsima dożylnie w tygodniach 0. i 2., a następnie 44 pacjentów zrandomizowano do czterech kohort przyjmujących produkt leczniczy Remsima w dawce 5 mg/kg dożylnie (n=13) w tygodniu 6. i co osiem tygodni do tygodnia 54., produkt leczniczy Remsima w dawce 120 mg podskórnie (n=11), produkt leczniczy Remsima w dawce 180 mg podskórnie (n=12) albo produkt leczniczy Remsima w dawce 240 mg podskórnie (n=8) w tygodniu 6. i co dwa tygodnie do tygodnia 54.

W części 2. tego badania spośród 136 pacjentów (57 pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna i 79 pacjentów z czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego), których włączono do grupy przyjmującej dwie dawki 5 mg/kg produktu leczniczego Remsima dożylnie w tygodniach 0. i 2., 66 pacjentów (28 pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna i 38 pacjentów z czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego) zrandomizowano do grupy przyjmującej produkt leczniczy Remsima w dawce 120/240 mg podskórnie w tygodniu 6. i co dwa tygodnie do tygodnia 54., zaś 65 pacjentów (25 pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna i 40 pacjentów z czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego) zrandomizowano do grupy przyjmującej produkt leczniczy Remsima w dawce 5 mg/kg dożylnie w tygodniach 6., 14. i 22., a następnie przeszli oni na podskórną postać produktu leczniczego Remsima w dawce 120/240 mg w tygodniu 30. i przyjmowali go co dwa tygodnie do tygodnia 54. Dawkę produktu Remsima do podawania podskórnego wynoszącą 120/240 mg określono na podstawie masy ciała w tygodniu 6. w przypadku pacjentów przyjmujących produkt Remsima drogą podskórną oraz w tygodniu 30. w przypadku pacjentów, którzy zmienili lek na produkt Remsima do stosowania podskórnego (120 mg w przypadku pacjentów o masie ciała <80 kg, 240 mg w przypadku pacjentów o masie ciała ≥80 kg).

W przypadku pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna wyniki opisowe skuteczności produktu leczniczego Remsima w dawce 120 mg do podawania podskórnego były co do zasady porównywalne z wynikami uzyskanymi w przypadku produktu leczniczego Remsima w dawce 5 mg/kg do podawania dożylnego w zakresie odpowiedzi klinicznej (wskaźnik odpowiedzi CDAI-70 definiowany jako obniżenie wyniku oceny CDAI o ≥70 punktów, a wskaźnik odpowiedzi CDAI-100 definiowany jako zmiana o ≥100 punktów względem wartości w punkcie początkowym), remisji klinicznej (definiowanej jako całkowity wynik oceny CDAI wynoszący <150 punktów) i wyników oceny endoskopowej (odpowiedź endoskopowa definiowana jako obniżenie o ≥50% łącznego wyniku oceny według Uproszczonej punktacji endoskopowej oceny dla choroby Leśniowskiego-Crohna [Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease, SES-CD] względem wartości w punkcie początkowym i remisja endoskopowa definiowana jako całkowity wynik oceny w skali SES-CD wynoszący ≤2 punkty).

Skuteczność infliksymabu podawanego podskórnie u pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna oceniano także w badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem 343 dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (CDAI od 220 do 450 punktów), z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie (LIBERTY-CD). Dozwolone było jednoczesne leczenie stałymi dawkami aminosalicylanów, kortykosteroidów, antybiotyków i (lub) środków immunomodulujących. Dawkę kortykosteroidów zmniejszano stopniowo po 10. tygodniu. Pacjenci, którzy w 10. tygodniu zostali sklasyfikowani jako pacjenci z odpowiedzią CDAI-100 po podaniu trzech infuzji dożylnych infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. w tygodniach 0., 2. i 6. zostali zrandomizowani do grupy, która otrzymywała wstrzyknięcie podskórne infliksymabu w dawce 120 mg lub placebo co 2 tygodnie od 10. do 54. tygodnia.

Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były remisja kliniczna (na podstawie wyniku CDAI) i odpowiedź endoskopowa w 54. tygodniu. Remisję kliniczną zdefiniowano jako bezwzględny wynik CDAI < 150 punktów, a odpowiedź endoskopową zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku SES-CD o 50% w stosunku do wartości wyjściowej. Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były odpowiedź CDAI-100 i remisja endoskopowa w 54. tygodniu.

W badaniu LIBERTY-CD pacjenci leczonych infliksymabem podawanym podskórnie w zalecanej dawce (120 mg co 2 tygodnie) częściej osiąkali remisję kliniczną (na podstawie wartości CDAI), odpowiedź endoskopową, odpowiedź CDAI-100 i remisję endoskopową w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (tabela 10).

Tabela 10
Remisja kliniczna, odpowiedź endoskopowa, odpowiedź CDAI 100 i remisja endoskopowa w badaniu LIBERTY CD

Punkt końcowy ^a	Infliksymab s.c. 120 mg (N = 231)	Placebo (N = 112)	Różnica pomiędzy grupami leczenia i 95% CI
Remisja kliniczna (na podstawie CDAI) w 54. tygodniu^b	62,3%	32,1%	32,1% (20,9; 42,1)
Odpowiedź endoskopowa w 54. tygodniu^c	51,1%	17,9%	34,6% (24,1; 43,5)
Odpowiedź CDAI-100 w 54. tygodniu^d	65,8%	38,4%	28,9% (17,7; 39,2)
Remisja endoskopowa w 54. tygodniu^e	34,6%	10,7%	24,9% (15,4; 32,8)

- a Pacjentom, u których wystąpiła utrata odpowiedzi między 22. a 54. tygodniem, pozwolono na zmianę metody leczenia na infliksymab podawany podskórnie w dawce 240 mg zarówno w grupie leczonej infliksymabem, jak i w grupie otrzymującej placebo. Pacjenci, u których zmieniono leczenie, zostali uznani za pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie.
- b Zdefiniowana jako całkowity wynik oceny CDAI wynoszący < 150 punktów.
- c Zdefiniowana jako obniżenie o 50% wyniku SES-CD w stosunku do wartości wyjściowej.
- d Różnica w leczeniu Zdefiniowana jako obniżenie wyniku CDAI o co najmniej 100 punktów w stosunku do wartości wyjściowej.
- e Zdefiniowana jako całkowity wynik SES-CD wynoszący ≤ 4 i zmniejszenie o co najmniej 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej, przy czym żaden z wyników cząstkowych nie wynosił > 1.

W badaniu LIBERTY-CD u pacjentów, u których początkowo wystąpiła odpowiedź na leczenie, po czym nastąpiła utrata odpowiedzi, zarówno w grupie leczonej infliksymabem podawanym podskórnie w dawce 120 mg, jak i w grupie otrzymującej placebo, dostosowanie dawki infliksymabu podawanego podskórnie w dawce 240 mg było dozwolone od 22. tygodnia. Utratę odpowiedzi zdefiniowano jako zwiększenie wartości CDAI o ≥ 100 punktów w stosunku do wyniku CDAI uzyskanego w 10. tygodniu, przy całkowitym wyniku ≥ 220 . Wśród pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie infliksymabem podawanym dożylnie w 10. tygodniu, u których kryterium utraty odpowiedzi zostało spełnione w 22. tygodniu lub później i u których zwiększono dawkę infliksymabu podawanego podskórnie do 240 mg, 21/34 (61,8%) pacjentów ponownie uzyskało odpowiedź CDAI-100 w 54. tygodniu. Samoistne ponowne uzyskanie odpowiedzi, bez dostosowywania dawki, nastąpiło u 1/7 pacjentów w każdej grupie (leczonej infliksymabem podawanym podskórnie w dawce 120 mg i otrzymującej placebo). Uwzględniając otwartą fazę kontynuacji badania LIBERTY CD, ogółem 73 pacjentów otrzymywało infliksymab w dawce 240 mg w ramach leczenia podtrzymującego przez co najmniej 44 tygodnie i nie stwierdzono żadnych dodatkowych istotnych kwestii dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu ze stosowaniem dawki 120 mg.

W badaniu LIBERTY CD oceniano wpływ stosowania leków immunosupresyjnych (azatiopryny, 6-merkaptopuryny i metotreksatu) na skuteczność leczenia. Nie stwierdzono istotnej różnicy między pacjentami stosującymi i niestosującymi leków immunosupresyjnych w zakresie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych

Dożylna postać produktu leczniczego

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność podawanego dożylnie infliksymabu oceniono w dwóch (ACT 1 i ACT 2) randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (wskaźnik Mayo od 6 do 12; ocena endoskopowa ≥ 2), którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe [doustne kortykosteroidy, aminosalicylany i (lub) immunomodulatory (6-MP lub AZA)].

Zezwolono na jednoczesne stosowanie stałej dawki podawanych doustnie aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) immunomodulatorów (6-MP lub AZA). W obu badaniach pacjentów randomizowano do grup otrzymujących placebo, 5 mg/kg mc. infliksymabu lub 10 mg/kg mc. infliksymabu w 0., 2., 6. i 14. tygodniu, a w badaniu ATC 1 dodatkowo w 30., 38. i 46. tygodniu. Na zmniejszenie dawki kortykosteroidów zezwolono po 8. tygodniu.

Tabela 11
Wpływ na odpowiedź kliniczną, remisję kliniczną i wyleczenie błony śluzowej po 8 i 30 tygodniach leczenia. Zebrane dane z ACT 1 i 2.

	Placebo	Infliksymab		
		5 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	Obie grupy
Liczba pacjentów	244	242	242	484
Procent pacjentów z odpowiedzią kliniczną i utrzymującą się odpowiedzią kliniczną				
Odpowiedź kliniczna w 8. tygodniu ^a	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Odpowiedź kliniczna w 30. tygodniu ^a	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Utrzymująca się odpowiedź (odpowiedź kliniczna w 8. i 30. tygodniu) ^a	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Procent pacjentów z remisją kliniczną i utrzymującą się remisją kliniczną				
Remisja kliniczna w 8. tygodniu ^a	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Remisja kliniczna w 30. tygodniu ^a	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Utrzymująca się remisja (remisja kliniczna w 8. i 30. tygodniu) ^a	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Procent pacjentów z wyleczoną błoną śluzową				
Wyleczenie błony śluzowej w 8. tygodniu ^a	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Wyleczenie błony śluzowej w 30. tygodniu ^a	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

a $p < 0,001$, dla każdej grupy leczonej infliksymabem wobec grupy kontrolnej.

Skuteczność infliksymabu do 54. tygodnia oceniono w badaniu klinicznym ACT 1.

W 54. tygodniu 44,9% pacjentów leczonych infliksymabem było w stanie odpowiedzi klinicznej w porównaniu do 19,8% pacjentów z grupy otrzymującej placebo ($p < 0,001$). W 54. tygodniu remisja kliniczna i wyleczenie błony śluzowej występowało u większej ilości pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (odpowiednio 34,6% vs. 16,5%; $p < 0,001$ i 46,1% vs. 18,2%; $p < 0,001$). Liczba pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią i utrzymującą się remisją w 54. tygodniu była większa w grupie leczonej infliksymabem niż w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio 37,9% vs. 14,0%; $p < 0,001$ i 20,2% vs. 6,6%; $p < 0,001$).

Większa liczba pacjentów leczonych infliksymabem mogła nie stosować kortykosteroidów w czasie remisji klinicznej w porównaniu do grupy otrzymującej placebo zarówno w 30. tygodniu (22,3% vs. 7,2%, $p < 0,001$, dane zbiorcze z badań ACT 1 i ACT 2) jak i w 54. tygodniu (21,0% vs. 8,9%; $p = 0,022$, dane z badania ACT 1).

Zbiorcza analiza danych uzyskanych z badań ACT 1 i ACT 2 oraz ich rozszerzeń, prowadzona od chwili rozpoczęcia badania przez kolejne 54 tygodnie, wykazała zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz zmniejszenie liczby procedur chirurgicznych u pacjentów leczonych infliksymabem. Liczba hospitalizacji z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego była znacząco mniejsza w grupie pacjentów leczonych infliksymabem w dawce 5 i 10 mg/kg mc. w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (średnia liczba hospitalizacji na 100 pacjentów w ciągu roku wynosiła: 21 oraz 19 w porównaniu z liczbą 40 w grupie placebo, dla $p = 0,019$ i $p = 0,007$, odpowiednio). Liczba procedur chirurgicznych związanych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego była także mniejsza w grupie pacjentów leczonych infliksymabem w dawce 5 i 10 mg/kg mc.

w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (średnia liczba procedur chirurgicznych na 100 pacjentów w ciągu roku wynosiła: 22 oraz 19 w porównaniu z liczbą 34 w grupie placebo, dla $p=0,145$ i $p=0,022$, odpowiednio).

Z badań ACT 1 i ACT 2 oraz ich rozszerzeń uzyskano zbiorcze dane dotyczące odsetka pacjentów poddanych kolektomii przeprowadzonej w czasie 54-tygodniowego okresu trwania badania po pierwszym dożylnym podaniu badanego leku, niezależnie od dnia zabiegu. W porównaniu z grupą pacjentów otrzymującą placebo (36/244 lub 14,8%) zabieg kolektomii przeprowadzono u mniejszej liczby pacjentów leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg mc. (28/242 lub 11,6% [N.S.]) oraz w dawce 10 mg/kg mc. (18/242 lub 7,4% [$p=0,011$]).

Zmniejszenie liczby przypadków kolektomii było także ocenione w innym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym (C0168Y06) u pacjentów hospitalizowanych ($n=45$) z umiarkowaną lub ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy nie odpowiedzieli na dożylnie podane kortykosteroidy, przez co znaleźli się w grupie zwiększonego ryzyka kolektomii. Wykazano, że liczba kolektomii znacząco zmniejszyła się w ciągu 3 miesięcy badania u pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą w dawkę 5 mg/kg mc. infliksymabu w porównaniu z grupą, która otrzymała placebo (odpowiednio 29,2% w porównaniu z 66,7%, $p=0,017$).

W badaniach ACT 1 i ACT 2 wykazano, że infliksymab poprawiał jakość życia, co znalazło potwierdzenie w postaci statystycznie istotnego polepszenia obu specyficznych wskaźników choroby, IBDQ i w ogólnym krótkim formularzu oceniającym 36 kryteriów – SF-36.

Podskórna postać produktu leczniczego

Skuteczność infliksymabu podawanego podskórnie pacjentom z czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oceniano w ramach Części 2 randomizowanego, prowadzonego metodą otwartej próby w grupach równoległych badania fazy I. Szczegółowe informacje na temat badania znajdują się w Rozdziale 5.1 dotyczącym postaci podskórnej leku w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

W przypadku pacjentów z czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wyniki opisowej skuteczności produktu leczniczego Remsima w dawce 120 mg do podawania podskórnego były co do zasady porównywalne z wynikami uzyskanymi w przypadku produktu leczniczego Remsima w dawce 5 mg/kg do podawania dożylnego w zakresie odpowiedzi klinicznej (definiowanej jako obniżenie względem wartości w punkcie początkowym całkowitego wyniku w skali Mayo o co najmniej 3 punkty i co najmniej 30% albo obniżenie względem wartości w punkcie początkowym cząstkowego wyniku w skali Mayo o co najmniej 2 punkty przy jednoczesnym obniżeniu względem wartości w punkcie początkowym wyniku cząstkowego oceny krwawień z odbytu o co najmniej 1 punkt lub z wartością bezwzględną wyniku cząstkowego oceny krwawień z odbytu równą 0 albo 1), remisji klinicznej (definiowanej jako całkowity wynik w skali Mayo wynoszący ≤ 2 punkty, przy czym żaden z wyników cząstkowych nie jest wyższy niż 1 punkt, albo cząstkowy wynik w skali Mayo wynoszący ≤ 1 punkt) i gojenia śluzówkowego (definiowanego jako całkowity endoskopowy wynik cząstkowy wynoszący 0 albo 1 na podstawie systemu oceny Mayo).

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa u dorosłych

Dożylna postać produktu leczniczego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania podawanego dożylnie infliksymabu oceniono w dwóch wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach przeprowadzonych u pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (wskaźnik aktywności choroby BASDAI [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ang. BASDAI] ≥ 4 oraz ból kręgosłupa ≥ 4 w skali 1-10).

W pierwszym badaniu (P01522), w czasie trwającej 3 miesiące fazy podwójnego zaślepienia, 70 pacjentów otrzymało 5 mg/kg mc. infliksymabu lub placebo w 0., 2., 6. tygodniu (obie grupy liczyły po 35 pacjentów). W 12. tygodniu pacjenci, którzy wcześniej przyjmowali placebo,

zaczęli otrzymywać infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. podawanej co 6 tygodni. Leczenie kontynuowano do 54. tygodnia. Po pierwszym roku badania, 53 pacjentów kontynuowało udział w badaniu otwartym trwającym do 102. tygodnia.

W drugim badaniu klinicznym (ASSERT), 279 pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej placebo (Grupa 1, n=78) lub infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. (Grupa 2, n=201), podawane w 0., 2. i 6. tygodniu leczenia, a następnie co 6 tygodni do 24. tygodnia. Po tym okresie wszyscy pacjenci otrzymywali infliksymab co 6 tygodni. Leczenie kontynuowano do 96. tygodnia. Pacjenci Grupy 1 otrzymywali infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. W Grupie 2 począwszy od 36. tygodnia podawania leku, pacjenci ze wskaźnikiem aktywności choroby BASDAI ≥ 3 w czasie dwóch kolejnych wizyt, otrzymywali 7,5 mg/kg mc. infliksymabu co 6 tygodni aż do 96. tygodnia.

W badaniu ASSERT poprawę kliniczną obserwowano już w 2. tygodniu leczenia. Przeprowadzona w 24. tygodniu ocena skuteczności leczenia ASAS 20 wykazała odpowiedź kliniczną u 15/78 (19%) pacjentów z grupy przyjmującej placebo oraz u 123/201 (61%) z grupy leczonej infliksymabem w dawce 5 mg/kg mc. ($p < 0,001$). U 95 pacjentów Grupy 2 kontynuowano podawanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. co 6 tygodni. W 102. tygodniu leczenie infliksymabem stosowano nadal u 80 pacjentów, spośród których 71 (89%) chorych odpowiedziało na leczenie już w czasie wstępnej oceny skuteczności leczenia (ASAS 20).

W badaniu P01522 poprawę kliniczną obserwowano również już w 2. tygodniu leczenia. W 12. tygodniu zmniejszenie aktywności choroby ocenianej wskaźnikiem BASDAI 50 obserwowano u 3/35 (9%) pacjentów z grupy przyjmującej placebo oraz u 20/35 (57%) z grupy leczonej infliksymabem w dawce 5 mg/kg mc. ($p < 0,01$). U 53 pacjentów kontynuowano podawanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. co 6 tygodni. W 102. tygodniu leczenie infliksymabem stosowano nadal u 49 pacjentów, spośród których 30 (61%) odpowiedziało na leczenie wg kryterium BASDAI 50.

W dwóch powyższych badaniach, sprawność fizyczna i jakość życia oceniana wg współczynnika sprawności funkcjonalnej BASFI oraz skali oceniającej składową fizyczną, wchodzącej w skład skali oceny jakości życia SF-36 (SF 36), uległy również znaczącej poprawie.

Łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych

Dożylna postać produktu leczniczego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dożylniej postaci infliksymabu u pacjentów z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów oceniono w dwóch wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach.

W pierwszym badaniu klinicznym (IMPACT), skuteczność i bezpieczeństwo badano u 104 pacjentów z aktywną postacią wielostawowego, łuszczycowego zapalenia stawów. W czasie trwającej 16 tygodni fazy zaślepienia pacjenci otrzymywali w 0., 2., 6. i 14. tygodniu 5 mg/kg mc. infliksymabu lub placebo (obie grupy liczyły po 52 pacjentów). Od 16 tygodnia pacjenci, którzy otrzymywali placebo, zaczęli otrzymywać infliksymab. W efekcie wszyscy pacjenci otrzymywali 5 mg/kg mc. infliksymabu co 8 tygodni do 46. tygodnia. Po pierwszym roku badania, 78 pacjentów wzięło udział w trwającym do 98. tygodnia badaniu otwartym.

W drugim badaniu klinicznym (IMPACT 2), skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu badano u 200 pacjentów z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (≥ 5 obrzękniętych stawów i ≥ 5 tkliwych stawów). Czterdzieści sześć procent pacjentów przyjmowało ustaloną dawkę metotreksatu (≤ 25 mg/tydzień). W czasie trwającej 24 tygodnie fazy zaślepienia pacjenci otrzymywali w 0., 2., 6., 14. i 22. tygodniu 5 mg/kg mc. infliksymabu lub placebo (obie grupy liczyły po 100 pacjentów). W 16. tygodniu 47 pacjentów otrzymujących placebo z $< 10\%$ zmniejszeniem obrzęknięcia stawów i tkliwości stawów zostało włączonych do grupy otrzymującej infliksymab (wczesne zaprzestanie). W 24. tygodniu wszyscy pacjenci otrzymujący placebo rozpoczęli leczenie infliksymabem. U wszystkich pacjentów leczenie kontynuowano do 46. tygodnia.

Podstawowe wyniki skuteczności w badaniu IMPACT i IMPACT 2 zebrano poniżej w Tabeli 12:

Tabela 12
Wpływ na ACR i PASI w badaniu IMPACT i IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (tydzień 16)	Infliksymab (tydzień 16)	Infliksymab (tydzień 98)	Placebo (tydzień 24)	Infliksymab (tydzień 24)	Infliksymab (tydzień 54)
Pacjenci randomizowani	52	52	Nie dotyczy ^a	100	100	100
Odpowiedź ACR (% pacjentów)						
N	52	52	78	100	100	100
Odpowiedź ACR 20*	5 (10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
Odpowiedź ACR 50*	0 (0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41 (41%)	33 (33%)
Odpowiedź ACR 70*	0 (0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
Odpowiedź PASI (% pacjentów) ^b						
N				87	83	82
Odpowiedź PASI 75**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48.8%)

* Analiza ITT, w której pacjentów z brakującymi wynikami kwalifikowano jako nie odpowiadających na leczenie.

a Wyniki w 98. tygodniu badania IMPACT obejmują pacjentów otrzymujących od początku infliksymab i pacjentów otrzymujących początkowo placebo, a następnie infliksymab, którzy wzięli udział w badaniu otwartym.

b Na podstawie wyników u pacjentów z PASI > 2,5 na początku badania IMPACT i pacjentów z zajęciem > 3% powierzchni skóry przez zmiany łuszczycowe w badaniu IMPACT 2.

** Nie obejmuje odpowiedzi PASI 75 w badaniu IMPACT ze względu na małą liczbę N; p < 0,001 dla grupy otrzymującej infliksymab vs. placebo w 24. tygodniu IMPACT 2.

W badaniu IMPACT i IMPACT 2, odpowiedź kliniczna, obserwowana od 2. tygodnia, utrzymywała się odpowiednio do 98. i 54. tygodnia. Wykazano skuteczność działania stosując leczenie bez metotreksatu i w skojarzeniu z metotreksatem. U pacjentów leczonych infliksymabem stwierdzono zmniejszenie wartości parametrów obwodowej aktywności charakterystycznej dla łuszczycowego zapalenia stawów (takich jak: liczba obrzękniętych stawów, liczba bolesnych/tkliwych stawów, zapalenie palców i obecność entezopatii).

Ocenę zmian radiologicznych przeprowadzono w badaniu klinicznym IMPACT 2. Zdjęcia radiologiczne rąk i stóp wykonano na początku badania, a następnie w 24. i 54. tygodniu. Leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie tempa postępu uszkodzenia stawów obwodowych w porównaniu z grupą placebo w punkcie końcowym badania ocenianym w 24. tygodniu, mierzonym jako zmiana wskaźnika w stosunku do stanu wyjściowego według całkowitego zmodyfikowanego wskaźnika vdH-S (średnio ± SD [wskaźnik odchylenia standardowego] wynosił 0,82 ± 2,62 w grupie placebo w porównaniu z -0,70 ± 2,53 w grupie pacjentów otrzymujących infliksymab; p < 0,001). W grupie pacjentów otrzymujących infliksymab, średnia zmiana w całkowitym zmodyfikowanym wskaźniku vdH-S pozostawała niższa od 0 w 54. tygodniu badania.

Pacjenci leczeni infliksymabem wykazywali istotne polepszenie sprawności fizycznej ocenianej wg HAQ. W badaniu IMPACT 2 istotne polepszenie związanej ze zdrowiem jakości życia wykazano także oceniając fizyczną i umysłową część skali oceny SF-36.

Skuteczność dożylniej postaci infliksymabu oceniono w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą: SPIRIT i EXPRESS. Pacjenci biorący udział w obu badaniach mieli łuszczycę plackowatą (Obszar Zajętej Powierzchnia Ciała [ang. Body Surface Area – BSA] $\geq 10\%$ i Wskaźnik Nasilenia Zmian Łuszczycowych [ang. Psoriasis Area and Severity Index – PASI] ≥ 12). Głównym punktem końcowym w obu badaniach był procent pacjentów, u których w 10. tygodniu wystąpiła $\geq 75\%$ poprawa wskaźnika PASI w stosunku do wartości wyjściowej.

Badanie SPIRIT oceniało skuteczność wprowadzającego leczenia infliksymabem u 249 pacjentów z łuszczycą plackowatą, u których zastosowano wcześniej leczenie PUVA lub inną terapię ogólną. Pacjenci otrzymywali infuzje infliksymabu (3 mg/kg mc. lub 5 mg/kg mc.) lub placebo w 0., 2. i 6. tygodniu. Pacjenci z wynikiem ≥ 3 w skali PGA (ang. Patient Global Assessment) otrzymywali dodatkową infuzję tego samego leczenia w 26. tygodniu.

W badaniu SPIRIT ilość pacjentów osiągających PASI 75 w 10. tygodniu leczenia wynosiła 71,7% w grupie otrzymującej 3 mg/kg mc. infliksymabu, 87,9% w grupie otrzymującej 5 mg/kg mc. infliksymabu i 5,9% w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,001$). W 26. tygodniu, 20 tygodni po podaniu ostatniej dawki pierwszego kursu, 30% pacjentów otrzymujących infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. i 13,8% pacjentów otrzymujących infliksymab w dawce 3 mg/kg mc. miało PASI 75. Pomiędzy 6. a 26. tygodniem objawy łuszczycy stopniowo nawracały z medianą czasu do nawrotu choroby > 20 tygodni. Nie stwierdzono wystąpienia nasilonego nawrotu.

W badaniu EXPRESS oceniano skuteczność wprowadzającego i podtrzymującego leczenia infliksymabem u 378 pacjentów z łuszczycą plackowatą. Pacjenci otrzymywali infuzję infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. lub placebo - w 0., 2. i 6. tygodniu a następnie leczenie podtrzymujące co 8 tygodni do 22. tygodnia w grupie placebo i do 46. tygodnia w grupie otrzymującej infliksymab. W 24. tygodniu badania, u pacjentów otrzymujących wcześniej placebo, rozpoczęto podawanie infliksymabu (5 mg/kg mc.). Do oceny łuszczycy paznokci zastosowano Wskaźnik Ciężkości Przebiegu Łuszczycy Paznokci (ang. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSİ). Następnie stosowano leczenie podtrzymujące infliksymabem (5 mg/kg mc.). 71,4% pacjentów leczono wcześniej PUVA, metotreksatem, cyklosporyną lub acytretyną, chociaż nie byli oni koniecznie oporni na leczenie. Podstawowe wyniki zebrano w Tabeli 13. U pacjentów otrzymujących infliksymab istotne odpowiedzi PASI 50 stwierdzono w czasie pierwszej wizyty (2. tydzień) a odpowiedzi PASI 75 w czasie drugiej wizyty (6. tydzień). Skuteczność w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej terapiami ogólnymi była podobna do skuteczności w całej badanej populacji.

Tabela 13
Podsumowanie odpowiedzi PASI i PGA oraz odsetek pacjentów z brakiem zmian na paznokciach w 10., 24. i 50. tygodniu. Badanie EXPRESS

	Placebo → Infliksymab 5 mg/kg mc. (w 24. tygodniu)	Infliksymab 5 mg/kg mc.
Tydzień 10		
n	77	301
$\geq 90\%$ polepszenie	1 (1,3%)	172 (57,1%) ^a
$\geq 75\%$ polepszenie	2 (2,6%)	242 (80,4%) ^a
$\geq 50\%$ polepszenie	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA brak zmian (0) lub zmiany minimalne (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) ^{ab}
PGA brak zmian (0), zmiany minimalne (1) lub słabo nasilone (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) ^{ab}
Tydzień 24		
n	77	276
$\geq 90\%$ polepszenie	1 (1,3%)	161 (58,3%) ^a
$\geq 75\%$ polepszenie	3 (3,9%)	227 (82,2%) ^a
$\geq 50\%$ polepszenie	5 (6,5%)	248 (89,9%)

	Placebo → Infliksymab 5 mg/kg mc. (w 24. tygodniu)	Infliksymab 5 mg/kg mc.
PGA brak zmian (0) lub zmiany minimalne (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) ^a
PGA brak zmian (0), zmiany minimalne (1) lub słabo nasilone (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) ^a
Tydzień 50		
n	68	281
≥ 90% polepszenie	34 (50,0%)	127 (45,2%)
≥ 75% polepszenie	52 (76,5%)	170 (60,5%)
≥ 50% polepszenie	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA brak zmian (0) lub zmiany minimalne (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA brak zmian (0), zmiany minimalne (1) lub słabo nasilone (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Brak zmian na wszystkich paznokciach^c		
Tydzień 10.	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
Tydzień 24.	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) ^a
Tydzień 50.	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

a p < 0,001, dla każdej grupy leczonej infliksymabem wobec kontroli.

b n=292.

c Analiza była oparta na chorych z wyjściowymi zmianami łuszczykowymi paznokci (81,8% chorych). Średni wskaźnik wyjściowy NAPSII wynosił 4,6 i 4,3 w grupie infliksymabu i grupie placebo.

Znacząca poprawa w stosunku do danych wyjściowych była obserwowana w DLQI (p < 0,001) oraz w składowych fizycznych i psychicznych skali SF-36 (p < 0,001 dla każdej porównywanej składowej).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego infliksymab we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w reumatoidalnym zapaleniu stawów, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, łuszczykowym zapaleniu stawów, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, łuszczycy i chorobie Leśniowskiego-Crohna (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Jednorazowe podskórne wstrzyknięcie w dawce 120, 180 i 240 mg infliksymabu powodowało mniej więcej proporcjonalne do dawki zwiększenie stężenia maksymalnego (C_{max}) w surowicy i pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC). Pozorna objętość dystrybucji w fazie końcowej (średnia wynosząca od 7,3 do 8,8 litra) nie zależała od podanej dawki.

Po podaniu podskórnym jednorazowych dawek 120, 180 i 240 mg infliksymabu zdrowym uczestnikom średnie wartości C_{max} wynosiły odpowiednio 10,0, 15,1 i 23,1 µg/ml i w przypadku wszystkich dawek infliksymab można było wykryć w surowicy krwi przez przynajmniej 12 następnych tygodni.

Biodostępność podskórnie podawanego infliksymabu ustalona w analizie populacyjnej PK wynosiła 62% (95% PU: 60–64%).

Po podaniu podskórnym infliksymabu w dawce 120 mg co 2 tygodnie (od Tygodnia 6 po podaniu dożylnym 2 dawek infliksymabu w Tygodniach 0 i 2) pacjentom z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów jednocześnie leczonym za pomocą MTX mediana (CV%) C_{trough} w Tygodniu 22 (stanie stacjonarnym) wynosiła 12,8 µg/ml (80,1%).

Po podaniu podskórnym infliksymabu w dawce 120 mg co 2 tygodnie (od Tygodnia 6 po podaniu dożylnym 2 dawek infliksymabu w Tygodniach 0 i 2) pacjentom z czynnym aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna i aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego zapaleniem stawów mediana (CV%) C_{trough} w Tygodniu 22 (stanie stacjonarnym) wynosiła 20,1 $\mu\text{g/ml}$ (48,9%).

Zgodnie z wynikami analiz PK uzyskanymi w ramach badań klinicznych z udziałem pacjentów z czynną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Leśniowskiego-Crohna i czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz wynikami populacyjnego modelowania PK, stężenia bezpośrednio przed podaniem dawki (C_{trough}) w stanie stacjonarnym będą wyższe po podaniu podskórnym infliksymabu w dawce 120 mg co dwa tygodnie, niż po podaniu dożylnym infliksymabu w dawce 5 mg/kg co osiem tygodni.

W przypadku pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących dawkę podskórną przewidywana mediana wartości AUC wynosiła 17 400 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ w tygodniach od 0 do 6, czyli była około 1,8 razy mniejsza od przewidywanej mediany wartości AUC dla grupy przyjmującej dożylną dawkę infliksymabu (32 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Natomiast przewidywana mediana wartości AUC w tygodniach od 6 do 14 była porównywalna pomiędzy dwoma schematami początkowego dawkowania podskórnego i dożylnego (odpowiednio 19 600 i 18 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$).

Eliminacja

Nie określono dróg eliminacji infliksymabu. Nie wykryto infliksymabu w postaci niezmienionej w moczu. Nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku i masy ciała u pacjentów z RZS.

W badaniach z udziałem zdrowych uczestników średni ($\pm$ SD) pozorny klirens podawanego podskórnym produktem leczniczym Remsima 120 mg wynosił $19,3 \pm 6,9$ ml/godz.

U pacjentów z RZS średni ($\pm$ SD) klirens podawanego podskórnym produktem leczniczym Remsima 120 mg wynosił $18,8 \pm 8,3$ ml/godz. w stanie stacjonarnym. W badaniach z udziałem pacjentów z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna i aktywnym wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy średni pozorny klirens ($\pm$ SD) produktu leczniczego Remsima 120 mg, podawanego podskórnym wynosił $16,1 \pm 6,9$ ml/godz. w stanie stacjonarnym.

Średni końcowy okres półtrwania wynosił od 11,3 dni do 13,7 dni dla dawek 120, 180 i 240 mg infliksymabu podawanego podskórnym zdrowym uczestnikom.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie badano farmakokinetyki infliksymabu wstrzykiwanego drogą podskórną u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawać podskórnym produktem leczniczym Remsima dzieciom i młodzieży i brak jest danych na temat stosowania podawanego podskórnym produktem leczniczym Remsima w populacji dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie przeprowadzono badań nad infliksymabem u pacjentów z chorobą wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Infliksymab nie wchodzi w reakcje krzyżowe z TNF_{α} innych gatunków niż człowiek i szympanś. Dlatego też konwencjonalne przedkliniczne dane o bezpieczeństwie infliksymabu są ograniczone. Badania wpływu na rozrodczość wykonane u myszy z zastosowaniem analogicznego przeciwciała, które selektywnie hamowało aktywność funkcjonalną mysiego TNF_{α} , nie wykazały toksycznego wpływu na samice, działania embriotoksycznego czy teratogenne. Badania płodności i ogólnych funkcji rozrodczych wykazały, że w wyniku podawania tego samego analogicznego przeciwciała zmniejszyła się liczba ciężarnych myszy. Nie wiadomo, czy to działanie było wynikiem wpływu na samce i (lub) samice. W 6 miesięcznym badaniu u myszy, w którym zastosowano to samo analogiczne przeciwciała przeciw mysiemu TNF_{α} , u niektórych narażonych samców myszy obserwowano złogi na torebce soczewki. Nie wykonano specjalnych badań okulistycznych u pacjentów w celu zbadania znaczenia tego efektu dla ludzi.

Nie przeprowadzano długoterminowych badań oceny karcynogenności infliksymabu. Badania na myszach z niedoborem TNF_{α} nie wykazały wzrostu guzów po prowokacji znanymi czynnikami wywołującymi i (lub) nasilającymi ich wzrost.

Podawanie podskórne produktu leczniczego Remsima białym królikom w Nowej Zelandii było dobrze tolerowane w rzeczywistych stężeniach, jakie mają być stosowane u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy
Trójwodny octan sodu
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80 (E433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać. Przechowywać ampulko-strzykawkę lub wstrzykiwacz w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Produkt leczniczy można przechowywać w temperaturach do 25°C przez okres do 28 dni. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie użyty w ciągu tych 28 dni, należy go wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Remsima 120 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Remsima 120 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce jednorazowego użytku (szkło typu I) z korkiem tłoczka (z elastomeru powleczonym warstwą FluroTec) i igłą ze sztywną osłoną.

Opakowania:

- 1 ampułko-strzykawka (1 ml sterylnego roztworu) z 2 gazikami nasączonymi alkoholem.
- 2 ampułko-strzykawki (1 ml sterylnego roztworu) z 2 gazikami nasączonymi alkoholem.
- 4 ampułko-strzykawki (1 ml sterylnego roztworu) z 4 gazikami nasączonymi alkoholem.
- 6 ampułko-strzykawki (1 ml sterylnego roztworu) z 6 gazikami nasączonymi alkoholem.

Remsima 120 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z automatycznym zabezpieczeniem igły

Remsima 120 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jednorazowego użytku z automatycznym zabezpieczeniem igły. Strzykawka wykonana jest ze szkła typu I i wyposażona w korek tłoczka (z elastomeru powleczonego warstwą FluroTec) i igłę ze sztywną osłoną.

Opakowania:

- 1 ampułko-strzykawka z automatycznym zabezpieczeniem igły (1 ml sterylnego roztworu) z 2 gazikami nasączonymi alkoholem.
- 2 ampułko-strzykawki z automatycznym zabezpieczeniem igły (1 ml sterylnego roztworu) z 2 gazikami nasączonymi alkoholem.
- 4 ampułko-strzykawki z automatycznym zabezpieczeniem igły (1 ml sterylnego roztworu) z 4 gazikami nasączonymi alkoholem.
- 6 ampułko-strzykawki z automatycznym zabezpieczeniem igły (1 ml sterylnego roztworu) z 6 gazikami nasączonymi alkoholem.

Remsima 120 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Remsima 120 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jednorazowego użytku. Strzykawka wykonana jest ze szkła typu I i wyposażona w korek tłoczka (z elastomeru powleczonego warstwą FluroTec) i igłę ze sztywną osłoną.

Opakowania:

- 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony (1 ml sterylnego roztworu) z 2 gazikami nasączonymi alkoholem.
- 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione (1 ml sterylnego roztworu) z 2 gazikami nasączonymi alkoholem.
- 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione (1 ml sterylnego roztworu) z 4 gazikami nasączonymi alkoholem.
- 6 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione (1 ml sterylnego roztworu) z 6 gazikami nasączonymi alkoholem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Remsima jest klarownym do opalizującego, bezbarwnym do białobrazowego roztworem. Nie używać, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząsteczki stałe.

Po użyciu umieścić ampułko-strzykawkę/ ampułko-strzykawkę z automatycznym zabezpieczeniem igły/wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w odpornym na przebicie pojemniku i usunąć zgodnie z wymogami lokalnych przepisów. Nie przeznaczać urządzenia do wstrzykiwań do recyklingu.

Produkt leczniczy przechowywać zawsze w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEN NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.11. 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Remsima 40 mg/ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Remsima 100 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Każdy 1 ml koncentratu zawiera 40 mg infliksymabu*.

Każda fiolka zawiera 100 mg infliksymabu*.

Remsima 350 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Każdy 1 ml koncentratu zawiera 40 mg infliksymabu*.

Każda fiolka zawiera 350 mg infliksymabu*.

* Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wytwarzanym przez mysia linię komórkową hybrydoma przy zastosowaniu technologii rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Lek zawiera 45 mg sorbitolu (E420) oraz 0,5 mg polisorbatu 80 (E433) w każdym 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrzysty do opalizującego roztwór, ciecz bezbarwna do jasnobrązowej o pH $5,0 \pm 0,2$ i osmolalności 276–346 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Produkt leczniczy Remsima w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:

- dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwrumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs), w tym metotreksatem.
- dorosłych pacjentów z ciężką, czynną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).

W tych grupach pacjentów, badania radiologiczne wykazywały zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów (patrz punkt 5.1).

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w:

- leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

- leczeniu czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) była niewystarczająca. Produkt leczniczy Remsima należy podawać:

- w skojarzeniu z metotreksatem
- lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

W badaniach radiologicznych, u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie infliksymabem poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca

Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Remsima powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia

stawów, zapalnych chorób jelit, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów lub łuszczycy. Produkt leczniczy Remsima należy podawać dożylnie. Infuzje produktu leczniczego Remsima powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remsima powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i kartę przypominającą dla pacjenta.

W czasie leczenia produktem leczniczym Remsima, dawki stosowanych jednocześnie innych leków, np. kortykosteroidów czy leków immunosupresyjnych, powinny być zoptymalizowane.

Ważne jest, aby sprawdzić etykiety produktu celem upewnienia się, że pacjentowi podaje się przepisany mu produkt leczniczy w prawidłowej postaci (dożylny lub podskórny). Produkt leczniczy podskórny Remsima nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie drogą podskórnego wstrzyknięcia.

Dawkowanie

Dorośli (≥18 lat)

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

3 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc. podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni.

Produkt leczniczy Remsima musi być podawany równocześnie z metotreksatem.

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 12 tygodni leczenia. Jeśli odpowiedź pacjenta nie jest odpowiednia lub po tym okresie odpowiedź zaniknie, należy rozważyć stopniowe zwiększenie dawki o około 1,5 mg/kg mc., do maksymalnej dawki 7,5 mg/kg mc., co 8 tygodni. Alternatywnie można rozważyć podawanie dawki 3 mg/kg mc., w odstępie co 4 tygodnie. Jeśli uzyskano odpowiednią odpowiedź u pacjentów, należy kontynuować leczenie wybraną dawką lub z wybraną częstością podawania. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia lub po dostosowaniu dawki.

Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie dodatkowo 5 mg/kg mc. po 2 tygodniach od pierwszego podania leku. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 2 dawek, nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w ciągu 6 tygodni na podanie pierwszej infuzji.

U pacjentów odpowiadających na leczenie zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:

- Podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 6 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, a następnie infuzje co 8 tygodni lub
- Ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy choroby wystąpią ponownie (patrz poniżej „Ponowne podanie” i punkt 4.4).

Pomimo braku porównawczych doniesień, istnieją ograniczone dane wskazujące, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg mc., ale u których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można odpowiedź na leczenie przywrócić poprzez zwiększenie dawki leku (patrz punkt 5.1). Należy dokładnie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwowano żadnej korzyści terapeutycznej po dostosowaniu dawki leku.

Postać czynna choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 3 dawek, nie należy kontynuować leczenia infliksymabem.

U pacjentów odpowiadających na leczenie zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:

- Podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni lub
- Ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy podmiotowe lub przedmiotowe choroby nawrócą, a następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni (patrz poniżej „Ponowne podanie” i punkt 4.4).

Pomimo braku porównawczych doniesień, istnieją ograniczone dane wskazujące, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg mc., ale u których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można odpowiedź na leczenie przywrócić poprzez zwiększenie dawki leku (patrz punkt 5.1). Należy dokładnie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwowano żadnej korzyści terapeutycznej po dostosowaniu dawki leku.

Doświadczenie z ponownym podawaniem w przypadku nawrotu objawów podmiotowych lub przedmiotowych choroby Leśniowskiego-Crohna jest ograniczone. Brak porównawczych wyników dotyczących stosunku korzyści do ryzyka z innymi alternatywnymi metodami ciągłego leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni leczenia, tj. po podaniu trzech dawek. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie tego okresu.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie do 6 tygodnia (tj. po podaniu 2 dawek), nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.

Łuszczycowe zapalenie stawów

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.

Łuszczyca

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek), nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.

Ponowne podanie w chorobie Leśniowskiego-Crohna i reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS)

Jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby, infliksymab można podać ponownie w ciągu 16 tygodni od ostatniej infuzji. W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one, gdy przerwa w stosowaniu infliksymabu była krótsza niż 1 rok (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa ponownego stosowania infliksymabu po przerwie dłuższej niż 16 tygodni. Dotyczy to zarówno pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna jak i z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Ponowne podanie we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 8 tygodni (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Ponowne podanie w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 6 do 8 tygodni (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Ponowne podanie w łuszczykowym zapaleniu stawów

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 8 tygodni (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Ponowne podanie w łuszczycy

Ograniczone doświadczenie dotyczące ponownego podania w łuszczycy jednej dawki infliksymabu po 20-tygodniowej przerwie wskazuje na zmniejszenie skuteczności i zwiększenie liczby przypadków łagodnych lub średnio nasilonych reakcji związanych z infuzją w porównaniu do pierwszego kursu leczenia (patrz punkt 5.1).

Ograniczone doświadczenie dotyczące ponownego leczenia po kolejnym rzucie choroby za pomocą schematów reindukcyjnych wskazuje na większy odsetek reakcji na wlew, w tym poważnych reakcji na wlew, w porównaniu do 8-tygodniowego leczenia podtrzymującego (patrz punkt 4.8).

Ponowne podanie leku w poszczególnych wskazaniach

W przypadku przerwania leczenia podtrzymującego i potrzeby ponownego włączenia produktu nie zaleca się stosowania schematu reindukcyjnego (patrz punkt 4.8). W tej sytuacji infliksymab należy ponownie podać w dawce pojedynczej, a następnie w dawce podtrzymującej zgodnie z powyższymi zaleceniami.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań produktu leczniczego infliksymabu w populacji pacjentów w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku pacjenta. Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2). W celu uzyskania większej ilości informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

Nie badano infliksymabu w tej grupie pacjentów. Nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawki leku (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Choroba Leśniowskiego-Crohna (6 do 17 lat)

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia (patrz punkt 5.1).

Niektórzy pacjenci mogą wymagać krótszych przerw między poszczególnymi dawkami, aby utrzymać korzyści kliniczne, podczas gdy u innych mogą wystarczyć dłuższe przerwy. U pacjentów, u których odstęp między dawkami skrócono do mniej niż 8 tygodni, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być większe. W przypadku osób, u których po zmianie odstępu między dawkami nie wykazano żadnych oznak wskazujących na dodatkowe korzyści terapeutyczne, należy starannie rozważyć możliwość kontynuowania terapii według schematu ze skróconym odstępem.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności infliksymabu u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna w wieku poniżej 6 lat. Aktualne dane farmakokinetyczne przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (6 do 17 lat)

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia (patrz punkt 5.1).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności infliksymabu u dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w wieku poniżej 6 lat. Aktualne dane farmakokinetyczne przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Łuszczyca

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności infliksymabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu łuszczycy. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności infliksymabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności infliksymabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Infliksymab powinien być podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny. Wszystkich pacjentów, którym podano infliksymab, należy obserwować przez co najmniej 1-2 godzin po infuzji, aby zauważyć ostre reakcje związane z infuzją leku. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, taki jak adrenalina, leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Pacjenci mogą otrzymać wcześniej np. lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i (lub) paracetamol; można również zmniejszyć szybkość infuzji, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją, szczególnie w przypadkach, gdy reakcje związane z infuzją występowały w przeszłości (patrz punkt 4.4).

Krótszy czas podawania wlewu we wskazaniach dla dorosłych

U starannie wybranych dorosłych pacjentów, którzy tolerowali przynajmniej trzy początkowe 2-godzinne wlewy infliksymabu (faza indukcji) i otrzymują leczenie podtrzymujące, można uwzględnić podanie kolejnych wlewów w czasie nie krótszym niż 1 godzina. Jeśli w wyniku podania krótszego wlewu u pacjenta wystąpi reakcja poinfuzyjna, a leczenie ma być kontynuowane, można rozważyć wolniejsze tempo podawania wlewu. Nie przeprowadzono badań dotyczących krótszego czasu podawania wlewu w dawkach ≥ 6 mg/kg mc. (patrz punkt 4.8).

Instrukcje dotyczące przygotowania i sposobu podawania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z wrodzoną nietolerancją fruktozy (HFI). Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć HFI na podstawie kryteriów klinicznych odpowiednich dla wieku pacjenta (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość

Stosowanie infliksymabu było związane z wystąpieniem ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego (patrz punkt 4.8).

Ostre reakcje związane z infuzją, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą rozwinąć się w czasie infuzji (w ciągu kilku sekund) lub w ciągu kilku godzin po infuzji. Jeśli wystąpią ostre reakcje związane z infuzją, należy natychmiast przerwać infuzję. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, w skład którego wchodzi: adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Aby zapobiec łagodnym i przemijającym reakcjom związanym z infuzją, pacjent może wcześniej otrzymać np. leki przeciwhistaminowe, hydrokortyzon i (lub) paracetamol.

Mogące się tworzyć przeciwciała przeciwko infliksymabowi są związane ze wzrostem częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Mała część reakcji związanych z infuzją należała do poważnych reakcji alergicznych. Obserwowano związek między powstawaniem przeciwciał wobec infliksymabu i skróceniem trwania odpowiedzi na leczenie. Jednoczesne podanie immunomodulatorów było związane ze zmniejszeniem liczby przypadków powstawania przeciwciał wobec infliksymabu i częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Działanie jednocześnie stosowanego leczenia immunomodulacyjnego było lepiej wyrażone u epizodycznie leczonych pacjentów niż u pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące. Pacjenci, którzy przerywają leczenie immunosupresyjne przed lub podczas leczenia infliksymabem, mają zwiększone ryzyko powstawania tych przeciwciał. Przeciwciała wobec infliksymabu nie zawsze są możliwe do wykrycia w próbkach surowicy. Jeśli wystąpią poważne reakcje, należy zastosować leczenie objawowe i nie wolno podawać kolejnych infuzji infliksymabu (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych obserwowano reakcje nadwrażliwości typu późnego. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami infliksymabu. Należy zalecić pacjentowi, aby w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek opóźnionej reakcji niepożądanego natychmiast zasięgnął porady lekarskiej (patrz punkt 4.8). Pacjenci leczeni ponownie po długiej przerwie, muszą być bardzo uważnie obserwowani z uwagi na możliwość wystąpienia objawów nadwrażliwości typu późnego.

Zakażenia

Pacjenci muszą być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia infliksymabem. Eliminacja infliksymabu może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie infliksymabem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy.

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, w tym u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie infliksymabu. Pacjentom należy doradzić aby, jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia.

Czynnik martwicy nowotworu alfa (ang. tumour necrosis factor alpha, TNF_{α}) pośredniczy w zapaleniu i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną. Dane doświadczalne wskazują, że TNF_{α} jest istotny dla wewnątrzkomórkowego zwalczania zakażeń. Badania kliniczne wskazują, że obrona gospodarza przeciw zakażeniom jest zmniejszona u niektórych pacjentów leczonych infliksymabem.

Należy zauważyć, że zahamowanie TNF_{α} może maskować objawy zakażenia, takie jak np. gorączkę.

Wczesne rozpoznanie nietypowych objawów klinicznych poważnych zakażeń i rzadkich, typowych objawów klinicznych oraz nietypowych zakażeń ma największy wpływ na skrócenie czasu do postawienia diagnozy i rozpoczęcia leczenia.

Pacjenci przyjmujący leki blokujące TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia.

U pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń prowadziły do zgonu; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności $> 5\%$, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę.

Pacjentów leczonych infliksymabem, u których wystąpiło nowe zakażenie, należy poddać bardzo dokładnej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie infliksymabu i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia.

Gruźlica

Obserwowano przypadki czynnej gruźlicy u pacjentów przyjmujących infliksymab. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa.

Przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebycia gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. Należy również przeprowadzić u wszystkich pacjentów (można zastosować miejscowe zalecenia) odpowiednie badania przesiewowe (na przykład próba tuberkulinowa, rentgen klatki piersiowej i (lub) test wydzielania interferonu gamma). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w karcie przypominającej dla pacjenta. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z obniżoną odpornością.

W przypadku zdiagnozowania czynnej gruźlicy nie można rozpoczynać leczenia infliksymabem (patrz punkt 4.3).

Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy. We wszystkich sytuacjach opisanych poniżej, należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z leczenia infliksymabem.

W przypadku zdiagnozowania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem należy podjąć leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

U pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem.

Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie.

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy infliksymab obserwowano przypadki czynnej gruźlicy podczas leczenia gruźlicy utajonej i po jego zakończeniu.

Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia infliksymabem.

Inwazyjne zakażenia grzybicze

U pacjentów leczonych infliksymabem należy podejrzewać inwazyjne zakażenie grzybicze, takie jak aspergiloza, kandydoza, pneumocystoza, histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, w przypadku wystąpienia ciężkiej choroby układowej.

Należy również skonsultować się z lekarzem specjalizującym się w rozpoznawaniu i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych na wczesnym etapie podczas badania tych pacjentów.

Inwazyjne zakażenia grzybicze mogą występować raczej w postaci choroby rozsianej, niż umiejscowionej, a u niektórych pacjentów z czynnym zakażeniem badania w kierunku antygenów i przeciwciał mogą dawać wyniki ujemne. Należy wdrożyć odpowiednią przeciwgrzybiczą terapię empiryczną, jednocześnie prowadząc badania diagnostyczne, z uwzględnieniem zarówno ryzyka ciężkiego zakażenia grzybiczego, jak i ryzyka leczenia przeciwgrzybiczego.

U pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych takich jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania infliksymabu przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.

Choroba Leśniowskiego-Crohna z przetokami

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami z ostrymi, ropnymi przetokami nie wolno rozpoczynać leczenia infliksymabem do czasu wykluczenia obecności źródła możliwego zakażenia, w szczególności ropnia (patrz punkt 4.3).

Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)

U pacjentów otrzymujących inhibitor TNF, w tym infliksymab, którzy byli długotrwałymi nosicielami wirusa HBV, występowała wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonów.

Przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnimi wynikami badań w kierunku HBV zaleca się przeprowadzenie konsultacji z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Remsima, należy bardzo dokładnie monitorować w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia infliksymabem oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z leczeniem inhibitorami TNF w celu zahamowania wznowy HBV nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie infliksymabem i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych

Po wprowadzeniu infliksymabu do obrotu obserwowano przypadki żółtaczk i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W pojedynczych przypadkach w wyniku niewydolności wątroby doszło do przeszczepienia wątroby lub zgonu. Pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi dysfunkcji wątroby należy badać w kierunku uszkodzenia wątroby. Jeśli wystąpi żółtaczka i (lub) aktywność ALAT jest ≥ 5 razy większa niż górna granica normy, należy zaniechać stosowania infliksymabu i wykonać dokładne badania występujących zaburzeń.

Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i anakinry

W badaniach klinicznych jednoczesne podanie anakinry i innego związku hamującego TNF $_{\alpha}$ - etanerceptu było związane z ciężkimi zakażeniami i neutropenią bez zwiększenia skuteczności w porównaniu do etanerceptu stosowanego osobno. Ze względu na rodzaj reakcji niepożądanych obserwowanych po podaniu etanerceptu w skojarzeniu z anakinrą można spodziewać się wystąpienia podobnych działań niepożądanych po podaniu anakinry i innych związków hamujących TNF $_{\alpha}$. Z tego względu nie zaleca się kojarzenia infliksymabu z anakinrą.

Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i abataceptu

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie antagonistów TNF i abataceptu było związane ze zwiększonym ryzykiem występowania zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, w porównaniu z samymi antagonistami TNF, natomiast nie prowadziło do uzyskania większej korzyści klinicznej. Nie zaleca się stosowania infliksymabu w skojarzeniu z abataceptem.

Równoczesne podawanie innych leków biologicznych

Dane dotyczące podawania infliksymabu równocześnie z innymi produktami leczniczymi biologicznymi stosowanymi w leczeniu takich samych chorób, jakie leczy się infliksymabem, są niewystarczające. Nie zaleca się podawania infliksymabu równocześnie z tymi lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Zmiana jednego produktu leczniczego biologicznego z grupy DMARDS na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDS

Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny produkt leczniczy biologiczny należy zachować ostrożność, a pacjenci powinni być nadal monitorowani, gdyż nakładanie się na siebie działań leków biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia reakcji niepożądanych, w tym zakażenia.

Szczepienia

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima pacjenci otrzymali w miarę możliwości wszystkie szczepionki, jakie powinni przyjąć zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi kalendarza szczepień. Pacjenci stosujący infliksymab mogą być jednocześnie szczepieni, z wyłączeniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkty 4.5 i 4.6).

W podgrupie 90 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów uczestniczących w badaniu ASPIRE u podobnego odsetka pacjentów w każdej grupie leczenia (metotreksat plus: placebo [n = 17], infliksymab w dawce 3 mg/kg mc. [n = 27] lub 6 mg/kg mc. [n = 46]) uzyskano skuteczne dwukrotne zwiększenie miana przeciwciał po podaniu poliwalentnej szczepionki przeciwko pneumokokom, co świadczy o tym, że infliksymab nie zakłóca humoralnej odpowiedzi immunologicznej niezależnej od limfocytów T. Jednak wyniki badań przedstawione w opublikowanych artykułach dotyczące stosowania produktu leczniczego w różnych wskazaniach (np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczycy, chorobie Leśniowskiego-Crohna) wskazują na

to, że szczepionki niezawierające żywych drobnoustrojów podawane w trakcie leczenia anty-TNF, w tym infliksymabu, mogą wywołać słabszą odpowiedź immunologiczną niż u pacjentów nieleczonych anty-TNF.

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

Dane dotyczące odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anty-TNF są ograniczone. Po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może dojść do rozwoju zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje z infliksymabem.

Ekspozycja niemowlęcia w okresie życia płodowego

U niemowląt narażonych w okresie życia płodowego na infliksymab, zgłaszano przypadki zgonów z powodu rozsianego zakażenia prątkami *Bacillus Calmette-Guérin* (ang. *Bacillus Calmette-Guérin*, BCG) po podaniu szczepionki BCG po porodzie. Po porodzie zaleca się zachowanie dwunastomiesięcznego okresu oczekiwania przed podaniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom narażonym w okresie życia płodowego na infliksymab. Jeżeli stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne lub infliksymab podawano wyłącznie w pierwszym trymestrze ciąży, można rozważyć podanie szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje we wcześniejszym terminie, gdy szczepienie wiąże się z wyraźną korzyścią kliniczną dla danego niemowlęcia (patrz punkt 4.6).

Ekspozycja niemowlęcia karmionego piersią

Nie zaleca się podawania szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje niemowlęciu karmionemu piersią w czasie, gdy matka przyjmuje infliksymab, chyba że stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne (patrz punkt 4.6).

Czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

Podanie innych czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym, takich jak atenuowane bakterie (np. szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej), może spowodować rozwój zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z infliksymabem.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Względny niedobór TNF_{α} wywołany leczeniem anty-TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego infliksymabem wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie infliksymabem (patrz punkt 4.8).

Przypadki neurologiczne

Stosowanie czynników hamujących aktywność TNF, takich jak infliksymab, związane jest z przypadkami pojawienia się lub nasilenia objawów klinicznych i (lub) radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillain-Barré. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania anty-TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem. Jeśli rozwiną się te zaburzenia, należy rozważyć zaprzestanie leczenia infliksymabem.

Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne

W tych badaniach klinicznych czynników hamujących aktywność TNF, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, u pacjentów otrzymujących związki hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych infliksymabu dla wszystkich zarejestrowanych wskazań częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych infliksymabem była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej, ale chłoniaki występowały rzadko. W okresie porejestracyjnym u pacjentów leczonych antagonistą TNF opisywano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, z wieloletnią wysoką aktywnością choroby, stwierdza się zwiększone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka.

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie infliksymabu u pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów u pacjentów leczonych infliksymabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. U pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia nowotworów złośliwych z powodu nałogowego palenia należy zachować ostrożność rozważając leczenie.

Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi aktywność TNF (patrz punkt 4.8). U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie czynnikami hamującymi aktywność TNF.

Należy również zachować ostrożność u pacjentów z łuszczycą, u których stosowano intensywne leczenie immunosupresyjne lub długotrwałe leczenie PUVA.

W okresie porejestracyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat), w tym infliksymabem, opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony (ang. hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL) u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF w tym infliksymabem. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Prawie wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z antagonistą TNF lub bezpośrednio przed jego przyjęciem. Zdecydowana większość przypadków tej choroby w czasie leczenia infliksymabem wystąpiła u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w większości dotyczyły one młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z infliksymabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych infliksymabem (patrz punkt 4.8).

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, zgłaszano przypadki występowania czerniaka i raka z komórek Merkla (patrz punkt 4.8). Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry.

Populacyjne retrospektywne badanie kohortowe na podstawie danych ze szwedzkich rejestrów medycznych wykazało zwiększoną częstość występowania raka szyjki macicy u kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentek nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi lub populacji ogólnej, w tym kobiet w wieku

powyżej 60 lat. Należy kontynuować rutynowe badania przesiewowe u kobiet leczonych infliksymabem, w tym u kobiet w wieku powyżej 60 lat.

Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjenci z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów, którzy wcześniej mieli dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i w czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsje zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Obecnie dostępne dane nie wykazują, że leczenie infliksymabem wpływa na ryzyko rozwoju dysplazji i raka jelita grubego.

Ponieważ nie określono prawdopodobieństwa zwiększonego ryzyka rozwoju raka u pacjentów z nowo zdiagnozowaną dysplazją leczonych infliksymabem, ryzyko i korzyści wynikające z kontynuowania leczenia dla każdego pacjenta powinny być dokładnie rozważone przez lekarza.

Niewydolność serca

Infliksymab należy ostrożnie podawać pacjentom z łagodną niewydolnością serca (NYHA klasa I/II). Pacjentów należy bardzo uważnie monitorować, a w razie wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilania się istniejących (patrz punkty 4.3 i 4.8) nie wolno kontynuować leczenia infliksymabem.

Reakcje hematologiczne

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, obserwowano przypadki pancytopenii, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii. Wszyscy pacjenci powinni zostać poinstruowani o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej, jeśli wystąpią u nich objawy przedmiotowe lub podmiotowe mogące wskazywać na dyskrazję (np. utrzymująca się gorączka, powstawanie siniaków, krwawienie, błądź). U pacjentów z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia infliksymabem.

Inne

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia infliksymabem u pacjentów po zabiegach chirurgicznych, w tym po endoprotezoplastyce stawów. W przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania infliksymabu. Pacjenci wymagający przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego podczas leczenia infliksymabem muszą być bardzo uważnie monitorowani pod kątem zakażeń, dlatego należy zastosować odpowiednie środki.

W przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna brak odpowiedzi na leczenie może wskazywać na obecność ustalonego włókniejącego zwężenia jelita, która może wymagać leczenia chirurgicznego. Nie ma dowodu wskazującego, że infliksymab pogarsza lub powoduje wystąpienia włókniejącego zwężenia jelita.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych infliksymabem, niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Część zakażeń miała skutek śmiertelny. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku ze względu na ryzyko wystąpienia zakażenia (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Zakażenia

W badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano u większego odsetka dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8).

Szczepienia

Zaleca się, aby dzieci i młodzież przed rozpoczęciem leczenia infliksymabem otrzymały w miarę możliwości wszystkie szczepionki, jakie powinny przyjąć w danym wieku zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi kalendarza szczepień. Dzieci i młodzież stosujący infliksymab mogą być jednocześnie szczepieni, z wyłączeniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkty 4.5 i 4.6).

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W okresie porejestacyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat), w tym infliksymabem, opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF, w tym infliksymabem. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Prawie wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z antagonistą TNF lub bezpośrednio przed jego przyjęciem. Zdecydowana większość przypadków tej choroby w czasie leczenia infliksymabem wystąpiła u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego; w większości dotyczyły one młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego AZA lub 6-MP z infliksymabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych infliksymabem (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sorbitol

Lek zawiera 45 mg sorbitolu (E420) w każdym ml. Pacjenci z wrodzoną nietolerancją fruktozy (HFI) nie mogą stosować koncentratu Remsima do sporządzania roztworu do infuzji. U pacjentów z HFI rozwija się spontaniczna awersja do pokarmów zawierających fruktozę, która może współistnieć z wystąpieniem objawów, takich jak wymioty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, apatia oraz zahamowanie wzrostu i masy ciała. Dlatego przed podaniem koncentratu Remsima należy dokładnie zbierać wywiad dotyczący objawów HFI u każdego pacjenta. W przypadku przypadkowego podania leku i podejrzenia nietolerancji fruktozy infuzję należy natychmiast przerwać, przywrócić prawidłowy poziom glikemii i ustabilizować funkcje narządów w ramach intensywnej opieki medycznej (patrz punkt 4.3).

Polisorbat 80

Lek zawiera 1,3 mg polisorbatu 80 w każdej fiole 100 mg, co odpowiada 0,5 mg/ml, oraz 4,4 mg polisorbatu 80 w każdej fiole 350 mg, co odpowiada 0,5 mg/ml. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

Sód

Produkt leczniczy Remsima zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za "wolny od sodu". Produkt leczniczy Remsima jest jednak rozcieńczany w 0,9% (9 mg/ml)

roztworze chlorku sodu do infuzji. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie (patrz punkt 6.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

U pacjentów z RZS, łuszczycowym zapaleniem stawów i chorobą Leśniowskiego-Crohna wykazano, że jednoczesne podawanie metotreksatu lub innych immunomodulatorów i infliksymabu ogranicza tworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi i zwiększa jego stężenie w surowicy krwi. Jednakże wyniki te nie są pewne z uwagi na ograniczenia zastosowanej metody oznaczania infliksymabu i przeciwciał przeciwko infliksymabowi w surowicy.

Kortykosteroidy nie wykazują istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę infliksymabu.

Nie zaleca się kojarzenia infliksymabu z innymi biologicznymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu tych samych chorób, w których podaje się infliksymab, w tym także z anakinrą i abataceptem (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się równoczesnego stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje z infliksymabem. Nie zaleca się także podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom narażonym w okresie życia płodowego na infliksymab przez 12 miesięcy po porodzie. Jeżeli stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne lub infliksymab podawano wyłącznie w pierwszym trymestrze ciąży, można rozważyć podanie szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje we wcześniejszym terminie, gdy szczepienie wiąże się z wyraźną korzyścią kliniczną dla danego niemowlęcia (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się podawania szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje niemowlęciu karmionemu piersią w czasie, gdy matka przyjmuje infliksymab, chyba że stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z infliksymabem (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych, aby zapobiec zaiszczeniu w ciążę. Stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia infliksymabem.

Ciąża

Umiarkowana liczba prospektywnie rejestrowanych ciąż, zakończonych żywym urodzeniem o znanym zakończeniu w czasie których zastosowano infliksymab, w tym około 1100 ciąż w czasie których stosowano infliksymab w pierwszym trymestrze, nie wskazuje na zwiększenie odsetka wad rozwojowych u noworodków.

Na podstawie badania obserwacyjnego prowadzonego w północnej Europie, u kobiet u których stosowano infliksymab w czasie ciąży (z jednoczesnym stosowaniem lub bez jednoczesnego stosowania leków immunomodulacyjnych/kortykosteroidów, 270 ciąż) zaobserwowano zwiększone ryzyko (OR, 95% CI; wartość p) wykonania cesarskiego cięcia (1,50; 1,14-1,96; p = 0,0032), wystąpienia porodu przedwczesnego (1,48; 1,05-2,09; p = 0,024), noworodków za małych w stosunku do wieku ciążowego (2,79; 1,54-5,04; p = 0,0007) oraz noworodków z niską masą urodzeniową (2,03; 1,41-2,94; p = 0,0002) w porównaniu do kobiet u których stosowano wyłącznie leki

immunomodulacyjne/kortykosteroidy (6460 ciąż). Potencjalne znaczenie narażenia na infliksymab i (lub) nasilenia choroby podstawowej w tych przypadkach pozostaje niejasne.

Z uwagi na hamowanie TNF α , infliksymab podawany w czasie ciąży może zaburzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodków. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u myszy, z zastosowaniem analogicznego przeciwciała, które wybiórczo hamuje aktywność mysiego TNF α , nie stwierdzono działania toksycznego na organizm matki oraz działania embriotoksycznego i teratogennego (patrz punkt 5.3).

Dostępne doświadczenie kliniczne jest ograniczone, Infliksymab należy stosować u kobiet w okresie ciąży wyłącznie, jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

Infliksymab przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt do 12 miesięcy po porodzie. Niemowlęta narażone w okresie życia płodowego na infliksymab mogą być w grupie zwiększonego ryzyka zakażenia, w tym ciężkiego rozsianego zakażenia, które może zagrażać życiu. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (np. szczepionki BCG) niemowlętom, narażonym w okresie życia płodowego na infliksymab przez 12 miesięcy po porodzie (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeżeli stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne lub infliksymab podawano wyłącznie w pierwszym trymestrze ciąży, można rozważyć podanie szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje we wcześniejszym terminie, gdy szczepienie wiąże się z wyraźną korzyścią kliniczną dla danego niemowlęcia. Zgłaszano również przypadki agranulocytozy (patrz punkt 4.8).

Karmienie piersią

Ograniczone dane z opublikowanej literatury wskazują, że infliksymab był wykrywany w niewielkich ilościach w mleku ludzkim w stężeniach do 5% stężenia w surowicy u matki. Infliksymab był także wykrywany w surowicy u niemowlęcia po ekspozycji na infliksymab podczas karmienia piersią. Chociaż przewiduje się, że ekspozycja ogólnoustrojowa u niemowlęcia karmionego piersią będzie niska, ponieważ infliksymab jest w znacznym stopniu rozkładany w przewodzie pokarmowym, nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlęciu karmionemu piersią w czasie, gdy matka przyjmuje infliksymab, chyba że stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne. Można rozważyć stosowanie infliksymabu podczas karmienia piersią.

Płodność

Niepełne wyniki badań przedklinicznych nie pozwalają określić wpływu infliksymabu na płodność i funkcje rozrodcze (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Remsima może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu infliksymabu mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem czynników blokujących TNF, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały reaktywacja HBV, zastoinowa niewydolność serca (ang. congestive heart failure, CHF), ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych,

chłoniak, HSTCL, białaczka, rak z komórek Merkla, czerniak, nowotwory u dzieci, sarkoidoza/ reakcja sarkoidopodobna, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją (patrz punkt 4.4).

Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

W Tabeli 1 przedstawione są działania niepożądane, zebrane z danych z badań klinicznych, jak również działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek, obejmujące także przypadki zakończone zgonem. Działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów narządowych uporządkowano wg. następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1
Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
Bardzo często:	Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes, COVID-19*).
Często:	Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień).
Niezbyt często:	Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza, grzybica paznokci).
Rzadko:	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydiodomykoza, kryptokokoza, blastomykoza], zakażenia bakteryjne [zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza] oraz zakażenia wirusowe [wirus cytomegalii]), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
Częstość nieznana:	Zakażenie z przełamania po zaszczepieniu (po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab)**.
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	
Rzadko:	Chłoniak, chłoniak nieziarniczy, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak, rak szyjki macicy.
Częstość nieznana:	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych mężczyzn z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla, mięsak Kaposiego.
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Często:	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.
Niezbyt często:	Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza.
Rzadko:	Agranulocytoza (w tym u niemowląt po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab), zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa.
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Często:	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego.
Niezbyt często:	Reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczą.
Rzadko:	Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna.

<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Niezbyt często:	Dyslipidemia.
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Często:	Depresja, bezsenność.
Niezbyt często:	Amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość.
Rzadko:	Apatia.
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bardzo często:	Ból głowy.
Często:	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja.
Niezbyt często:	Napad padaczkowy, neuropatia.
Rzadko:	Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa).
Częstość nieznana:	Incydenty naczyniowo-mózgowe występujące w ścisłym związku czasowym z infuzją.
<i>Zaburzenia oka</i>	
Często:	Zapalenie spojówek.
Niezbyt często:	Zapalenie rogówki, obrzęk okołoczołowy, jęczmień.
Rzadko:	Wewnętrzne zapalenie oka.
Częstość nieznana:	Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu 2 godzin po infuzji.
<i>Zaburzenia serca</i>	
Często:	Tachykardia, kołatania serca.
Niezbyt często:	Niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia.
Rzadko:	Sinica, wysięk osierdziowy.
Częstość nieznana:	Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego.
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Często:	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy.
Niezbyt często:	Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki.
Rzadko:	Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń.
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Bardzo często:	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok.
Często:	Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa.
Niezbyt często:	Obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy.
Rzadko:	Śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc).
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często:	Bóle brzucha, nudności.
Często:	Krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie.
Niezbyt często:	Perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg.

<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Często:	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Niezbyt często:	Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego.
Rzadko:	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczką.
Częstość nieznana:	Niewydolność wątroby.
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Często:	Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie.
Niezbyt często:	Wysypka pęcherzowa, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry.
Rzadko:	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyrączność, linijna IgA dermatoma pęcherzowa (ang. linear IgA bullous dermatosis, LABD), ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), reakcje liszajowate.
Częstość nieznana:	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego.
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często:	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców.
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Często:	Zakażenie układu moczowego.
Niezbyt często:	Odmiedniczkowe zapalenie nerek.
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
Niezbyt często:	Zapalenie pochwy.
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Bardzo często:	Reakcje związane z infuzją, ból.
Często:	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk.
Niezbyt często:	Zaburzenia procesów gojenia.
Rzadko:	Zmiany ziarniniakowe.
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Niezbyt często:	Dodatkowo autoprzeciwciała, przyrost masy ciała ¹ .
Rzadko:	Nieprawidłowy układ dopełniacza.

* Podczas stosowania produktu Remsima podawanego podskórnie zgłaszano przypadki zakażenia COVID 19.

** w tym gruźlica bydłęca (rozsiarne zakażenie BCG), patrz punkt 4.4

¹ Dla badań klinicznych z udziałem osób dorosłych prowadzonych dla wszystkich wskazań w 12. miesiącu kontrolowanego okresu badania mediana przyrostu masy ciała wyniosła 3,50 kg w przypadku uczestników leczonych infliksymabem w porównaniu z 3,00 kg u osób przyjmujących placebo. Mediana przyrostu masy ciała w przypadku wskazań związanych z chorobą zapalną jelit wyniosła 4,14 kg w przypadku osób leczonych infliksymabem w porównaniu z 3,00 kg u osób przyjmujących placebo, natomiast w przypadku wskazań reumatologicznych było to 3,40 kg dla osób leczonych infliksymabem i 3,00 kg dla osób przyjmujących placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją zdefiniowano w badaniach klinicznych jako każde zdarzenie niepożądane występujące w czasie infuzji lub w ciągu 1 godziny po infuzji. W badaniach klinicznych III fazy, u około 18% pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z 5% pacjentów otrzymujących placebo wystąpiły reakcje związane z infuzją. Reakcja poinfuzyjna wystąpiła u większej liczby pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab w monoterapii niż u pacjentów przyjmujących infliksymab jednocześnie z lekami immunomodulującymi. Zaprzesano leczenia u około 3% pacjentów z powodu działań związanych z infuzją. Objawy ustąpiły u wszystkich pacjentów w wyniku

wdrożenia odpowiedniego leczenia lub samoistnie. W grupie leczonej infliksymabem, w której reakcja poinfuzyjna wystąpiła w fazie indukcji (do 6 tygodnia), w okresie leczenia podtrzymującego (od 7 do 54 tygodnia) reakcja poinfuzyjna wystąpiła u 27% pacjentów. W grupie, w której w fazie indukcji nie wystąpiła reakcja poinfuzyjna, w okresie leczenia podtrzymującego wystąpiła ona u 9% pacjentów.

W badaniu klinicznym pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (ASPIRE), czas trwania pierwszych trzech wlewów miał wynosić ponad 2 godziny. U pacjentów, u których nie wystąpiły ciężkie reakcje poinfuzyjne, czas trwania kolejnych wlewów mógł być skrócony do nie mniej niż 40 minut. W tym badaniu klinicznym, 66% pacjentów (687 na 1 040) otrzymało przynajmniej jedną infuzję o skróconym czasie trwania - 90 minut lub krócej, a 44% pacjentów (454 na 1 040) otrzymało przynajmniej jedną infuzję o skróconym czasie trwania - 60 minut lub krócej. Wśród pacjentów leczonych infliksymabem, którzy otrzymali przynajmniej jedną infuzję o skróconym czasie trwania, reakcje związane z infuzją wystąpiły u 15% pacjentów a ciężkie reakcje związane z infuzją u 0,4% pacjentów.

W badaniu klinicznym SONIC z udziałem pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna reakcje związane z infuzją wystąpiły u 16,6% (27/163) pacjentów przyjmujących infliksymab w monoterapii, u 5% (9/179) pacjentów przyjmujących infliksymab w skojarzeniu z AZA oraz u 5,6% (9/161) pacjentów przyjmujących AZA w monoterapii. Jedna ciężka reakcja związana z infuzją (< 1%) wystąpiła u pacjenta przyjmującego infliksymab w monoterapii.

Z doświadczenia po wprowadzeniu infliksymabu do obrotu, z jego podawaniem związane były przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, w tym obrzęku krtani/gardła i ciężkiego skurczu oskrzeli oraz drgawek (patrz punkt 4.4). Obserwowano przypadki przemijającej utraty wzroku występujące w czasie infuzji lub w ciągu 2 godzin po infuzji infliksymabu. Obserwowano przypadki (niektóre ze skutkiem śmiertelnym) niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału mięśnia sercowego oraz zaburzeń rytmu serca. Niektóre z nich występowały w ścisłym związku czasowym z infuzją infliksymabu. Obserwowano również incydenty naczyniowo-mózgowe występujące w ścisłym związku czasowym z infuzją infliksymabu.

Reakcje na wlew po ponownym podaniu infliksymabu

Przeprowadzono badanie kliniczne u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego leczenia podtrzymującego za pomocą infliksymabu w porównaniu z ponownym leczeniem według schematu indukcyjnego (maksymalnie cztery wlewy w tygodniu zerowym, 2., 6. i 14.) po rzucie choroby. Pacjenci nie otrzymywali równolegle żadnych leków immunosupresyjnych. Poważne reakcje na wlew stwierdzono u 4% (8/219) pacjentów z grupy poddanej ponownemu leczeniu oraz u < 1% (1/222) pacjentów z grupy poddanej leczeniu podtrzymującemu. Większość poważnych reakcji na wlew miała miejsce podczas drugiego wlewu w 2. tygodniu. Odstęp pomiędzy ostatnią dawką podtrzymującą a pierwszą dawką reindukcyjną wynosił od 35 do 231 dni. Objawy obejmowały między innymi duszność, pokrzywkę, obrzęk twarzy i niedociśnienie. We wszystkich przypadkach leczenie infliksymabem przerwano i (lub) zastosowano inne leczenie, uzyskując całkowite ustąpienie objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Nadwrażliwość typu późnego

W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one, gdy przerwa w stosowaniu infliksymabu była krótsza niż 1 rok. W badaniach dotyczących łuszczycy reakcje nadwrażliwości typu późnego występowały we wczesnym okresie leczenia. Objawy podmiotowe i przedmiotowe obejmowały bóle mięśni i (lub) bóle stawów, z gorączką i (lub) wysypką. U niektórych pacjentów występował świąd, obrzęk twarzy, dłoni lub warg, utrudnione połykanie, pokrzywka, bóle gardła i bóle głowy.

Brak wystarczających danych dotyczących częstości występowania reakcji nadwrażliwości typu późnego po przerwie w stosowaniu infliksymabu dłuższej niż 1 rok. Jednakże ograniczone dane

z badań klinicznych wskazują, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami infliksymabu (patrz punkt 4.4).

W trwającym rok badaniu klinicznym z powtarzanymi infuzjami u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (badanie ACCENT I) częstość występowania objawów przypominających chorobę posurowiczą wynosiła 2,4%.

Immunogenność

U pacjentów, u których powstały przeciwciała przeciwko infliksymabowi, było większe prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji związanych z infuzją niż u tych, którzy nie mieli przeciwciał (około 2-3 razy). Równoczesne zastosowanie leczenia immunosupresyjnego wydaje się zmniejszać częstość reakcji związanych z infuzją.

W badaniach klinicznych po podaniu jednorazowym i wielokrotnym infliksymabu w dawkach od 1 do 20 mg/kg mc., wykryto przeciwciała przeciwko infliksymabowi u 14% pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu i u 24% pacjentów niepoddanych leczeniu immunosupresyjnemu. Wśród pacjentów z RZS, którzy otrzymali zalecony schemat powtarzanego leczenia metotreksatem, przeciwciała przeciwko infliksymabowi wystąpiły u 8% leczonych. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. sam lub w skojarzeniu z metotreksatem, obecność przeciwciał stwierdzono u 15% pacjentów (przeciwciała były obecne u 4% pacjentów otrzymujących metotreksat i u 26% pacjentów, którzy nie stosowali metotreksatu przed rozpoczęciem leczenia). U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące, przeciwciała przeciwko infliksymabowi wystąpiły u 3,3% pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne oraz u 13,3% pacjentów, którzy ich nie przyjmowali. Częstość występowania przeciwciał była 2-3 razy większa niż u pacjentów leczonych epizodycznie. Z powodu ograniczeń metody, negatywny wynik nie wykluczał obecności przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi. U pacjentów, u których oznaczono wysokie miano przeciwciał przeciwko infliksymabowi, odnotowano zmniejszenie skuteczności leku. U pacjentów z łuszczycą, u których stosowano infliksymab w leczeniu podtrzymującym bez równoczesnego podawania immunomodulatorów, przeciwciała wobec infliksymabu powstały u około 28% pacjentów (patrz punkt 4.4: „Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość”).

Zakażenia

U pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń prowadziły do zgonu; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności > 5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych 36% pacjentów leczonych infliksymabem było leczonych z powodu zakażeń w porównaniu do 25% pacjentów, którym podawano placebo.

W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów częstość występowania ciężkich zakażeń, w tym zapalenia płuc, była większa u pacjentów leczonych infliksymabem w skojarzeniu z metotreksatem niż u pacjentów leczonych samym metotreksatem, szczególnie po podaniu dawek 6 mg/kg mc. lub większych (patrz punkt 4.4).

W spontanicznych raportach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zakażenia są najczęściej występującym ciężkim działaniem niepożądanymi. Niektóre z tych przypadków prowadziły do zgonu. Prawie 50% opisanych zgonów związanych było z wystąpieniem zakażenia. Informowano o wystąpieniu śmiertelnych przypadków gruźlicy, w tym gruźlicy prosówkowej i gruźlicy o pozapłucnej lokalizacji (patrz punkt 4.4).

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W badaniach klinicznych infliksymabu, w których leczono 5 780 pacjentów, obejmujących 5 494 pacjento-lat, stwierdzono 5 przypadków chłoniaków i 26 przypadków nowotworów złośliwych, które nie były chłoniakami, w porównaniu z brakiem chłoniaków i 1 przypadkiem nowotworu złośliwego, który nie był chłoniakiem, u 1 600 pacjentów w grupie placebo, obejmującej 941 pacjento-lat.

W trwającej do 5 lat długotrwałej obserwacji bezpieczeństwa stosowania u pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych infliksymabu i obejmującej 6 234 pacjento-lat (3 210 pacjentów) stwierdzono 5 przypadków chłoniaków i 38 przypadków nowotworów złośliwych niebędących chłoniakami.

Informowano o przypadkach nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek (patrz punkt 4.4).

W eksploracyjnym badaniu klinicznym obejmującym pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką POChP, którzy palili papierosy w czasie badania lub w przeszłości, 157 dorosłych pacjentów leczono infliksymabem w dawkach podobnych do stosowanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i choroby Leśniowskiego-Crohna. U dziewięciu z nich ujawniły się nowotwory, w tym 1 przypadek chłoniaka. Mediana czasu obserwacji wynosiła 0,8 roku (częstość 5,7% [95% CI 2,65%-10,6%]). Stwierdzono jeden przypadek nowotworu wśród 77 pacjentów grupy kontrolnej (mediana czasu obserwacji wynosiła 0,8 roku (częstość 1,3% [95% CI 0,03%-7,0%])). Większość nowotworów rozwinęła się w obrębie płuc lub głowy i szyi.

Populacyjne, retrospektywne badanie kohortowe wykazało zwiększoną częstość występowania raka szyjki macicy u kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentek nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi lub populacji ogólnej, w tym kobiet w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4).

Ponadto, w okresie po dopuszczeniu do obrotu stwierdzono, przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych infliksymabem. Zdecydowana większość tych przypadków dotyczyła pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Większość z nich dotyczyła młodzieży oraz młodych dorosłych mężczyzn (patrz punkt 4.4).

Niewydolność serca

W II fazie badań oceniających wpływ infliksymabu na wystąpienie CHF, obserwowano w grupie pacjentów leczonych infliksymabem większą śmiertelność z powodu nasilającej się niewydolności serca, szczególnie wśród pacjentów otrzymujących dawki większe niż 10 mg/kg mc. (tj. podwójna maksymalna zatwierdzona dawka). W tym badaniu 150 pacjentom z klasą III-IV NYHA CHF (pojemność wyrzutowa lewej komory $\leq 35\%$) podano 3 infuzje infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc., 10 mg/kg mc. lub placebo przez okres 6 tygodni. Do 38 tygodnia zmarło 9 ze 101 pacjentów leczonych infliksymabem (2 otrzymujących dawkę 5 mg/kg mc. i 7 otrzymujących dawkę 10 mg/kg mc.) w porównaniu do jednego zgonu, który nastąpił wśród 49 pacjentów z grupy placebo.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu stwierdzono przypadki nasilenia niewydolności serca u pacjentów przyjmujących infliksymab, u których występowały lub nie czynniki precypitujące. Istnieją również doniesienia o nowych przypadkach niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby serca w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów mieli mniej niż 50 lat.

Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących infliksymab obserwowano łagodne lub średnio nasilone zwiększenie aktywności AlAT i AspAT bez rozwoju w kierunku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Obserwowano zwiększenie aktywności AlAT ≥ 5 razy niż górna granica normy (patrz

Tabela 2). Zwiększenie aktywności aminotransferaz (częściej AlAT niż AspAT) obserwowano u większej liczby pacjentów otrzymujących infliksymab niż grupy kontrolnej, zarówno w czasie stosowania infliksymabu w monoterapii, jak i w czasie stosowania w skojarzeniu z innymi związkami immunosupresyjnymi. W większości przypadków zaburzenia aktywności aminotransferaz były przemijające. Jednakże, u niewielkiej grupy pacjentów stwierdzono dłużej trwające zwiększenie aktywności. Można stwierdzić, że pacjenci, u których wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT i AspAT, nie mieli objawów, a zaburzenia zmniejszyły się lub ustąpiły albo w czasie dalszego podawania infliksymabu albo po zaprzestaniu jego podawania lub modyfikacji leczenia skojarzonego. Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów otrzymujących infliksymab, obserwowano przypadki żółtaczki i zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Tabela 2
Stosunek ilościowy pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT w badaniach klinicznych

Wskazania	Liczba pacjentów ³		Średni czas obserwacji (tygodnie) ⁴		≥ 3 x górna granica normy		≥ 5 x górna granica normy	
	placebo	infliksymab	placebo	infliksymab	placebo	infliksymab	placebo	infliksymab
Reumatoidalne zapalenie stawów ¹	375	1 087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Choroba Leśniowskiego-Crohna ²	324	1 034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci	Nie dotyczy	139	Nie dotyczy	53,0	Nie dotyczy	4,4%	Nie dotyczy	1,5%
Wrzodziejące zapalenie jelita	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Wrzodziejące zapalenie jelita u dzieci i młodzieży	Nie dotyczy	60	Nie dotyczy	49,4	Nie dotyczy	6,7%	Nie dotyczy	1,7%
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Łuszczyca stawowa	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Łuszczyca plackowata	281	1 175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

1 Pacjenci w grupie placebo otrzymywali metotreksat, natomiast pacjenci w grupie infliksymabu otrzymywali infliksymab i metotreksat.

2 W 2 badaniach klinicznych III fazy dotyczących choroby Leśniowskiego-Crohna, ACCENT I i ACCENT II, pacjenci w grupie placebo otrzymali dawkę początkową 5 mg/kg mc. infliksymabu na początku badania oraz placebo w fazie podtrzymującej. Pacjenci, którzy byli przydzieleni do grupy podtrzymującej placebo a następnie do infliksymabu, są uwzględnieni w grupie infliksymabu w analizie AlAT. W badaniu klinicznym fazy IIIb dotyczącym choroby Leśniowskiego-Crohna, SONIC, oprócz infuzji z placebo infliksymabu pacjenci z grupy placebo przyjmowali również AZA 2,5 mg/kg mc./dobę jako czynną kontrolę.

3 Liczba pacjentów, u których badano AlAT.

4 Średni czas obserwacji na podstawie leczonych pacjentów.

Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA)/Przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA (dsDNA)

W wyniku obserwacji pacjentów w badaniach klinicznych u około połowy pacjentów leczonych infliksymabem, u których na początku leczenia nie wykryto ANA, stwierdzono obecność tych przeciwciał w trakcie leczenia, w porównaniu do około jednej piątej pacjentów z grupy placebo. Przeciwciała przeciw dwuniciowemu dsDNA stwierdzono u około 17% pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z 0% pacjentów z grupy placebo. 57% pacjentów leczonych infliksymabem pozostało anty-ds DNA pozytywnych w czasie ostatniego oznaczenia. Jednakże doniesienia o występowaniu toczenia i zespołu toczniopodobnego nie zdarzają się często (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Pacjenci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów

Infliksymab był oceniany w badaniu klinicznym obejmującym 120 pacjentów (zakres wieku 4-17 lat) z czynną postacią młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów mimo stosowania metotreksatu. Pacjenci otrzymywali 3 lub 6 mg/kg mc. infliksymabu według schematu trzech dawek (odpowiednio w tygodniu 0, 2, 6 lub w tygodniu 14, 16, 20), po którym zastosowano leczenie podtrzymujące co 8 tygodni w połączeniu z metotreksatem.

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją wystąpiły u 35% pacjentów z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących 3 mg/kg mc., w porównaniu z 17,5% pacjentów otrzymujących 6 mg/kg mc. W grupie otrzymującej infliksymab w dawce 3 mg/kg mc. u 4 z 60 pacjentów wystąpiła ciężka reakcja związana z infuzją i u 3 pacjentów zaobserwowano możliwą reakcję anafilaktyczną (z czego 2 przypadki należały do ciężkich reakcji związanych z infuzją). W grupie otrzymującej 6 mg/kg mc., u 2 spośród 57 pacjentów wystąpiła ciężka reakcja związana z infuzją, z czego u jednego mogła mieć charakter reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

Przeciwciała przeciwko infliksymabowi wystąpiły u 38% pacjentów otrzymujących 3 mg/kg mc. w porównaniu z 12% pacjentów otrzymujących 6 mg/kg mc. Miano przeciwciał było wyraźnie wyższe w przypadku stosowania 3 mg/kg mc. w porównaniu z 6 mg/kg mc.

Zakażenia

Zakażenia występowały u 68% (41/60) dzieci otrzymujących 3 mg/kg mc. w ciągu 52 tygodni, u 65% (37/57) dzieci otrzymujących infliksymab 6 mg/kg mc. w ciągu 38 tygodni i u 47% (28/60) dzieci otrzymujących placebo w ciągu 14 tygodni (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież chore na chorobę Leśniowskiego-Crohna

W badaniu klinicznym REACH (patrz punkt 5.1) stwierdzono częstsze występowanie niżej wymienionych działań niepożądanych u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna, niż u dorosłych: niedokrwistość (10,7%), krew w stolcu (9,7%), leukopenia (8,7%), zaczerwienienie twarzy (8,7%), zakażenie wirusowe (7,8%), neutropenia (6,8%), zakażenie bakteryjne (5,8%) i reakcja alergiczna dróg oddechowych (5,8%). Ponadto stwierdzono występowanie złamania kości (6,8%), jednak nie ustalono związku przyczynowego. Pozostałe szczególne uwagi przedstawiono poniżej.

Reakcje związane z infuzją

W badaniu REACH, u 17,5% zrandomizowanych pacjentów wykazano jedną lub więcej reakcji związanych z infuzją. Nie stwierdzono ciężkich reakcji związanych z infuzją, a u 2 uczestników badania REACH wykazano niezaliczaną do ciężkich reakcję anafilaktyczną.

Immunogenność

U 3 (2,9%) badanych dzieci stwierdzono przeciwciała przeciw infliksymabowi.

Zakażenia

W badaniu klinicznym REACH zakażenia stwierdzono u 56,3% randomizowanych uczestników badania leczonych infliksymabem. Zakażenia stwierdzano częściej u pacjentów otrzymujących infuzje w odstępie 8 tygodni, niż u pacjentów otrzymujących infuzje w odstępie 12 tygodni (odpowiednio 73,6% i 38,0%), natomiast ciężkie zakażenia stwierdzono u 3 pacjentów w grupie z odstępami 8-tygodniowymi oraz u 4 pacjentów w grupie z odstępami 12-tygodniowymi w leczeniu podtrzymującym. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami było zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie gardła, a najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem był ropień. Zgłoszono 3 przypadki zapalenia płuc (w tym 1 ciężki) i 2 przypadki półpaśca (obydwa nie były ciężkie).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży (C0168T72) oraz u dorosłych (ACT 1 i ACT 2) były na ogół takie same. Najczęściej występującymi w badaniu C0168T72 działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, bóle brzucha, gorączka i bóle głowy. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, przy czym częstość występowania tego zdarzenia niepożądanego była większa w grupie otrzymującej leczenie co 12 tygodni niż w grupie otrzymującej leczenie co 8 tygodni.

Reakcje związane z infuzją dożylną

Ogółem u 8 (13,3%) spośród 60 leczonych pacjentów wystąpiła co najmniej jedna reakcja na wlew, przy czym 4 z 22 przypadków (18,2%) stwierdzono w grupie, w której leczenie podtrzymujące stosowano raz na 8 tygodni, a 3 z 23 przypadków (13,0%) stwierdzono w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące raz na 12 tygodni. Nie zgłoszono żadnych ciężkich reakcji na wlew. We wszystkich przypadkach reakcja na wlew miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Immunogenność

Do 54. tygodnia przeciwciała skierowane przeciwko infliksymabowi wykryto u 4 pacjentów (7,7%).

Zakażenia

W badaniu C0168T72 zakażenia zgłoszono u 31 (51,7%) spośród 60 leczonych pacjentów, a 22 uczestników (36,7%) wymagało zastosowania leków przeciwbakteryjnych podawanych drogą doustną lub pozajelitową. Odsetek pacjentów uczestniczących w badaniu C0168T72, u których stwierdzono zakażenie, był zbliżony do odsetka odnotowanego w badaniu dotyczącym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (REACH), ale wyższy niż odsetek wykryty w badaniach dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych (ACT 1 i ACT 2). Całkowita częstość występowania zakażeń w badaniu C0168T72 wyniosła 13/22 (59%) w grupie, w której leczenie podtrzymujące stosowano raz na 8 tygodni, i 14/23 (60,9%) w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące raz na 12 tygodni. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami w obrębie układu oddechowego były zakażenia górnych dróg oddechowych (7/60 [12%]) oraz zapalenie gardła (5/60 [8%]). Przypadki ciężkich zakażeń zgłoszono u 12% (7/60) wszystkich leczonych pacjentów.

W tym badaniu więcej pacjentów liczyła grupa dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat niż grupa dzieci w wieku od 6 do 11 lat (45/60 [75,0%]) w porównaniu z 15/60 [25,0%]). Chociaż liczba pacjentów w każdej podgrupie jest zbyt mała, aby można było wyciągnąć jakiekolwiek rozstrzygające wnioski dotyczące wpływu wieku na zdarzenia związane z bezpieczeństwem leczenia, w młodszej grupie wiekowej odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane i którzy zrezygnowali z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, był większy niż w starszej grupie wiekowej. Choć odsetek pacjentów z zakażeniami był również wysoki w młodszej grupie wiekowej, jeśli chodzi o ciężkie zakażenia, wskaźnik zachorowań był podobny w obu wyodrębnionych grupach wiekowych. Ogółem odsetek przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych i reakcji na wlew był zbliżony w grupie dzieci w wieku od 6 do 11 lat i w wieku od 12 do 17 lat.

Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu

Po wprowadzeniu do obrotu, w grupie ciężkich działań niepożądanych związanych z infliksymabem w populacji dziecięcej zgłaszano spontanicznie między innymi: chłoniaki T-komórkowe wątroby i śledziony, przejściowe zaburzenia dotyczące enzymów wątrobowych, zespoły toczniopodobne i obecność autoprzeciwciał (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Inne populacje szczególne

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych infliksymabem w skojarzeniu z metotreksatem (11,3%), niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat (4,6%). W przypadku pacjentów leczonych samym metotreksatem częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 5,2% u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, zaś 2,7% wśród pacjentów w wieku poniżej 65 lat (patrz 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie stwierdzono przypadków przedawkowania produktu leczniczego. Podanie pojedynczych dawek do 20 mg/kg mc. nie powodowało objawów toksyczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF_α), kod ATC: L04AB02

Remsima jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizm działania

Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (ang. tumour necrosis factor, TNF_α) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF_β).

Działanie farmakodynamiczne

Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF_α w różnorodnych testach biologicznych *in vitro*. Infliksymab zapobiega chorobie u transgenicznych myszy, u których rozwija się zapalenie wielostawowe jako wynik konstytucyjnej ekspresji ludzkiego TNF_α . Kiedy podano go po wystąpieniu objawów choroby, umożliwiał gojenie uszkodzonych stawów. *In vivo*, infliksymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF_α , co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF_α .

Zwiększone stężenie TNF_α oznaczane w stawach pacjentów chorych na RZS korelowało z większą aktywnością choroby. W RZS leczenie infliksymabem zmniejszało nacieki komórek zapalnych do objętych stanem zapalnym stawów, jak również ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek. Po leczeniu infliksymabem występowało u pacjentów zmniejszenie stężenia interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP) w surowicy, oraz zwiększenie stężenia hemoglobiny u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z wyjściowo obniżonym stężeniem hemoglobiny, w porównaniu do wyników wyjściowych. Ponadto po stymulacji mitogennej *in vitro* nie wykazywano znacznego zmniejszenia liczby limfocytów we krwi obwodowej ani reakcji rozrostowej w porównaniu z komórkami nieleczonych pacjentów. U pacjentów z łuszczycą leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie zapalenia naskórki i normalizację różnicowania keratynocytów w blaszkach łuszczycowych. W łuszczycowym zapaleniu stawów krótkotrwałe leczenie infliksymabem zmniejsza liczbę komórek T i naczyń krwionośnych w błonie maziowej i skórnych zmianach łuszczycowych.

Histologiczna ocena wycinków okrężnicy, pobieranych przed i 4 tygodnie po podaniu infliksymabu, wykazała znaczne zmniejszenie oznaczalnego TNF_α . Leczenie infliksymabem pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna związane było także ze znacznym zmniejszeniem zwykle podwyższonego stężenia wskaźnika stanu zapalnego - białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy. Całkowita liczba białych krwinek, we krwi obwodowej pacjentów leczonych infliksymabem, ulegała tylko nieznacznym zmianom, chociaż zmiany w liczbie limfocytów, monocytów i krwinek białych obojętnochłonnych odzwierciedlały przesunięcia w kierunku normy. Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (ang. PBMC — peripheral blood mononuclear cells, PBMC) pacjentów leczonych infliksymabem wykazywały niezmniejszoną odpowiedź proliferacyjną na bodźce, w porównaniu z komórkami pacjentów nieleczonych. W wyniku leczenia infliksymabem nie obserwowano żadnych istotnych zmian w produkcji cytokin przez stymulowane PBMC. Analiza komórek jednojądrzastych blaszki właściwej, otrzymanych w wyniku biopsji błony śluzowej jelita wykazała, że leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie liczby komórek zdolnych do wydzielania TNF_α i interferonu γ . Dodatkowe badania histologiczne udowodniły, że leczenie infliksymabem zmniejsza napływ komórek zapalnych do obszarów jelit dotkniętych chorobą oraz obecność wskaźników stanu zapalnego w tych miejscach. Ocena endoskopowa błony śluzowej jelita wykazała cechy gojenia błony śluzowej u pacjentów leczonych infliksymabem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych

Skuteczność infliksymabu oceniano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych podstawowych badaniach klinicznych: ATTRACT i ASPIRE. W obu badaniach zezwolono na jednoczesne stosowanie stałych dawek kwasu foliowego, doustnych kortykosteroidów (≤ 10 mg/dobę) i (lub) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Głównym punktem oceny było zmniejszenie objawów choroby według kryteriów American College of Rheumatology (ACR) (ACR20 dla badania ATTRACT, punkt ACR-N dla badania ASPIRE), zapobieganie zniszczeniu stawów i poprawa sprawności fizycznej. Zmniejszenie objawów choroby określano jako co najmniej 20% poprawę (ACR20), biorąc pod uwagę liczbę tkliwych i obrzękniętych stawów oraz 3 z 5 następujących kryteriów: (1) ogólna ocena według lekarza, (2) ogólna ocena według pacjenta, (3) ocena sprawności fizycznej, (4) wizualna analogowa skala bólu i (5) szybkość opadania krwinek czerwonych lub stężenie białka C-reaktywnego. ACR-N stosuje te same kryteria co ACR20. Obliczany jest przez określenie najmniejszego procentu poprawy w liczbie obrzękniętych i tkliwych stawów oraz mediany pozostałych 5 kryteriów ocenianych w ACR. Zniszczenie stawów (nadżerki i zwężenie szpar stawowych) rąk i stóp oceniano w odniesieniu do stanu wyjściowego w/g skali Sharpa w modyfikacji van der Hejde (0-440). Kwestionariusz Oceny Zdrowia (ang. The Health Assessment Questionnaire-HAQ; skala 0-3) był zastosowany do oceny zmian sprawności fizycznej pacjenta w odniesieniu do stanu wyjściowego.

Podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie kliniczne ATTRACT oceniało odpowiedź w 30, 54. i 102. tygodniu u 428 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów czynnym mimo

leczenia metotreksatem. Około 50% pacjentów zaliczono do III stopnia w klasyfikacji wydolności czynnościowej. Pacjenci otrzymywali placebo lub infliksymab w dawce 3 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. w 0., 2. i 6. tygodniu, a następnie co 4 lub 8 tygodni. Przez 6 miesięcy przed włączeniem do badania wszyscy pacjenci przyjmowali stałe dawki metotreksatu (mediana 15 mg/tydzień) i dawki te pozostały niezmienione w czasie badania.

Wynik po 54 tygodniach leczenia (ACR20, ocena wg skali Sharpa w modyfikacji van der Heijde i HAQ) przedstawiono w Tabeli 3. Większy stopień poprawy klinicznej (ACR50 i ACR70) obserwowano we wszystkich grupach leczonych infliksymabem, w porównaniu do grupy leczonej tylko metotreksatem.

Po 54 tygodniach leczenia we wszystkich grupach pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano zmniejszenie stopnia zniszczenia stawów (nadżerki i zwężenie szpar stawowych) (Tabela 3).

Wynik obserwowany po 54 tygodniach leczenia utrzymywał się do 102 tygodni. Z powodu liczby pacjentów wyłączonych z obserwacji nie można określić wielkości różnicy działania między grupą leczoną infliksymabem lub tylko metotreksatem.

Tabela 3
Wpływ na ACR20, zniszczenie stawów i sprawność fizyczną po 54 tygodniach leczenia,
ATTRACT

	kontrola ^a	Infliksymab ^b				wszyscy leczeni
		3 mg/kg mc. co 8 tyg.	3 mg/kg mc. co 4 tyg.	10 mg/kg mc. co 8 tyg.	10 mg/kg mc. co 4 tyg.	
Liczba pacjentów z odpowiedzią ACR20/ Pacjenci oceniani (%) ^c	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Całkowity wskaźnik ^d (skala Sharp zmodyfikowana przez van der Heijde)						
Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem (średnia ± SD ^e)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Mediana ^c (zakres)	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)
Pacjenci bez objawów pogorszenia/ pacjenci oceniani (%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
Zmiana w HAQ w stosunku do stanu przed leczeniem w czasie ^e (oceniani pacjenci)						
Średnia ± SD ^e	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

a grupa kontrolna = wszyscy pacjenci mieli czynne RZS mimo leczenia stałymi dawkami metotreksatu przez okres 6 miesięcy przed włączeniem. Dawki metotreksatu pozostały niezmienione przez całe badanie. W czasie badania dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek doustnych kortykosteroidów (≤ 10 mg/dobę) i (lub) NLPZ. Podawano również uzupełniająco kwas foliowy.

b dawki infliksymabu podawano w skojarzeniu z metotreksatem i kwasem foliowym, z kortykosteroidami i (lub) NLPZ.

c $p < 0,001$, dla każdej grupy leczonej infliksymabem wobec grupy kontrolnej.

d większe wartości wskazują większe zniszczenie stawów.

e HAQ = Kwestionariusz Oceny Zdrowia; większe wartości wskazują mniejszy stopień kalectwa.

W badaniu klinicznym ASPIRE oceniono odpowiedź w 54 tygodniu u 1 004 pacjentów nieleczonych wcześniej metotreksatem we wczesnej fazie (≤ 3 lata trwania choroby, mediana 0,6 roku) aktywnego RZS (mediana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów wynosiła odpowiednio 19 i 31). Wszyscy pacjenci otrzymywali metotreksat (do 8 tygodnia osiągnięto dawkę 20 mg/tydzień) i placebo lub infliksymab w dawce 3 mg/kg mc. lub 6 mg/kg mc. w 0., 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni. Wyniki uzyskane w 54. tygodniu przedstawiono w Tabeli 4.

Obliczając liczbę pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź ACR20, 50 i 70 po 54 tygodniach leczenia obu dawkami infliksymabu + metotreksat, stwierdzono statystycznie istotną, większą poprawę, określaną na podstawie objawów choroby, w porównaniu do grupy otrzymującej sam metotreksat.

W badaniu ASPIRE ponad 90% pacjentów miało wykonane co najmniej dwa badania rentgenowskie. W grupie otrzymującej infliksymab + metotreksat w porównaniu do grupy otrzymującej sam

metotreksat obserwowano zmniejszenie wskaźnika progresji zmian strukturalnych w 30. i 54. tygodniu.

Tabela 4
Wpływ na ACRn, zniszczenie stawów i sprawność fizyczną po 54 tygodniach leczenia, ASPIRE

	Placebo + MTX	infliksymab + metotreksat		
		3 mg/kg mc.	6 mg/kg mc.	Obie grupy
Liczba pacjentów	282	359	363	722
Procent polepszenia ACR				
Średnia $\pm$ SD ^a	24,8 $\pm$ 59,7	37,3 $\pm$ 52,8	42,0 $\pm$ 47,3	39,6 $\pm$ 50,1
Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem w całkowitym wskaźniku Sharp zmodyfikowanym przez van der Heijde ^b				
Średnia $\pm$ SD ^a	3,70 $\pm$ 9,61	0,42 $\pm$ 5,82	0,51 $\pm$ 5,55	0,46 $\pm$ 5,68
Mediana	0,43	0,00	0,00	0,00
Zmiana w HAQ w stosunku do stanu przed leczeniem uśredniona w czasie pomiędzy 30 i 54 tygodniem				
Średnia $\pm$ SD ^d	0,68 $\pm$ 0,63	0,80 $\pm$ 0,65	0,88 $\pm$ 0,65	0,84 $\pm$ 0,65

a $p < 0,001$, dla każdej grupy leczonej infliksymabem wobec grupy kontrolnej.

b większe wartości wskazują większe zniszczenie stawów.

c HAQ = Kwestionariusz Oceny Zdrowia; większe wartości wskazują mniejszy stopień kalectwa.

d $p = 0,030$ i $< 0,001$ odpowiednio dla grup leczonych 3 mg/kg mc. i 6 mg/kg mc. wobec grupy placebo + metotreksat.

Dane potwierdzające dostosowywanie dawki w reumatoidalnym zapaleniu stawów pochodzą z badań: ATTRACT, ASPIRE i START. START było to randomizowane, wieloośrodkowe badanie bezpieczeństwa grup równoległych w trzech ramionach z podwójnie ślełą próbą. W jednym z ramion badania (grupa 2., n=329) u pacjentów, u których nie występowała właściwa odpowiedź, zezwalano na zwiększanie dawki o 1,5 mg/kg mc. z 3 do 9 mg/kg mc. Większość (67%) tych pacjentów nie wymagała zwiększania dawki. Odpowiedź kliniczną osiągnięto u 80% pacjentów, którzy wymagali zwiększenia dawki, i większość z nich (64%) wymagała tylko jednego zwiększenia dawki o 1,5 mg/kg mc.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych

Leczenie indukujące w umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna
Skuteczność jednorazowego podania oceniano u 108 pacjentów z czynną postacią choroby Crohna (indeks aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Crohn's Disease Activity Index, CDAI) $\geq 220 \leq 400$), w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu zależności efektu od dawki. 27 spośród ww. 108 pacjentów otrzymywało zalecaną dawkę 5 mg/kg mc. U wszystkich pacjentów wcześniejsze, konwencjonalne leczenie nie przyniosło odpowiedniego efektu. Dozwolone było równoczesne stosowanie ustalonych dawek środków konwencjonalnych. 92% pacjentów nadal otrzymywało takie leczenie.

Głównym punktem końcowym badania był współczynnik pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna, określona jako zmniejszenie CDAI po 4 tygodniach o ≥ 70 punktów w stosunku do wartości wyjściowej, u których nie zwiększono dawkowania środków leczniczych lub liczby zabiegów chirurgicznych spowodowanych chorobą Leśniowskiego-Crohna. Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna po 4 tygodniach, byli obserwowani do 12. tygodnia. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały współczynnik pacjentów z kliniczną remisją w 4. tygodniu (CDAI < 150) oraz odpowiedzią kliniczną w pozostałym czasie.

W czwartym tygodniu od podania pojedynczej dawki, odpowiedź kliniczną osiągnięto u 22/27 (81%) pacjentów otrzymujących infliksymab w dawce 5 mg/kg mc., w porównaniu z grupą otrzymującą

placebo, w której odpowiedź uzyskano u 4/25 (16%) pacjentów ($p < 0,001$). Podobnie w 4. tygodniu, kliniczną remisję uzyskano u 13/27 (48%) pacjentów leczonych infliksymabem ($CDAI < 150$), podczas gdy w grupie placebo współczynnik ten wyniósł 1/25 (4%). Odpowiedź obserwowano po 2 tygodniach, z maksymalnym nasileniem po 4 tygodniach. W czasie ostatniej oceny, w 12. tygodniu, 13/27 (48%) pacjentów leczonych infliksymabem nadal odpowiadało na leczenie.

Leczenie podtrzymujące w umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych

Skuteczność wielokrotnych infuzji infliksymabu badano w rocznym badaniu (ACCENT I). Całkowita liczba 573 pacjentów z umiarkowaną do ciężko nasiloną aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna ($CDAI \geq 220 \leq 400$) otrzymała pojedynczą infuzję 5 mg/kg mc. w 0. tygodniu badania. Grupa 178 z 580 włączonych pacjentów (30,7%) była zdefiniowana jako grupa pacjentów z ciężką postacią choroby ($CDAI > 300$ z współistniejącym leczeniem kortykosteroidami i (lub) lekami immunosupresyjnymi), co odpowiadało populacji zdefiniowanej zgodnie ze wskazaniem (patrz punkt 4.1). W 2. tygodniu, u wszystkich pacjentów przeprowadzono ocenę odpowiedzi klinicznej, a następnie pacjentów zrandomizowano do jednej z 3 grup: grupy placebo, grupy otrzymującej 5 mg/kg mc. i grupy otrzymującej 10 mg/kg mc. Pacjenci z wszystkich 3 grup otrzymywali kolejne infuzje w 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni.

Z grupy 573 zrandomizowanych pacjentów, u 335 (58%) pacjentów uzyskano odpowiedź kliniczną przed końcem 2. tygodnia. Ci pacjenci zostali sklasyfikowani jako pacjenci odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu oraz zostali objęci wstępną analizą (patrz Tabela 5). Spośród pacjentów sklasyfikowanych jako nieodpowiadający na leczenie w 2. tygodniu, u 32% (26/81) pacjentów z grupy placebo oraz 42% (68/163) z grupy otrzymującej infliksymab uzyskano odpowiedź kliniczną przed końcem 6. tygodnia. Po tym okresie pomiędzy poszczególnymi grupami nie wykazano żadnych różnic w liczbie pacjentów, u których uzyskano późną odpowiedź.

Dwoma głównymi punktami końcowymi badania były: współczynnik pacjentów, u których uzyskano remisję kliniczną ($CDAI < 150$) w 30. tygodniu, oraz czas mierzony do chwili utraty odpowiedzi u pacjentów obserwowanych przez 54. tygodni. Zmniejszanie dawek kortykosteroidów było dozwolone po zakończeniu 6. tygodnia.

Tabela 5
Wpływ na współczynnik odpowiedzi i remisji, dane z badania klinicznego ACCENT I (pacjenci odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu)

	ACCENT I (pacjenci odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu) % pacjentów		
	Grupa placebo (n=110)	Grupa otrzymująca infliksymab 5 mg/kg mc. (n=113) (wartość p)	Grupa otrzymująca infliksymab 10 mg/kg mc. (n=112) (wartość p)
Mediana czasu do utraty odpowiedzi na leczenie przez 54 tygodni	19 tygodni	38 tygodni (0,002)	> 54 tygodni (< 0,001)
Tydzień 30.			
Odpowiedź kliniczna ^a	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Remisja kliniczna	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remisja wolna od steroidów	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
Tydzień 54.			
Odpowiedź kliniczna ^a	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Remisja kliniczna	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Remisja wolna od steroidów w dawce podtrzymującej ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a Redukcja wskaźnika CDAI $\geq 25\%$ i ≥ 70 punktów.

b Wskaźnik CDAI < 150 w tygodniu 30. i 54. oraz brak leczenia kortykosteroidami w ciągu 3 miesięcy poprzedzających tydzień 54 w przypadku pacjentów, którzy wyjściowo przyjmowali kortykosteroidy.

Począwszy od 14 tygodnia, pacjentom, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, ale u których następnie nie obserwowano dalszej korzyści klinicznej, zezwolono na zmianę dawki infliksymabu na dawkę o 5 mg/kg mc. większą od dawki stosowanej w grupie, do której zostali wyjściowo randomizowani. U osiemdziesięciu dziewięciu procent (50/56) pacjentów, u których odpowiedź na leczenie zaniknęła w czasie stosowania dawki 5 mg/kg mc., ponowną odpowiedź uzyskano po 14 tygodniach leczenia infliksymabem w dawce 10 mg/kg mc.

Poprawę wskaźników jakości życia, redukcję liczby hospitalizacji związanych z chorobą oraz dawki stosowanych kortykosteroidów obserwowano w grupie pacjentów otrzymujących infliksymab w porównaniu z grupą placebo w tygodniu 30. i 54.

Infliksymab podawany z AZA lub bez niego oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym aktywnym lekiem (SONIC) z udziałem 508 dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna (CDAI $\geq 220 \leq 450$), którzy nie przyjmowali wcześniej leków biologicznych ani immunosupresyjnych i u których mediana czasu trwania choroby wynosiła 2,3 roku. Początkowo 27,4% pacjentów przyjmowało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, 14,2% pacjentów przyjmowało budesonid, a 54,3% pacjentów przyjmowało 5-ASA. Pacjentów zrandomizowano do grup przyjmujących AZA w monoterapii, infliksymab w monoterapii lub kombinację infliksymab + AZA. Infliksymab podawano w dawce 5 mg/kg mc. w tygodniu 0., 2. i 6., a następnie co 8 tygodni. AZA podawano w dawce 2,5 mg/kg mc. na dobę.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była remisja kliniczna bez kortykosteroidów w 26. tygodniu, definiowana jako pacjenci w remisji klinicznej (CDAI < 150), którzy przez

przynajmniej 3 tygodnie nie przyjmowali doustnych kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (prednizon lub lek równoważny) lub budesonidu w dawce > 6 mg/dobę. Wyniki przedstawiono w Tabeli 6. Odsetek pacjentów, u których w 26 tygodniu wystąpiło gojenie śluzówkowe, był znacznie wyższy w grupie przyjmującej terapię skojarzoną infliksymab + AZA (43,9%, $p < 0,001$) oraz w grupach przyjmujących infliksymab w monoterapii (30,1%, $p = 0,023$) w porównaniu do grupy przyjmujących AZA w monoterapii (16,5%).

Tabela 6
Odsetek pacjentów osiągających remisję kliniczną bez kortykosteroidów w 26. tygodniu, SONIC

	AZA Monoterapia	Infliksymab Monoterapia	Infliksymab + AZA Terapia skojarzona
26. tydzień			
Wszyscy zrandomizowani pacjenci	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) ($p = 0,006$)*	56,8% (96/169) ($p < 0,001$)*

* wartości p reprezentują każdą grupę przyjmującą infliksymab względem AZA w monoterapii.

Podobne tendencje w osiąganiu remisji klinicznej bez kortykosteroidów obserwowano w 50. tygodniu. Ponadto u pacjentów przyjmujących infliksymab zaobserwowano poprawę jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza IBDQ.

Leczenie indukujące w czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami

Skuteczność oceniano również w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, u 94 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami, obecnymi przez co najmniej 3 miesiące. W grupie tej 31 pacjentów było leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg mc. Około 93% tych pacjentów otrzymywało uprzednio antybiotyki lub środki immunosupresyjne.

Dozwolone było równoczesne podawanie ustalonych dawek leków konwencjonalnych i 83% pacjentów kontynuowało leczenie stosując co najmniej jeden z tych schematów leczenia. Pacjenci otrzymywali 3 dawki infliksymabu, albo placebo, w 0., 2. i 6. tygodniu. Pacjentów obserwowano przez 26 tygodni. Głównym punktem końcowym badania była liczba pacjentów, u których odnotowano odpowiedź kliniczną, określoną jako zmniejszenie liczby przetok sączących pod łagodnym uciskiem, w czasie dwóch kolejnych wizyt (w odstępie 4 tygodni), o nie mniej niż 50% w stosunku do wartości wyjściowych, bez zwiększania dawkowania innych środków leczniczych stosowanych w chorobie Leśniowskiego-Crohna lub konieczności zabiegu chirurgicznego spowodowanego tą chorobą.

Odpowiedź kliniczną odnotowano u sześćdziesięciu ośmiu procent (21/31) pacjentów leczonych infliksymabem otrzymujących dawkę 5 mg/kg mc., w porównaniu z 26% (8/31) pacjentów, którym podawano placebo ($p = 0,002$). Mediana czasu pojawienia się odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej infliksymabem wynosiła 2 tygodnie. Mediana czasu utrzymywania się poprawy wynosiła 12 tygodni. Dodatkowo, zamknięcie wszystkich przetok nastąpiło u 55% pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z 13% pacjentów, którym podawano placebo ($p = 0,001$).

Leczenie podtrzymujące w czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami

Skuteczność powtarzanych infuzji infliksymabu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami badano w rocznym badaniu (ACCENT II). Każdy z 306 pacjentów otrzymał 3 dawki infliksymabu w ilości 5 mg/kg mc. w 0., 2. i 6. tygodniu. Na początku 87% pacjentów miało przetoki okołodbytnicze, 14% brzuszne i 9% odbytniczo-pochwowe. Mediana CDAI wynosiła 180. W 14. tygodniu, w grupie 282 pacjentów przeprowadzono ocenę odpowiedzi klinicznej, a następnie wszyscy pacjenci zostali zrandomizowani do grupy placebo albo grupy otrzymującej infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni przez 46 tygodni.

U pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu (195/282), przeprowadzono ocenę punktu końcowego, który stanowił czas mierzony od randomizacji do utraty odpowiedzi (Tabela 7). Zmniejszanie dawek kortykosteroidów było dozwolone po zakończeniu 6. tygodnia.

Tabela 7
Wpływ na współczynnik odpowiedzi, dane z badania klinicznego ACCENT II (pacjenci odpowiadający na leczenie w 14. tygodniu)

	ACCENT II (pacjenci odpowiadający na leczenie w 14. tygodniu)		
	Grupa placebo (n=99)	Grupa otrzymująca infliksymab (5 mg/kg mc.) (n=96)	Wartość p
Mediana czasu do utraty odpowiedzi na leczenie przez 54 tygodni	14 tygodni	> 40 tygodni	< 0,001
Tydzień 54.			
Odpowiedź – wpływ na przetoki (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Całkowita odpowiedź – wpływ na przetoki (%) ^b	19,4	36,3	0,009

a $\geq 50\%$ redukcja liczby drożnych przetok od dnia rozpoczęcia badania klinicznego w czasie ≥ 4 tygodni.

b Brak drożnych przetok.

Począwszy od 22. tygodnia, pacjentom, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, ale następnie odpowiedź zanikła, umożliwiono ponowne rozpoczęcie aktywnego leczenia infliksymabem podawanym raz na 8 tygodni w dawce o 5 mg/kg mc. większej od dawki stosowanej w grupie, do której pacjenci zostali wyjściowo randomizowani. W grupie pacjentów otrzymującej infliksymab w dawce 5 mg/kg mc., u których po 22. tygodniu z powodu utraty odpowiedzi na leczenie przetok zwiększono dawkę, u 57% (12/21) uzyskano odpowiedź na leczenie infliksymabem w dawce 10 mg/kg mc. co 8 tygodni.

Nie było istotnej różnicy pomiędzy grupą placebo i grupą otrzymującą infliksymab w liczbie pacjentów z trwale zamkniętymi wszystkimi przetokami przez 54 tygodnie, obecności objawów takich jak ból odbytu, ropień i zakażenie dróg moczowych lub w liczbie nowo utworzonych przetok w czasie leczenia.

Leczenie infliksymabem stosowanym w schemacie podtrzymującym raz na 8 tygodni znacząco obniżyło liczbę hospitalizacji związanych z chorobą oraz liczbę zabiegów chirurgicznych w porównaniu z grupą placebo. Dodatkowo obserwowano redukcję ilości stosowanych kortykosteroidów oraz poprawę wskaźników jakości życia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność infliksymabu oceniono w dwóch (ACT 1 i ACT 2) randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (wskaźnik Mayo od 6 do 12; ocena endoskopowa ≥ 2), którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe [doustne kortykosteroidy, aminosalicylany i (lub) immunomodulatory (6-MP lub AZA)]. Zezwolono na jednoczesne stosowanie stałej dawki podawanych doustnie aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) immunomodulatorów (6-MP lub AZA). W obu badaniach pacjentów randomizowano do grup otrzymujących placebo, 5 mg/kg mc. infliksymabu lub 10 mg/kg mc. infliksymabu w 0., 2., 6. i 14. tygodniu, a w badaniu ACT 1 dodatkowo w 30., 38. i 46. tygodniu. Na zmniejszenie dawki kortykosteroidów zezwolono po 8. tygodniu.

Tabela 8
Wpływ na odpowiedź kliniczną, remisję kliniczną i wyleczenie błony śluzowej
po 8 i 30 tygodniach leczenia. Zebrane dane z ACT 1 i 2.

	Placebo	5 mg/kg mc.	Inflixymab	
			10 mg/kg mc.	Obie grupy
Liczba pacjentów	244	242	242	484
Procent pacjentów z odpowiedzią kliniczną i utrzymującą się odpowiedzią kliniczną				
Odpowiedź kliniczna w 8. tygodniu ^a	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Odpowiedź kliniczna w 30. tygodniu ^a	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Utrzymująca się odpowiedź (odpowiedź kliniczna w 8. i 30. tygodniu) ^a	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Procent pacjentów z remisją kliniczną i utrzymującą się remisją kliniczną				
Remisja kliniczna w 8. tygodniu ^a	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Remisja kliniczna w 30. tygodniu ^a	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Utrzymująca się remisja (remisja kliniczna w 8. i 30. tygodniu) ^a	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Procent pacjentów z wyleczoną błoną śluzową				
Wyleczenie błony śluzowej w 8. tygodniu ^a	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Wyleczenie błony śluzowej w 30. tygodniu ^a	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

a p < 0,001, dla każdej grupy leczonej infliksymabem wobec grupy kontrolnej.

Skuteczność infliksymabu do 54. tygodnia oceniono w badaniu klinicznym ACT 1.

W 54. tygodniu 44,9% pacjentów leczonych infliksymabem było w stanie odpowiedzi klinicznej w porównaniu do 19,8% pacjentów z grupy otrzymującej placebo (p < 0,001). W 54. tygodniu remisja kliniczna i wyleczenie błony śluzowej występowało u większej ilości pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (odpowiednio 34,6% vs. 16,5%; p < 0,001 i 46,1% vs. 18,2%; p < 0,001). Liczba pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią i utrzymującą się remisją w 54. tygodniu była większa w grupie leczonej infliksymabem niż w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio 37,9% vs. 14,0%; p < 0,001 i 20,2% vs. 6,6%; p < 0,001).

Większa liczba pacjentów leczonych infliksymabem mogła nie stosować kortykosteroidów w czasie remisji klinicznej w porównaniu do grupy otrzymującej placebo zarówno w 30. tygodniu (22,3% vs. 7,2%, p < 0,001, dane zbiorcze z badań ACT 1 i ACT 2) jak i w 54. tygodniu (21,0% vs. 8,9%; p = 0,022, dane z badania ACT 1).

Zbiorcza analiza danych uzyskanych z badań ACT 1 i ACT 2 oraz ich rozszerzeń, prowadzona od chwili rozpoczęcia badania przez kolejne 54 tygodnie, wykazała zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz zmniejszenie liczby procedur chirurgicznych u pacjentów leczonych infliksymabem. Liczba hospitalizacji z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego była znacząco mniejsza w grupie pacjentów leczonych infliksymabem w dawce 5 i 10 mg/kg mc. w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (średnia liczba hospitalizacji na 100 pacjentów w ciągu roku wynosiła: 21 oraz 19 w porównaniu z liczbą 40 w grupie placebo, dla p = 0,019 i p = 0,007, odpowiednio). Liczba procedur chirurgicznych związanych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego była także mniejsza w grupie pacjentów leczonych infliksymabem w dawce 5 i 10 mg/kg mc. w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (średnia liczba procedur chirurgicznych na 100 pacjentów w ciągu roku wynosiła: 22 oraz 19 w porównaniu z liczbą 34 w grupie placebo, dla p = 0,145 i p = 0,022, odpowiednio).

Z badań ACT 1 i ACT 2 oraz ich rozszerzeń uzyskano zbiorcze dane dotyczące odsetka pacjentów poddanych kolektomii przeprowadzonej w czasie 54-tygodniowego okresu trwania badania po pierwszym dożylnym podaniu badanego leku, niezależnie od dnia zabiegu. W porównaniu z grupą pacjentów otrzymującą placebo (36/244 lub 14,8%) zabieg kolektomii przeprowadzono u mniejszej liczby pacjentów leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg mc. (28/242 lub 11,6% [N.S.]) oraz w dawce 10 mg/kg mc. (18/242 lub 7,4% [p=0,011]).

Zmniejszenie liczby przypadków kolektomii było także ocenione w innym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym (C0168Y06) u pacjentów hospitalizowanych (n=45) z umiarkowaną lub ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy nie odpowiedzieli na dożylnie podane kortykosteroidy, przez co znaleźli się w grupie zwiększonego ryzyka kolektomii. Wykazano, że liczba kolektomii znacząco zmniejszyła się w ciągu 3 miesięcy badania u pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą w dawkę 5 mg/kg mc. infliksymabu w porównaniu z grupą, która otrzymała placebo (odpowiednio 29,2% w porównaniu z 66,7%, p=0,017).

W badaniach ACT 1 i ACT 2 wykazano, że infliksymab poprawiał jakość życia, co znalazło potwierdzenie w postaci statystycznie istotnego polepszenia obu specyficznych wskaźników choroby, IBDQ i w ogólnym krótkim formularzu oceniającym 36 kryteriów – SF-36.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa u dorosłych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania infliksymabu oceniono w dwóch wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach przeprowadzonych u pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (wskaźnik aktywności choroby BASDAI [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ang. BASDAI] ≥ 4 oraz ból kręgosłupa ≥ 4 w skali 1-10).

W pierwszym badaniu (P01522), w czasie trwającej 3 miesiące fazy podwójnego zaślepienia, 70 pacjentów otrzymało 5 mg/kg mc. infliksymabu lub placebo w 0., 2., 6. tygodniu (obie grupy liczyły po 35 pacjentów). W 12. tygodniu pacjenci, którzy wcześniej przyjmowali placebo, zaczęli otrzymywać infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. podawanej co 6 tygodni. Leczenie kontynuowano do 54. tygodnia. Po pierwszym roku badania, 53 pacjentów kontynuowało udział w badaniu otwartym trwającym do 102. tygodnia.

W drugim badaniu klinicznym (ASSERT), 279 pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej placebo (Grupa 1, n=78) lub infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. (Grupa 2, n=201), podawane w 0., 2. i 6. tygodniu leczenia, a następnie co 6 tygodni do 24. tygodnia. Po tym okresie wszyscy pacjenci otrzymywali infliksymab co 6 tygodni. Leczenie kontynuowano do 96. tygodnia. Pacjenci Grupy 1 otrzymywali infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. W Grupie 2 począwszy od 36. tygodnia podawania leku, pacjenci ze wskaźnikiem aktywności choroby BASDAI ≥ 3 w czasie dwóch kolejnych wizyt, otrzymywali 7,5 mg/kg mc. infliksymabu co 6 tygodni aż do 96. tygodnia.

W badaniu ASSERT poprawę kliniczną obserwowano już w 2. tygodniu leczenia. Przeprowadzona w 24. tygodniu ocena skuteczności leczenia ASAS 20 wykazała odpowiedź kliniczną u 15/78 (19%) pacjentów z grupy przyjmującej placebo oraz u 123/201 (61%) z grupy leczonej infliksymabem w dawce 5 mg/kg mc. (p<0,001). U 95 pacjentów Grupy 2 kontynuowano podawanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. co 6 tygodni. W 102. tygodniu leczenie infliksymabem stosowano nadal u 80 pacjentów, spośród których 71 (89%) chorych odpowiedziało na leczenie już w czasie wstępnej oceny skuteczności leczenia (ASAS 20).

W badaniu P01522 poprawę kliniczną obserwowano również już w 2. tygodniu leczenia. W 12. tygodniu zmniejszenie aktywności choroby ocenianej wskaźnikiem BASDAI 50 obserwowano u 3/35 (9%) pacjentów z grupy przyjmującej placebo oraz u 20/35 (57%) z grupy leczonej infliksymabem w dawce 5 mg/kg mc. (p<0,01). U 53 pacjentów kontynuowano podawanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. co 6 tygodni. W 102. tygodniu leczenie infliksymabem stosowano nadal u 49 pacjentów, spośród których 30 (61%) odpowiedziało na leczenie wg kryterium BASDAI 50.

W dwóch powyższych badaniach, sprawność fizyczna i jakość życia oceniana wg współczynnika sprawności funkcjonalnej BASFI oraz skali oceniającej składową fizyczną, wchodzącej w skład skali oceny jakości życia SF-36 (SF 36), uległy również znaczącej poprawie.

Łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów oceniono w dwóch wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach.

W pierwszym badaniu klinicznym (IMPACT), skuteczność i bezpieczeństwo badano u 104 pacjentów z aktywną postacią wielostawowego, łuszczycowego zapalenia stawów. W czasie trwającej 16 tygodni fazy zaślepienia pacjenci otrzymywali w 0., 2., 6. i 14. tygodniu 5 mg/kg mc. infliksymabu lub placebo (obie grupy liczyły po 52 pacjentów). Od 16 tygodnia pacjenci, którzy otrzymywali placebo, zaczęli otrzymywać infliksymab. W efekcie wszyscy pacjenci otrzymywali 5 mg/kg mc. infliksymabu co 8 tygodni do 46. tygodnia. Po pierwszym roku badania, 78 pacjentów wzięło udział w trwającym do 98. tygodnia badaniu otwartym.

W drugim badaniu klinicznym (IMPACT 2), skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu badano u 200 pacjentów z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (≥ 5 obrzękniętych stawów i ≥ 5 tkliwych stawów). Czterdzieści sześć procent pacjentów przyjmowało ustaloną dawkę metotreksatu (≤ 25 mg/tydzień). W czasie trwającej 24 tygodnie fazy zaślepienia pacjenci otrzymywali w 0., 2., 6., 14. i 22. tygodniu 5 mg/kg mc. infliksymabu lub placebo (obie grupy liczyły po 100 pacjentów). W 16. tygodniu 47 pacjentów otrzymujących placebo z $< 10\%$ zmniejszeniem obrzęknięcia stawów i tkliwości stawów zostało włączonych do grupy otrzymującej infliksymab (wczesne zaprzestanie). W 24. tygodniu wszyscy pacjenci otrzymujący placebo rozpoczęli leczenie infliksymabem. U wszystkich pacjentów leczenie kontynuowano do 46. tygodnia.

Podstawowe wyniki skuteczności w badaniu IMPACT i IMPACT 2 zebrano poniżej w Tabeli 9:

Tabela 9
Wpływ na ACR i PASI w badaniu IMPACT i IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (tydzień 16)	Infliksymab (tydzień 16)	Infliksymab (tydzień 98)	Placebo (tydzień 24)	Infliksymab (tydzień 24)	Infliksymab (tydzień 54)
Pacjenci randomizowani	52	52	Nie dotyczy ^a	100	100	100
Odpowiedź ACR (% pacjentów)	52	52	78	100	100	100
N						
Odpowiedź ACR 20*	5(10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
Odpowiedź ACR 50*	0(0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
Odpowiedź ACR 70*	0(0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (tydzień 16)	Infliksymab (tydzień 16)	Infliksymab (tydzień 98)	Placebo (tydzień 24)	Infliksymab (tydzień 24)	Infliksymab (tydzień 54)
Odpowiedź PASI (% pacjentów) ^b						
N				87	83	82
Odpowiedź PASI 75**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

* Analiza ITT, w której pacjentów z brakującymi wynikami kwalifikowano jako nie odpowiadających na leczenie.

a Wyniki w 98. tygodniu badania IMPACT obejmują pacjentów otrzymujących od początku infliksymab i pacjentów otrzymujących początkowo placebo, a następnie infliksymab, którzy wzięli udział w badaniu otwartym.

b Na podstawie wyników u pacjentów z PASI > 2,5 na początku badania IMPACT i pacjentów z zajęciem > 3% powierzchni skóry przez zmiany łuszczycowe w badaniu IMPACT 2.

** Nie obejmuje odpowiedzi PASI 75 w badaniu IMPACT ze względu na małą liczbę N; p< 0,001 dla grupy otrzymującej infliksymab vs. placebo w 24. tygodniu IMPACT 2.

W badaniu IMPACT i IMPACT 2, odpowiedź kliniczna, obserwowana od 2. tygodnia, utrzymywała się odpowiednio do 98. i 54. tygodnia. Wykazano skuteczność działania stosując leczenie bez metotreksatu i w skojarzeniu z metotreksatem. U pacjentów leczonych infliksymabem stwierdzono zmniejszenie wartości parametrów obwodowej aktywności charakterystycznej dla łuszczycowego zapalenia stawów (takich jak: liczba obrzękniętych stawów, liczba bolesnych/tkliwych stawów, zapalenie palców i obecność entezopatii).

Ocenę zmian radiologicznych przeprowadzono w badaniu klinicznym IMPACT 2. Zdjęcia radiologiczne rąk i stóp wykonano na początku badania, a następnie w 24. i 54. tygodniu. Leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie tempa postępu uszkodzenia stawów obwodowych w porównaniu z grupą placebo w punkcie końcowym badania ocenianym w 24. tygodniu, mierzonym jako zmiana wskaźnika w stosunku do stanu wyjściowego według całkowitego zmodyfikowanego wskaźnika vdH-S (średnio $\pm$ SD [wskaźnik odchylenia standardowego] wynosił $0,82 \pm 2,62$ w grupie placebo w porównaniu z $-0,70 \pm 2,53$ w grupie pacjentów otrzymujących infliksymab; p< 0,001). W grupie pacjentów otrzymujących infliksymab, średnia zmiana w całkowitym zmodyfikowanym wskaźniku vdH-S pozostawała niższa od 0 w 54. tygodniu badania.

Pacjenci leczeni infliksymabem wykazywali istotne polepszenie sprawności fizycznej ocenianej wg HAQ. W badaniu IMPACT 2 istotne polepszenie związanej ze zdrowiem jakości życia wykazano także oceniając fizyczną i umysłową część skali oceny SF-36.

Łuszczyca u dorosłych

Skuteczność infliksymabu oceniono w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą: SPIRIT i EXPRESS. Pacjenci biorący udział w obu badaniach mieli łuszczycę plackowatą (Obszar Zajętej Powierzchnia Ciała [ang. Body Surface Area – BSA] $\geq 10\%$ i Wskaźnik Nasilenia Zmian Łuszczycowych [ang. Psoriasis Area and Severity Index - PASI] ≥ 12). Głównym punktem końcowym w obu badaniach był procent pacjentów, u których w 10. tygodniu wystąpiła $\geq 75\%$ poprawa wskaźnika PASI w stosunku do wartości wyjściowej.

Badanie SPIRIT oceniało skuteczność wprowadzającego leczenia infliksymabem u 249 pacjentów z łuszczycą plackowatą, u których zastosowano wcześniej leczenie PUVA lub inną terapię ogólną. Pacjenci otrzymywali infuzje infliksymabu (3 mg/kg mc. lub 5 mg/kg mc.) lub placebo w 0., 2. i 6. tygodniu. Pacjenci z wynikiem ≥ 3 w skali PGA (ang. Patient Global Assessment) otrzymywali dodatkową infuzję tego samego leczenia w 26. tygodniu.

W badaniu SPIRIT ilość pacjentów osiągających PASI 75 w 10. tygodniu leczenia wynosiła 71,7% w grupie otrzymującej 3 mg/kg mc. infliksymabu, 87,9% w grupie otrzymującej 5 mg/kg mc. infliksymabu i 5,9% w grupie otrzymującej placebo (p< 0,001). W 26. tygodniu, 20 tygodni po podaniu ostatniej dawki pierwszego kursu, 30% pacjentów otrzymujących infliksymab

w dawce 5 mg/kg mc. i 13,8% pacjentów otrzymujących infliksymab w dawce 3 mg/kg mc. miało PASI 75. Pomiędzy 6. a 26. tygodniem objawy łuszczycy stopniowo nawracały z medianą czasu do nawrotu choroby > 20 tygodni. Nie stwierdzono wystąpienia nasilonego nawrotu.

W badaniu EXPRESS oceniano skuteczność wprowadzającego i podtrzymującego leczenia infliksymabem u 378 pacjentów z łuszczycą plackowatą. Pacjenci otrzymywali infuzję infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. - lub placebo - w 0., 2. i 6. tygodniu a następnie leczenie podtrzymujące co 8 tygodni do 22. tygodnia w grupie placebo i do 46. tygodnia w grupie otrzymującej infliksymab. W 24. tygodniu badania, u pacjentów otrzymujących wcześniej placebo, rozpoczęto podawanie infliksymabu (5 mg/kg mc.). Do oceny łuszczycy paznokci zastosowano Wskaźnik Ciężkości Przebiegu Łuszczycy Paznokci (ang. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSİ). Następnie stosowano leczenie podtrzymujące infliksymabem (5 mg/kg mc.). 71,4% pacjentów leczono wcześniej PUVA, metotreksatem, cyklosporyną lub acytretyną, chociaż nie byli oni koniecznie oporni na leczenie. Podstawowe wyniki zebrano w Tabeli 10. U pacjentów otrzymujących infliksymab istotne odpowiedzi PASI 50 stwierdzono w czasie pierwszej wizyty (2. tydzień) a odpowiedzi PASI 75 w czasie drugiej wizyty (6. tydzień). Skuteczność w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej terapiami ogólnymi była podobna do skuteczności w całej badanej populacji.

Tabela 10
Podsumowanie odpowiedzi PASI i PGA oraz odsetek pacjentów z brakiem zmian na paznokciach w 10., 24. i 50. tygodniu. Badanie EXPRESS

	Placebo → Infliksymab 5 mg/kg mc. (w 24. tygodniu)	Infliksymab 5 mg/kg mc.
Tydzień 10		
n	77	301
≥ 90% polepszenie	1 (1,3%)	172 (57,1%) ^a
≥ 75% polepszenie	2 (2,6%)	242 (80,4%) ^a
≥ 50% polepszenie	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA brak zmian (0) lub zmiany minimalne (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) ^{ab}
PGA brak zmian (0), zmiany minimalne (1) lub słabo nasilone (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) ^{ab}
Tydzień 24		
n	77	276
≥ 90% polepszenie	1 (1,3%)	161 (58,3%) ^a
≥ 75% polepszenie	3 (3,9%)	227 (82,2%) ^a
≥ 50% polepszenie	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA brak zmian (0) lub zmiany minimalne (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) ^a
PGA brak zmian (0), zmiany minimalne (1) lub słabo nasilone (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) ^a
Tydzień 50		
n	68	281
≥ 90% polepszenie	34 (50,0%)	127 (45,2%)
≥ 75% polepszenie	52 (76,5%)	170 (60,5%)
≥ 50% polepszenie	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA brak zmian (0) lub zmiany minimalne (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA brak zmian (0), zmiany minimalne (1) lub słabo nasilone (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Brak zmian na wszystkich paznokciach^c		
Tydzień 10.	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
Tydzień 24.	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) ^a
Tydzień 50.	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

a p<0,001, dla każdej grupy leczonej infliksymabem wobec kontroli.

b n=292.

c Analiza była oparta na chorych z wyjściowymi zmianami łuszczycy paznokci (81,8% chorych). Średni wskaźnik wyjściowy NAPSİ wynosił 4,6 i 4,3 w grupie infliksymabu i grupie placebo.

Znacząca poprawa w stosunku do danych wyjściowych była obserwowana w DLQI ($p < 0,001$) oraz w składowych fizycznych i psychicznych skali SF-36 ($p < 0,001$ dla każdej porównywanej składowej).

Dzieci i młodzież

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat)

W badaniu klinicznym REACH 112 pacjentów (w wieku od 6 do 17 lat, mediana wieku 13,0 lat) z umiarkowaną do ciężkiej, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (mediana pediatria CDAA 40) i z niewystarczającą odpowiedzią na standardowe metody leczenia otrzymywało infliksymab 5 mg/kg mc. w tygodniach 0., 2. i 6. Wszyscy pacjenci przyjmowali stałe dawki 6-MP, AZA lub MTX (35% otrzymywało również kortykosteroidy przed rozpoczęciem badania). Pacjenci, którzy zgodnie z oceną prowadzącego badanie wykazali odpowiedź kliniczną w 10. tygodniu, zostali zrandomizowani do poszczególnych grup otrzymujących 5 mg/kg mc. infliksymabu co 8 tygodni lub co 12 tygodni jako leczenie podtrzymujące. Jeżeli podczas leczenia podtrzymującego pacjent utracił odpowiedź, mógł mieć zastosowaną większą dawkę 10 mg/kg mc.) i (lub) krótszy przedział dawkowania (co 8 tygodni). U trzydziestu dwóch (32) podlegających ocenie pacjentów dziecięcych zmieniono schemat dawkowania (9 uczestników w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące co 8 tygodni i 23 uczestników co 12 tygodni). Po zmianie schematu dawkowania u dwudziestu czterech (75,0%) z tej grupy pacjentów zaobserwowano ponowne zwiększenie odpowiedzi klinicznej. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w tygodniu 10. wyniósł 88,4% (99/112). Odsetek pacjentów uzyskujących remisję kliniczną w tygodniu 10. wyniósł 58,9% (66/112).

W 30. tygodniu odsetek pacjentów z remisją kliniczną był wyższy w grupie stosującej schemat leczenia podtrzymującego 8-tygodniowy (59,6%, 31/52) w porównaniu do 12-tygodniowego (35,3%, 18/51; $p=0,013$). W tygodniu 54. wyniki wynosiły odpowiednio 55,8% (29/52) i 23,5% (12/51) w grupie leczonej w schemacie podtrzymującym co 8 tygodni i co 12 tygodni ($p < 0,001$).

Dane na temat przetok określono na podstawie pediatricznego wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* - PCDAI).

Spośród 22 uczestników mających przetoki przed rozpoczęciem badania 63,6% (14/22), 59,1% (13/22) i 68,2% (15/22) rozwinęło pełną odpowiedź w odniesieniu do przetok odpowiednio w 10., 30. i 54. tygodniu w połączonych grupach leczenia podtrzymującego co 8 tygodni i co 12 tygodni.

Ponadto odnotowano statystycznie i klinicznie istotną poprawę jakości życia i wzrostu, jak również istotne ograniczenie stosowania kortykosteroidów w stosunku do wartości początkowych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży (6 do 17 lat)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność infliksymabu oceniano w wieloośrodkowym otwartym badaniu klinicznym z randomizacją, prowadzonym w grupach równoległych (C0168T72) u 60 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat (mediana wieku 14,5 roku) z umiarkowaną do ciężkiej, czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (wskaźnik Mayo od 6 do 12; ocena endoskopowa ≥ 2), którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe. W punkcie wyjścia 53% pacjentów przyjmowało lek immunomodulujący (6-MP, AZA i/lub MTX), a 62% pacjentów przyjmowało kortykosteroidy. Po tygodniu 0. możliwe było odstawienie leków immunomodulujących i stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidów.

U wszystkich pacjentów zastosowano leczenie indukujące remisję infliksymabem w dawce wynoszącej 5 mg/kg mc. podanym w tygodniu 0., 2. i 6. Pacjentom, którzy nie odpowiedzieli na leczenie infliksymabem w tygodniu 8. ($n=15$), nie podano więcej produktu leczniczego i poddano ich obserwacji pod kątem bezpieczeństwa leczenia. W 8. tygodniu 45 pacjentów randomizowano do grup leczenia podtrzymującego infliksymabem w dawce wynoszącej 5 mg/kg mc. podawanym raz na 8 lub raz na 12 tygodni.

Odsetek pacjentów, u których po 8 tygodniach uzyskano odpowiedź kliniczną, wyniósł 73,3% (44/60). Odpowiedź kliniczna po 8 tygodniach była podobna u osób przyjmujących jednocześnie w punkcie wyjścia lek immunomodulujący i u osób nieprzyjmujących takiego leku. Po 8 tygodniach remisję

kliniczną stwierdzono na podstawie wyniku uzyskanego w pediatrycznej skali aktywności choroby PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) u 33,3% (17/51) pacjentów.

W 54. tygodniu odsetek pacjentów, u których stwierdzono remisję kliniczną na podstawie wyniku w skali PUCAI, wyniósł 38% (8/21) w grupie, w której leczenie podtrzymujące stosowano raz na 8 tygodni i 18% (4/22) w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące raz na 12 tygodni.

W przypadku pacjentów leczonych w punkcie wyjścia kortykosteroidami, odsetek pacjentów w stanie remisji, którzy nie stosowali kortykosteroidów w 54. tygodniu, wyniósł 38,5% (5/13) w grupie, w której leczenie podtrzymujące stosowano raz na 8 tygodni i 0% (0/13) w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące raz na 12 tygodni.

W tym badaniu grupa pacjentów w wieku od 12 do 17 lat była bardziej liczna niż grupa dzieci w wieku od 6 do 11 lat (45/60 w porównaniu z 15/60). Chociaż liczba pacjentów w każdej podgrupie jest za mała, aby można było wyciągnąć jakiegokolwiek rozstrzygające wnioski dotyczące wpływu wieku, w młodszej grupie wiekowej odsetek pacjentów, u których zwiększono dawkę lub którzy zrezygnowali z leczenia z powodu niewystarczającej skuteczności, był większy.

Inne wskazania u dzieci i młodzieży

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego infliksymab we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w reumatoidalnym zapaleniu stawów, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów, zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, łuszczycy i chorobie Leśniowskiego-Crohna (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednorazowa infuzja dożylna w dawce 1, 3, 5, 10 lub 20 mg/kg mc. infliksymabu powodowała proporcjonalne do dawki zwiększenie stężenia maksymalnego (C_{max}) w surowicy i pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC). Objętość dystrybucji w stanie równowagi (mediana V_d od 3,0 do 4,1 litra) nie zależała od podanej dawki i wskazywała, że infliksymab jest głównie dystrybuowany w kompartmentcie naczyniowym. Nie stwierdzono zależności farmakokinetyki od czasu. Nie określono dróg eliminacji infliksymabu. Nie wykryto infliksymabu w postaci niezmiennionej w moczu. Nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku i masy ciała u pacjentów z RZS. Nie badano farmakokinetyki infliksymabu u pacjentów w wieku podeszłym. Nie prowadzono badań u pacjentów z chorobami nerek lub wątroby.

Po pojedynczych dawkach 3, 5 lub 10 mg/kg mc. mediana wartości stężenia C_{max} wynosiła odpowiednio 77, 118 i 277 mikrograma/ml. Mediana końcowego okresu półtrwania w zakresie tych dawek wynosiła od 8 do 9,5 dni. U większości pacjentów infliksymab był wykrywalny w surowicy krwi w ciągu 8 tygodni po podaniu dawki pojedynczej 5 mg/kg mc. w chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz po podaniu dawki podtrzymującej 3 mg/kg mc. co 8 tygodni w RZS.

Ponowne podanie infliksymabu (5 mg/kg mc. w 0., 2. i 6. tygodniu w chorobie Leśniowskiego-Crohna z przetokami, 3 lub 10 mg/kg mc. co 4 lub 8 tygodni w RZS) nieznacznie wpłynęło na kumulację infliksymabu w surowicy po podaniu drugiej dawki. Nie obserwowano kumulacji leku w surowicy, która miałaby znaczenie kliniczne. U większości pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z przetokami można było wykryć infliksymab w surowicy w ciągu 12 tygodni (zakres 4-28 tygodni) od podania.

Dzieci i młodzież

Populacyjna analiza farmakokinetyczna przeprowadzona na podstawie danych uzyskanych od pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (N=60), chorobą Leśniowskiego-Crohna (N=112), młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (N=117) i chorobą Kawasaki (N=16) w ogólnym przedziale wiekowym od 2 miesięcy do 17 lat wykazała, że ekspozycja na infliksymab była uzależniona od masy ciała w sposób nieliniowy. Przy podaniu 5 mg/kg mc. infliksymabu

co 8 tygodni przewidywana mediana ekspozycji na infliksymab w stanie stacjonarnym (pole pod krzywą zmian stężenia w czasie w stanie stacjonarnym, AUC_{ss}) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat była o około 20% niższa niż przewidywana mediana ekspozycji na produkt leczniczy w stanie stacjonarnym u osób dorosłych. Przewidywana mediana wartości AUC_{ss} u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat była o około 40% niższa niż u osób dorosłych, choć liczba pacjentów, których dane posłużyły do oszacowania tej wielkości, jest ograniczona.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Infliksymab nie wchodzi w reakcje krzyżowe z TNF_α innych gatunków niż człowiek i szympan. Dlatego też konwencjonalne przedkliniczne dane o bezpieczeństwie infliksymabu są ograniczone. Badania wpływu na rozrodczość wykonane u myszy z zastosowaniem analogicznego przeciwciała, które selektywnie hamowało aktywność funkcjonalną mysiego TNF_α , nie wykazały toksycznego wpływu na samice, działania embriotoksycznego czy teratogennego. Badania płodności i ogólnych funkcji rozrodczych wykazały, że w wyniku podawania tego samego analogicznego przeciwciała zmniejszyła się liczba ciężarnych myszy. Nie wiadomo, czy to działanie było wynikiem wpływu na samce i (lub) samice. W 6 miesięcznym badaniu u myszy, w którym zastosowano to samo analogiczne przeciwciało przeciw mysiemu TNF_α , u niektórych narażonych samców myszy obserwowano złoże na torebce soczewki. Nie wykonano specjalnych badań okulistycznych u pacjentów w celu zbadania znaczenia tego efektu dla ludzi.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań oceny karcynogenności infliksymabu. Badania na myszach z niedoborem TNF_α nie wykazały wzrostu guzów po prowokacji znanymi czynnikami wywołującymi i (lub) nasilającymi ich wzrost.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy
Trójwodny octan sodu
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80 (E433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Przed rozcieńczeniem: 4 lata w temperaturze od 2°C do 8°C.

Produkt leczniczy Remsima można przechowywać w temperaturze poniżej 30°C jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 15 dni, ale nieprzekraczający pierwotnego terminu ważności. Nowy termin ważności należy zapisać na opakowaniu. Po wyjęciu z lodówki, produktu leczniczego Remsima nie wolno schładzać ponownie w celu dalszego przechowywania.

Po rozcieńczeniu

Stabilność chemiczna i fizyczna roztworu po rozcieńczeniu została wykazana w okresie do 60 dni w temperaturze 2°C - 8°C oraz przez dodatkowe 24 godziny w temperaturze 30°C po wyjęciu z lodówki. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji należy podać natychmiast. Za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem leku odpowiada osoba podająca lek. Roztwór musi być przechowywany w temperaturze od 2°C - 8°C nie dłużej niż 24 godziny, o ile

rekonstytucję/rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego w temperaturze poniżej 30°C przed rozcieńczeniem, patrz punkt 6.3.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z gumowym (butylowym) korkiem i aluminiowym kapslem ze zdejmowaną nakładką.

Opakowania z 1, 2, 3, 4, 5 fiolkami.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

1. Należy obliczyć dawkę i konieczną liczbę fiolek produktu leczniczego Remsima. Każda fiołka produktu leczniczego Remsima zawiera 100 mg lub 350 mg infliksymabu. Należy określić całkowitą potrzebną objętość koncentratu Remsima.
2. Całą objętość koncentratu Remsima należy rozcieńczyć w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do infuzji do objętości 250 ml. Nie należy rozcieńczać koncentratu Remsima przy użyciu żadnego innego rozpuszczalnika. Rozcieńczenie można uzyskać przez pobranie z butelki lub worka zawierającego 250 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do infuzji objętości równej wymaganej objętości rozpuszczonego produktu leczniczego Remsima. Całą objętość rozpuszczonego koncentratu Remsima należy powoli dodać do butelki lub worka do infuzji o pojemności 250 ml i delikatnie wymieszać. W przypadku objętości większej niż 250 ml należy użyć większego worka infuzyjnego (np. o pojemności 500 ml, 1000 ml) albo kilku worków infuzyjnych o pojemności 250 ml, aby mieć pewność że stężenie roztworu do infuzji nie przekroczy 4 mg/ml. Jeśli po rozcieńczeniu roztwór do infuzji jest przechowywany w lodówce, przed przystąpieniem do punktu 3 (infuzji) roztwór do infuzji musi być pozostawiony w temperaturze pokojowej (maksymalnie 30°C) przez 3 godziny.
3. Roztwór do infuzji należy podawać przez okres nie krótszy niż zalecany czas infuzji (patrz punkt 4.2). Zestaw do infuzji należy stosować wyłącznie z jałowym, apirogennym filtrem wiążącym niskocząsteczkowe białka (wielkość porów 1,2 mikrometra lub mniej). Produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących, a zatem zaleca się rozpoczęcie podawania roztworu do infuzji jak najszybciej, w ciągu 3 godzin po rozcieńczeniu. Jeśli produkt nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem leku odpowiada osoba podająca lek. Roztwór musi być przechowywany w temperaturze od 2°C - 8°C nie dłużej niż 24 godziny, o ile rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych (patrz punkt 6.3 powyżej). Nie należy przechowywać niezużytej porcji roztworu do ponownego zastosowania.
4. Produkt leczniczy Remsima należy przed podaniem obejrzyć w celu wykrycia obecności cząstek lub przebarwienia. Roztworu nie należy używać w przypadku stwierdzenia widocznych, nieprzejrzystych cząstek, odbarwienia roztworu lub występowania ciał obcych.

5. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEN NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/853/018
EU/1/13/853/019
EU/1/13/853/020
EU/1/13/853/021
EU/1/13/853/022
EU/1/13/853/023
EU/1/13/853/024
EU/1/13/853/025
EU/1/13/853/026
EU/1/13/853/027

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: DD.MM.RRRR
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: DD.MM.RRRR

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA
I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA
DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

CELLTRION, Inc.
23, Academy-ro,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
Republika Korei

CELLTRION, Inc. (Zakład II, CLT2)
20, Academy-ro 51 beon-gil,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
Republika Korei

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Niemcy

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

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

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Program edukacyjny obejmuje kartę przypominającą dla pacjenta, którą pacjent powinien zachować. Celem karty jest przypominać pacjentowi o zapisywaniu dat i wyników określonych badań oraz ułatwiać mu przekazywanie szczególnych informacji o trwającym leczeniu przy użyciu produktu leczniczego osobom należącym do fachowego personelu medycznego, które leczą pacjenta.

Karta przypominająca dla pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

- Przypomnienie dla pacjentów, aby okazywali kartę przypominającą dla pacjenta wszystkim osobom należącym do fachowego personelu medycznego, które ich leczą, w tym w sytuacjach nagłych, oraz informację dla fachowego personelu medycznego, o tym że pacjent stosuje produkt leczniczy Remsima
- Zdanie informujące o konieczności zanotowania nazwy handlowej i numeru serii
- Zdanie przypominające o konieczności zanotowania rodzaju, daty i wyniku badań przesiewowych w kierunku gruźlicy
- Informację, że leczenie produktem leczniczym Remsima może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń/sepsy, zakażeń oportunistycznych, gruźlicy, reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B oraz zakażenia BCG z przełamania po zaszczepieniu u niemowląt

narażonych w okresie życia płodowego lub podczas karmienia piersią na infliksymab oraz kiedy należy zwrócić się do lekarza

- Informację, że koncentrat Remsima 100 mg i 350 mg do sporządzania roztworu do infuzji zawiera sorbitol i że pacjenci z wrodzoną nietolerancją fruktozy nie mogą stosować tej dożylniej postaci leku.
- Dane kontaktowe lekarza przepisującego produkt leczniczy

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Remsima 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
infliksymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 100 mg infliksymabu.
Po rekonstytucji, jeden ml zawiera 10 mg infliksymabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, polisorbat 80, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan dwuwodny.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji.

1 fiolka
2 fiolki
3 fiolki
4 fiolki
5 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie.

Rozpuścić proszek i rozcieńczyć koncentrat przed użyciem.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

EXP, poza lodówką _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Lek można przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 6 miesięcy, ale nie przekraczający terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Węgry

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/853/001 1 fiolka

EU/1/13/853/002 2 fiolki

EU/1/13/853/003 3 fiolki

EU/1/13/853/004 4 fiolki

EU/1/13/853/005 5 fiolek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INSTRUKCJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Remsima 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Remsima 100 mg proszek do sporządzania koncentratu
infliksymab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podania dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu proszku i rozcieńczeniu koncentratu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ Z
AUTOMATYCZNYM ZABEZPIECZENIEM IGŁY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Remsima 120 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
infliksymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda jednodawkowa ampułko-strzykawka o pojemności 1 ml zawiera 120 mg infliksymabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas octowy, trójwodny octan sodu, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka z 2 gazikami nasączonymi alkoholem

1 ampułko-strzykawka z zabezpieczeniem igły z 2 gazikami nasączonymi alkoholem

2 ampułko-strzykawki z 2 gazikami nasączonymi alkoholem

2 ampułko-strzykawki z zabezpieczeniem igły z 2 gazikami nasączonymi alkoholem

4 ampułko-strzykawki z 4 gazikami nasączonymi alkoholem

4 ampułko-strzykawki z zabezpieczeniem igły z 4 gazikami nasączonymi alkoholem

6 ampułko-strzykawki z 6 gazikami nasączonymi alkoholem

6 ampułko-strzykawki z zabezpieczeniem igły z 6 gazikami nasączonymi alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/853/006 1 ampułko-strzykawka
EU/1/13/853/009 1 ampułko-strzykawka z automatycznym zabezpieczeniem igły
EU/1/13/853/007 2 ampułko-strzykawki
EU/1/13/853/010 2 ampułko-strzykawki z automatycznym zabezpieczeniem igły
EU/1/13/853/008 4 ampułko-strzykawki
EU/1/13/853/011 4 ampułko-strzykawki z automatycznym zabezpieczeniem igły
EU/1/13/853/015 6 ampułko-strzykawki
EU/1/13/853/016 6 ampułko-strzykawki z automatycznym zabezpieczeniem igły

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INSTRUKCJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Remsima 120 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**OZNAKOWANIE AMPUŁKO-STRZYKAWKI Z AUTOMATYCZNYM
ZABEZPIECZENIEM IGŁY**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Remsima 120 mg do wstrzykiwań
infliksymab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

120 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE NA WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY
NAPEŁNIONY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Remsima 120 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
infliksymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy jednodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony o pojemności 1 ml zawiera 120 mg infliksymabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas octowy, trójwodny octan sodu, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z 2 gazikami nasączonymi alkoholem
2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione z 2 gazikami nasączonymi alkoholem
4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione z 4 gazikami nasączonymi alkoholem
6 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione z 6 gazikami nasączonymi alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/853/012 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
EU/1/13/853/013 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione
EU/1/13/853/014 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione
EU/1/13/853/017 6 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INSTRUKCJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Remsima 120 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE WSTRZYKIWACZA PÓŁAUTOMATYCZNEGO NAPEŁNIONEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Remsima 120 mg do wstrzykiwań
infliksymbab
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

120 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Remsima 40 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
infliksymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 100 mg infliksymabu (40 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas octowy, octan sodu trójwodny, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

1 fiolka
2 fiolki
3 fiolki
4 fiolki
5 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Więcej informacji można znaleźć w ulotce.

Do stosowania dożylnego po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Pacjentom z wrodzoną nietolerancją fruktozy (HFI) nie należy podawać tego leku ze względu na zawartość sorbitolu. Więcej informacji można znaleźć w ulotce dla pacjenta.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Lek można przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 30°C) jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 15 dni, ale nie przekraczający terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/853/018 1 fiolka
EU/1/13/853/019 2 fiolki
EU/1/13/853/020 3 fiolki
EU/1/13/853/021 4 fiolki
EU/1/13/853/022 5 fiolek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INSTRUKCJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Remsima 40 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
infliksymab

iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podania dożylnego po rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

40 mg/ml
100 mg/2,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Remsima 40 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
infliksymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 350 mg infliksymabu (40 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas octowy, octan sodu trójwodny, sorbitol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

1 fiolka
2 fiolki
3 fiolki
4 fiolki
5 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Więcej informacji można znaleźć w ulotce.

Do stosowania dożylnego po rozcieńczeniu

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Pacjentom z wrodzoną nietolerancją fruktozy (HFI) nie należy podawać tego leku ze względu na zawartość sorbitolu. Więcej informacji można znaleźć w ulotce dla pacjenta.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Lek można przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 30°C) jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 15 dni, ale nie przekraczający terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/853/023 1 fiolka
EU/1/13/853/024 2 fiolki
EU/1/13/853/025 3 fiolki
EU/1/13/853/026 4 fiolki
EU/1/13/853/027 5 fiolek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INSTRUKCJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Remsima 40 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
infliksymab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podania dożylnego po rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

40 mg/ml
350 mg/8,75 ml

6. INNE

Remsima

infliksymb

Karta Ostrzeżeń dla pacjenta

Niniejszą kartę należy okazywać każdemu lekarzowi prowadzącemu leczenie.

Niniejsza przypominająca dla pacjenta zawiera ważne informacje, z których należy zdawać sobie sprawę przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Remsima.

Imię i nazwisko pacjenta:

Imię i nazwisko lekarza:

Numer telefonu lekarza:

Rozpoczynając nową kartę, niniejszą kartę należy zachować przez 4 miesiące od otrzymania ostatniej dawki leku Remsima.

Należy uważnie przeczytać „Ulotkę Informacyjną” leku Remsima przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.

Data rozpoczęcia terapii lekiem Remsima:

Bieżące podania:

Ważne jest, aby pacjent i lekarz zapisali nazwę handlową i numer serii przyjmowanego leku.

Nazwa handlowa:

Numer serii:

Należy poprosić lekarza o wpisanie typu i daty ostatniego badania w kierunku gruźlicy (TB):

Badanie:

Data: Data:

Wynik: Wynik:

Udając się do fachowego personelu medycznego, należy zawsze mieć ze sobą listę wszystkich innych leków przyjmowanych przez pacjenta.

Rodzaje uczuleń:

Lista innych leków:

Zakażenia

Przed leczeniem lekiem Remsima

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma zakażenie, nawet bardzo łagodne
- Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskim kontakcie z osobą chorą na gruźlicę. Lekarz wykona badania w kierunku gruźlicy. Należy poprosić lekarza o zapisanie na karcie typu i daty ostatniego badania w kierunku gruźlicy
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub podejrzewa, że jest nosicielem wirusowego zapalenia wątroby typu B.

W czasie leczenia lekiem Remsima

- Należy natychmiast zgłosić się do lekarza, jeśli pojawią się objawy zakażenia. Objawy te obejmują: gorączkę, uczucie zmęczenia, (utrzymujący się) kaszel, duszność, utratę masy ciała, nocne poty, biegunkę, rany, problemy dotyczące zębów, uczucie pieczenia w trakcie oddawania moczu lub objawy grypopodobne.

Ciąża, karmienie piersią i szczepienia

- W przypadku przyjmowania leku Remsima w okresie ciąży lub podczas karmienia piersią, ważne jest, aby poinformować o tym lekarza pediatrę, przed podaniem dziecku jakiejkolwiek szczepionki. Dziecko nie powinno otrzymywać żadnej szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje, takiej jak BCG (stosowanej w celu zapobiegania gruźlicy) w ciągu 12 miesięcy po porodzie, ani podczas karmienia piersią, chyba że lekarz, który zajmuje się dzieckiem zaleci inaczej.

Wrodzona nietolerancja fruktozy

- Koncentrat Remsima 100 mg i 350 mg do sporządzania roztworu do infuzji zawiera sorbitol. Pacjenci z wrodzoną nietolerancją fruktozy (HFI) nie mogą stosować tej dożylniej postaci leku.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma wrodzoną nietolerancję fruktozy. W takim przypadku dostępne są inne odpowiednie dożylne formy infliksymabu.

Kartę należy zachować przez 4 miesiące od daty

	przyjęcia ostatniej dawki leku Remsima lub w przypadku gdy kobieta jest w ciąży przez 12 miesięcy po porodzie. Działania niepożądane mogą wystąpić długo po przyjęciu ostatniej dawki leku Remsima.
--	---

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Remsima 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji infliksymab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Pacjent otrzyma również kartę przypominającą dla pacjenta zawierającą ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których należy wiedzieć przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Remsima.
- Rozpoczynając nową kartę, niniejszą kartę należy zachować przez 4 miesiące od otrzymania ostatniej dawki leku Remsima.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Remsima i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Remsima
3. Jak podawany jest lek Remsima
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Remsima
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Remsima i w jakim celu się go stosuje

Remsima zawiera substancję czynną infliksymab. Infliksymab jest przeciwciałem monoklonalnym – rodzajem białka wiążącego się ze swoistym celem w organizmie o nazwie TNF (czynnik martwicy nowotworu) alfa.

Lek Remsima należy do grupy leków zwanych „TNF blokerami”. Lek Remsima jest stosowany u dorosłych w następujących chorobach zapalnych:

- Reumatoidalnym zapaleniu stawów
- Łuszczycowym zapaleniu stawów
- Zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (chorobie Bechterewa)
- Łuszczycy.

Lek Remsima jest również stosowany u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych w:

- Chorobie Leśniowskiego-Crohna
- Wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

Lek Remsima działa poprzez wiązanie się w sposób wybiórczy z TNF alfa i hamowanie jego działania. TNF alfa bierze udział w procesach zapalnych organizmu, dlatego hamując jego działanie można zmniejszyć odczyn zapalny występujący w organizmie.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów. W przypadku aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów najpierw podaje się inne leki. Jeśli działanie tych leków nie jest wystarczające, pacjentowi zostanie podany lek Remsima z innym lekiem zwanym metotreksat w celu:

- złagodzenia objawów choroby,

- spowolnienia tempa uszkodzania stawów,
- poprawy sprawności fizycznej.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapalną chorobą stawów, zwykle związaną z łuszczycą. W przypadku łuszczycowego zapalenia stawów najpierw podaje się inne leki. Jeśli działanie tych leków nie jest wystarczające, pacjentowi zostaje podany lek Remsima w celu:

- złagodzenia objawów choroby,
- spowolnienia procesu uszkodzenia stawów,
- poprawy sprawności fizycznej.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (choroba Bechterewa)

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest zapalną chorobą kręgosłupa. W przypadku zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa najpierw podaje się inne leki. Jeśli działanie tych leków nie jest wystarczające, pacjentowi zostaje podany lek Remsima w celu:

- złagodzenia objawów choroby,
- poprawy sprawności fizycznej.

Łuszczyca

Łuszczyca jest zapalną chorobą skóry. Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana do ciężkiej łuszczyca plackowata, najpierw będą stosowane inne leki lub metody lecznicze, takie jak fototerapia. Jeśli działanie tych leków lub metod leczenia nie jest wystarczające, pacjentowi zostanie lek Remsima, aby ograniczyć objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest zapalną chorobą jelit. W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego najpierw podaje się inne leki. Jeśli działanie tych leków nie jest wystarczające, pacjentowi zostaje podany lek Remsima w celu leczenia choroby.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest zapalną chorobą jelit. W przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna najpierw podaje się inne leki. Jeśli działanie tych leków nie jest wystarczające, pacjentowi zostaje podany lek Remsima w celu:

- leczenia czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna,
- zmniejszenia liczby nieprawidłowych otworów (przetok) prowadzących z jelit do skóry, których nie udało się kontrolować innymi środkami czy zabiegami chirurgicznymi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Remsima

Kiedy nie stosować leku Remsima, jeśli

- pacjent ma uczulenie na infliksymab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- u pacjenta stwierdzono uczulenie na białka mysie,
- u pacjenta występuje gruźlica lub inne poważne zakażenie, takie jak zapalenie płuc lub sepsa (ciężkie zakażenie bakteryjne krwi),
- u pacjenta występuje niewydolność serca umiarkowana lub ciężka.

Nie należy stosować leku Remsima, jeśli pacjent uważa, że dotyczy go którekolwiek z wyżej wymienionych. Jeśli pacjent nie jest pewien, powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego przed zastosowaniem leku Remsima.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania lub w trakcie stosowania leku Remsima należy omówić to z lekarzem, jeśli:

Pacjent otrzymywał wcześniej jakikolwiek lek zawierający infliksymab

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent leczony był lekami zawierającymi infliksymab w przeszłości i ponownie rozpoczyna leczenie lekiem Remsima.
- Jeśli pacjent miał przerwę dłuższą niż 16 tygodni w leczeniu infliksymabem, istnieje większe ryzyko wystąpienia reakcji uczuleniowych po ponownym rozpoczęciu leczenia.

Zakażenia

- Należy poinformować lekarza prowadzącego przed przyjęciem leku Remsima, jeśli pacjent ma zakażenie, nawet jeśli jest to zakażenie o przebiegu łagodnym.
- Należy poinformować lekarza prowadzącego przed przyjęciem leku Remsima, jeśli pacjent kiedykolwiek mieszkał lub podróżował do miejsc, w których często występują zakażenia o nazwie histoplazmoza, kokcydiomykoza lub blastomykoza (grzybica drożdżakowa). Zakażenia te są wywoływane przez szczególne rodzaje grzybów, które mogą umieszczać się w płucach lub innych częściach organizmu.
- W czasie leczenia lekiem Remsima częściej mogą występować zakażenia. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych występuje zwiększone ryzyko wystąpienia zakażenia.
- Zakażenia te mogą mieć ciężki przebieg i mogą obejmować gruźlicę, zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, bakterie lub inne organizmy w środowisku oraz posocznice, która może stanowić zagrożenie dla życia.

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego o objawach zakażenia podczas leczenia lekiem Remsima. Objawy te obejmują gorączkę, kaszel, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, zaczerwienienie lub ocieplenie skóry, zranienia lub problemy z zębami. Lekarz może zalecić tymczasowe tymczasowe przerwanie przyjmowania leku Remsima.

Gruźlica

- Jest bardzo ważne, żeby poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent kiedykolwiek chorował na gruźlicę lub był w bliskim kontakcie z osobą wcześniej chorą lub obecnie chorującą na gruźlicę
- Lekarz prowadzący wykona badania w kierunku gruźlicy. Obserwowano przypadki gruźlicy u pacjentów leczonych infliksymabem, również u osób, które przyjmowały już wcześniej leki przeciwgruźlicze. Lekarz prowadzący odnotuje wykonanie tych badań w karcie przypominającej dla pacjenta
- Jeśli lekarz prowadzący podejrzewa u pacjenta gruźlicę, powinien rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia lekiem Remsima.

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego jeśli wystąpią objawy gruźlicy podczas leczenia lekiem Remsima. Objawy te obejmują uporczywy kaszel, utratę masy ciała, uczucie zmęczenia, gorączkę, nocne poty.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

- Należy poinformować lekarza prowadzącego, przed przyjęciem leku Remsima, jeśli pacjent jest nosicielem lub miał w przeszłości wirusowe zapalenie wątroby typu B.
- Należy poinformować lekarza prowadzącego jeśli pacjent uważa, że istnieje u niego ryzyko zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B
- Lekarz prowadzący powinien wykonać badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B.
- Leczenie lekami hamującymi czynność układu immunologicznego (lekami blokującymi TNF), takimi jak lek Remsima, może powodować wznówę wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, która w niektórych przypadkach może zagrażać życiu pacjentów.
- Jeśli u pacjenta dojdzie do reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, lekarz może przerwać leczenie i podać dodatkowe leki, np. skuteczne leki przeciwwirusowe i leki wspomagające.

Problemy z sercem

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma jakiegokolwiek problemy z sercem, takie jak łagodna niewydolność serca.
- Lekarz prowadzący będzie bardzo dokładnie monitorował pracę serca.

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli wystąpią nowe objawy lub ulegną pogorszeniu istniejące objawy niewydolności serca w trakcie leczenia lekiem Remsima. Objawy te obejmują duszność lub obrzęk stóp.

Nowotwory i chłoniak

- Należy poinformować lekarza prowadzącego przed przyjęciem leku RemSIMA jeśli pacjent ma lub kiedykolwiek miał chłoniaka (rodzaj raka krwi) lub jakiegokolwiek inne nowotwory.
- Pacjenci z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których choroba występuje od długiego czasu, mogą być bardziej narażeni na rozwój chłoniaka.
- Przyjmowanie leku Remsima u dzieci i młodzieży może zwiększać ryzyko rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu.
- U niektórych pacjentów, otrzymujących leki blokujące TNF, w tym lek infliksymab, wystąpił rzadki rodzaj nowotworu nazywany chłoniakiem T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym. W większości przypadków występował on u nastoletnich chłopców lub młodych mężczyzn i większość z nich chorowała na chorobę Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Ten rodzaj nowotworu zwykle prowadził do zgonu. U prawie wszystkich pacjentów oprócz leków blokujących TNF stosowano również leki zawierające azatioprynę lub merkaptopurynę.
- U niektórych pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano rozwój pewnego rodzaju nowotworów skóry. Należy powiadomić lekarza jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią jakiegokolwiek zmiany skórnych lub narośla na skórze
- U niektórych kobiet przyjmujących infliksymab w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów występował rak szyjki macicy. W przypadku kobiet przyjmujących lek Remsima, w tym kobiet powyżej 60. roku życia, lekarz może zalecić regularne badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy.

Choroby płuc lub nałogowi palacze

- Należy poinformować lekarza prowadzącego przed przyjęciem leku Remsima, jeśli pacjent ma chorobę płuc zwaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) lub jest nałogowym palaczem.
- U pacjentów z POChP oraz nałogowych palaczy występuje zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu w trakcie leczenia lekiem Remsima.

Choroby układu nerwowego

- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Remsima należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent ma lub kiedykolwiek miał problemy, które wpływają na układ nerwowy. Zaliczane jest tu stwardnienie rozsiane, zespół Guillain-Barré, jeśli pacjent ma drgawki lub stwierdzone zapalenie nerwu wzrokowego.

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli wystąpią objawy choroby układu nerwowego w trakcie leczenia lekiem Remsima. Objawy obejmują zaburzenia widzenia, osłabienie rąk i nóg, drętwienie lub mrowienie jakiegokolwiek części ciała.

Nieprawidłowe otwory skóry (przetoki)

- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Remsima należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent ma jakiegokolwiek nieprawidłowe otwory skóry (przetoki).

Szczepienia

- Należy przedyskutować z lekarzem prowadzącym, jeśli pacjent był ostatnio szczepiony lub ma być szczepiony.
- Pacjent powinien otrzymać zalecane szczepienia zanim rozpocznie leczenie lekiem Remsima. W trakcie leczenia lekiem Remsima pacjent może otrzymać pewne szczepionki, ale nie należy mu podawać szczepionek żywych (zawierających żywe, ale osłabione czynniki zakaźne), ponieważ mogą one powodować zakażenia.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Remsima w okresie ciąży, to również u dziecka może występować większe ryzyko rozwoju zakażenia w wyniku otrzymania szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje w pierwszym roku życia. Ważne, aby poinformować lekarzy, którzy zajmują się dzieckiem oraz fachowy personel medyczny o stosowaniu leku Remsima. Dzięki temu będą oni mogli określić, kiedy dziecko powinno otrzymać jakąkolwiek szczepionkę, w tym szczepionki zawierające żywe drobnoustroje, takie jak szczepionka BCG (stosowana w celu zapobiegania gruźlicy).
- Jeśli pacjentka karmi piersią, ważne jest, aby poinformowała o tym, że stosuje lek Remsima, lekarza pediatrę oraz innych przedstawicieli fachowego personelu medycznego, którzy zajmują się dzieckiem, przed podaniem dziecku jakiegokolwiek szczepionki. Więcej informacji patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”.

Czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

- Osoby, u których niedawno przeprowadzono leczenie z użyciem czynnika zakaźnego o zastosowaniu terapeutycznym (na przykład szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej) lub planuje się takie leczenie, powinny omówić tę kwestię z lekarzem prowadzącym.

Operacje lub zabiegi stomatologiczne

- Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli planowana jest operacja lub zabieg stomatologiczny.
- Należy poinformować prowadzącego chirurga lub stomatologa, że pacjent jest leczony lekiem Remsima, pokazując kartę przypominającą dla pacjenta.

Problemy dotyczące wątroby

- U niektórych pacjentów otrzymujących lek Remsima występowały ciężkie zaburzenia dotyczące wątroby.
- Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego jeśli podczas leczenia lekiem Remsima wystąpią objawy dotyczące wątroby. Objawy te obejmują żółtolenie skóry i oczu, ciemnobrązowe zabarwienie moczu, ból lub obrzęk po prawej stronie w górnej części nadbrzusza, ból stawów, wysypkę na skórze lub gorączkę.

Zmniejszona liczba komórek krwi

- U niektórych pacjentów otrzymujących lek Remsima organizm może nie wytwarzać wystarczającej liczby komórek krwi, które pomagają zwalczać zakażenia lub pomagają w zatrzymaniu krwawienia.
- Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego jeśli podczas leczenia lekiem Remsima wystąpią objawy związane ze zmniejszoną liczbą komórek krwi. Objawy te obejmują utrzymującą się gorączkę, krwawienie lub częstsze występowanie siniaków, niewielkie czerwone lub fioletowe wykwity na skórze powstałe w wyniku krwawień podskórnych lub błądź skóry.

Zaburzenia układu immunologicznego

- U niektórych pacjentów otrzymujących lek Remsima występowały zaburzenia układu immunologicznego nazywanego toczeniem.

- Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego jeśli podczas leczenia lekiem Remsima wystąpią objawy toczenia. Objawy te obejmują ból stawów lub wysypkę na policzkach lub ramionach wrażliwą na światło słoneczne.

Dzieci i młodzież

Powyższe informacje dotyczą również dzieci i młodzieży. Ponadto:

- U niektórych dzieci i nastoletnich pacjentów otrzymujących leki blokujące TNF, takie jak infliksymab, wystąpiły nowotwory, w tym nietypowe nowotwory złośliwe, które w części przypadków prowadziły do śmierci.
- U osób przyjmujących infliksymab zakażenia wystąpiły u większej liczby dzieci niż u dorosłych.
- Dzieci powinny otrzymać zalecane szczepienia przed rozpoczęciem leczenia lekiem Remsima. W trakcie leczenia lekiem Remsima dzieci mogą otrzymać pewne szczepionki, ale nie należy im podawać szczepionek żywych.

U dzieci lek Remsima należy stosować jedynie w przypadku leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Leczenie może być stosowane u dzieci w wieku 6 lat lub starszych.

Przed przyjęciem leku należy zwrócić się do lekarza, jeśli pacjent ma wątpliwości, czy dotyczy go którekolwiek z wyżej wymienionych.

Remsima a inne leki

Pacjenci z chorobami zapalnymi przyjmują już leki stosowane w leczeniu tych chorób. Leki te mogą również powodować działania niepożądane. Lekarz prowadzący poradzi, jakie inne leki muszą być stosowane w trakcie przyjmowania leku Remsima.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym także o wszystkich innych lekach stosowanych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczykowego zapalenia stawów lub łuszczycy, a także o lekach, które wydawane są bez recepty, takich jak witaminy lub leki ziołowe.

W szczególności, należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje, którykolwiek z następujących leków:

- Leki wpływające na układ immunologiczny
- Kineret (zawierający anakinrę). Nie należy stosować jednocześnie leków Remsima i Kineret.
- Orencia (zawierający abatacept). Nie należy stosować jednocześnie leków Remsima i Orencia.

Podczas przyjmowania leku Remsima nie należy przyjmować szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Kobiety przyjmujące lek Remsima w okresie ciąży lub przyjmujące lek Remsima podczas karmienia piersią, powinny poinformować lekarza pediatrę oraz fachowy personel medyczny, który zajmuje się dzieckiem, o przyjmowaniu leku Remsima, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę.

Przed przyjęciem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeśli pacjent ma wątpliwości, czy dotyczy go którekolwiek z wyżej wymienionych.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Lek Remsima należy stosować w okresie ciąży lub podczas karmienia piersią wyłącznie, jeśli lekarz uzna to za konieczne.
- Należy unikać zajścia w ciążę jeśli pacjentka jest właśnie leczona lekiem Remsima, i przez 6 miesięcy po ostatnim leczeniu lekiem Remsima. Należy przedyskutować z lekarzem prowadzącym stosowanie w tym czasie środków antykoncepcyjnych.

- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Remsima w okresie ciąży, to u dziecka może występować większe ryzyko rozwoju zakażenia.
- Ważne, aby poinformować lekarzy, którzy zajmują się dzieckiem oraz fachowy personel medyczny o stosowaniu leku Remsima, zanim dziecku zostanie podana jakakolwiek szczepionka. W przypadku przyjmowania leku Remsima w okresie ciąży podanie szczepionki BCG (stosowanej w celu zapobiegania gruźlicy) dziecku w ciągu 12 miesięcy po porodzie może prowadzić do zakażenia z ciężkimi powikłaniami, w tym zakończonego zgonem. Nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje, takich jak szczepionka BCG, dzieciom w ciągu 12 miesięcy po porodzie, chyba że lekarz, który zajmuje się dzieckiem zaleci inaczej. Więcej informacji zamieszczono w części dotyczącej szczepień.
- Jeśli pacjentka karmi piersią, ważne jest, aby poinformować o tym, że przyjmuje lek Remsima, lekarzy, którzy zajmują się dzieckiem oraz innych przedstawicieli fachowego personelu medycznego przed podaniem dziecku jakiegokolwiek szczepionki. Podczas karmienia piersią nie należy podawać dziecku szczepionek zawierających żywe drobnoustroje, chyba że lekarz, który zajmuje się dzieckiem zaleci inaczej.
- U niemowląt urodzonych przez kobiety przyjmujące infliksymab w okresie ciąży opisywano znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek. Jeśli u dziecka występują utrzymujące się gorączki lub zakażenia, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, że lek Remsima wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli po przyjęciu leku Remsima pacjent czuje się zmęczony, wystąpią zawroty głowy lub złe samopoczucie nie wolno kierować pojazdami ani obsługiwać maszyn.

Lek Remsima zawiera sód

Lek Remsima zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Jednakże przed podaniem leku Remsima pacjentowi, jest on mieszany z roztworem zawierającym sód. Jeśli pacjent kontroluje zawartość sodu w diecie, powinien skontaktować się z lekarzem.

Remsima zawiera polisorbát 80

Lek zawiera 0,5 mg polisorbátu 80 w każdej fiołce. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub dziecka występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak podawany jest lek Remsima

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zwykle stosuje się dawkę 3 mg na każdy kg masy ciała.

Łuszczycowe zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (choroba Bechterewa), łuszczyca, wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroba Leśniowskiego-Crohna

Zwykle stosuje się dawkę 5 mg na każdy kg masy ciała.

Jak Remsima jest podawany

- Remsima będzie podawany pacjentowi przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę.
- Lekarz prowadzący lub pielęgniarka przygotowuje lek do infuzji.
- Lek będzie podawany w postaci infuzji (wlew kroplowy) (przez 2 godziny) do jednej z żył pacjenta, zwykle jest to żyła na ręce. Po trzecim kolejnym podaniu leku, lekarz może zalecić podawanie dawki leku Remsima przez okres 1 godziny.
- Pacjent pozostanie pod opieką lekarza w czasie otrzymywania leku Remsima i od 1 do 2 godzin po zakończeniu infuzji.

Ile leku Remsima jest podawane

- Lekarz prowadzący określi dawkę i częstość podawania leku Remsima. Będzie to zależało od choroby pacjenta, masy ciała i jego odpowiedzi na leczenie.

- Poniżej przedstawiona tabela pokazuje częstość z jaką zazwyczaj pacjent otrzymuje lek, po pierwszej dawce.

2. dawka	2 tygodnie po 1. dawce
3. dawka	6 tygodni po 1. dawce
Kolejna dawka	Co 6 do 8 tygodni w zależności od choroby

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Dla dzieci (w wieku 6 lat lub starszych) leczonych z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zalecana dawka jest taka sama jak dla dorosłych.

Zastosowanie zbyt dużej dawki leku Remsima

Lek jest podawany przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę, dlatego też jest mało prawdopodobne, żeby pacjent otrzymał zbyt dużą dawkę. Objawy niepożądane związane z podaniem zbyt dużej dawki nie są znane.

Pominięcie zastosowania infuzji leku Remsima

Jeśli pacjent zapomni o umówionej wizycie w celu podania leku Remsima lub ją opuści, należy umówić się na wizytę tak szybko, jak to możliwe.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany przebieg. Jednakże u niektórych pacjentów działania niepożądane mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą również wystąpić po zakończeniu leczenia.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- **Objawy reakcji alergicznej** takie jak obrzęk twarzy, warg, obrzęk jamy ustnej lub gardła, który może powodować utrudnienie w połykaniu lub oddychaniu, wysypka skórna, pokrzywka, obrzęk dłoni, stóp lub kostek. Niektóre z tych reakcji mogą być ciężkie lub zagrażające życiu. Reakcje alergiczne mogą wystąpić w ciągu dwóch godzin od podania leku lub później. Inne alergiczne działania niepożądane, które mogą wystąpić do 12 dni po wstrzyknięciu leku, obejmują ból mięśni, gorączkę, ból stawu lub szczęki, ból gardła lub głowy.
- **Objawy chorób serca** takie jak dyskomfort lub ból w klatce piersiowej, ból ramienia, ból brzucha, duszność, niepokój, uczucie pustki w głowie, zawroty głowy, omdlenia, pocenie się, nudności (mdłości), wymioty, uczucie trzepotania lub kołatania w klatce piersiowej, przyspieszone lub spowolnione bicie serca i obrzęk stóp.
- **Objawy zakażenia (w tym gruźlicy)** takie jak gorączka, uczucie zmęczenia, kaszel, który może być uporczywy, duszność, objawy grypopodobne, utrata masy ciała, nocne poty, biegunka, zranienia, skupisko ropy w jelicie lub wokół odbytu (ropień), problemy z zębami lub uczucie pieczenia podczas oddawania moczu.
- **Możliwe objawy nowotworu**, w tym między innymi obrzęk węzłów chłonnych, utrata masy ciała, gorączka, nietypowe guzkowate zgrubienia skóry, zmiany wyglądu znamion (pieprzyków) lub zabarwienia skóry albo nietypowe krwawienie z pochwy.
- **Objawy chorób układu oddechowego** takie jak kaszel, trudności z oddychaniem, ucisk w klatce piersiowej.
- **Objawy ze strony układu nerwowego (w tym zaburzenia oczu)** takie jak objawy udaru (nagłe drętwienie lub osłabienie mięśni twarzy, rąk lub nóg, głównie po jednej stronie ciała; nagła dezorientacja, trudności z mówieniem i rozumieniem mowy; trudności z widzeniem na jedno oko lub oczy, trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utrata równowagi lub koordynacji ruchowej, lub silny ból głowy), drgawki, mrowienie/drętwienie niektórych części ciała lub

osłabienie rąk lub nóg, zaburzenia związane z widzeniem takie jak podwójne widzenie lub inne zaburzenia związane z oczami.

- **Objawy związane z wątrobą** (w tym zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B u osób, u których w przeszłości rozpoznano wirusowe zapalenie wątroby typu B) takie jak zażółcenie skóry lub oczu, zabarwienie moczu na kolor ciemnobrązowy, bóle lub obrzęk po prawej stronie w górnej części nadbrzusza, ból stawów, wysypka skórna lub gorączka.
- **Objawy związane z zaburzeniami układu immunologicznego nazywane toczeniem** takie jak ból stawów lub wysypka na policzkach lub ramionach wrażliwa na światło słoneczne (toczeń) lub kaszel, duszność, gorączka lub wysypka skórna (sarkoidoza).
- **Objawy związane ze zmniejszoną liczbą komórek krwi**, takie jak uporczywa gorączka, krwawienie lub, częstsze występowanie siniaków, niewielkie czerwone lub fioletowe wykwity na skórze powstałe w wyniku krwawień podskórnych lub bladość skóry.
- **Objawy związane z poważnymi zaburzeniami skórnymi**, takie jak czerwone tarczowate krostki lub okrągłe plamy, często z położonymi pośrodku pęcherzykami na tułowie, duże obszary łuszczącej się skóry, owrzodzenie jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu lub niewielkie wypełnione ropą guzki, które mogą występować na całym ciele. Takim reakcją skórną może towarzyszyć gorączka.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem jeśli u pacjenta wystąpi, jakiegokolwiek z wyżej wymienionych objawów.

Podczas stosowania leku Remsima odnotowano następujące działania niepożądane:

Bardzo często: mogą występować u ponad 1 na 10 osób

- Ból brzucha, nudności
- Zakażenia wirusowe, takie jak wirus opryszczki lub grypa
- Zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie zatok
- Ból głowy
- Działania niepożądane związane z infuzją
- Ból.

Częste: mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób

- Zmiany czynności wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (widoczne w wynikach badań laboratoryjnych krwi)
- Zakażenia płuc i klatki piersiowej, takie jak zapalenie oskrzeli lub płuc
- Trudności w oddychaniu lub bolesność podczas oddychania, bóle klatki piersiowej
- Krwawienie żołądkowo-jelitowe, biegunka, zaburzenia trawienia, zgaga, zaparcie
- Wysypka jak po poparzeniu pokrzywą (pokrzywka), swędząca wysypka lub sucha skóra
- Zaburzenia równowagi lub zawroty głowy
- Gorączka, wzmożone pocenie się
- Zaburzenia krążenia, takie jak niskie lub wysokie ciśnienie tętnicze
- Siniaki, uderzenia gorąca lub krwawienie z nosa, ocieplenie, zaczerwienienie skóry (zwł. zaczerwienienie twarzy)
- Uczucie zmęczenia lub osłabienie
- Zakażenia bakteryjne, takie jak posocznica, ropień lub zakażenie skóry (zapalenie tkanki łącznej)
- Zakażenie skóry spowodowane przez grzyby
- Zaburzenia dotyczące krwi, takie jak niedokrwistość lub mała liczba białych krwinek
- Obrzęk węzłów chłonnych
- Depresja, zaburzenia dotyczące snu
- Zaburzenia dotyczące oczu, w tym zaczerwienienie i zakażenia oczu
- Przyspieszone tętno (tachykardia) lub kołatanie serca
- Ból stawów, mięśni lub pleców
- Zakażenia dróg moczowych
- Łuszczyca, zaburzenia dotyczące skóry, takie jak wypryski, łysienie
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak ból, obrzęk, zaczerwienienie lub swędzenie

- Dreszcze, gromadzenie się płynu pod skórą powodujące obrzęk
- Uczucie zdrętwienia lub mrowienia.

Niezbyt częste: mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób

- Zmniejszenie zaopatrzenia w krew, obrzęk żył
- Nagromadzenie krwi poza naczyniami krwionośnymi (krwiak) lub siniaki
- Zaburzenia skóry, takie jak tworzenie się pęcherzy, brodawki, nieprawidłowe zabarwienie skóry lub przebarwienie skóry lub obrzęk warg, lub pogrubienie skóry, lub zaczerwienienie, łuszczenie i płatkowate złuszczenie skóry
- Ciężkie reakcje alergiczne (np. anafilaksja), zaburzenia układu immunologicznego nazywane toczniem, reakcje alergiczne na obce białka
- Dłużej przebiegające gojenie się ran
- Obrzęk wątroby (zapalenie wątroby) lub pęcherzyka żółciowego, uszkodzenie wątroby
- Zaburzenia pamięci, rozdrażnienie, uczucie splątania, nerwowość
- Zaburzenia oczu w tym niewyraźne widzenie lub ograniczone pole widzenia, podpuchnięte oczy lub jęczmień
- Nowe zachorowania lub nasilenie niewydolności serca, spowolnione tętno
- Omdlenia
- Drgawki, zaburzenia dotyczące nerwów
- Perforacja jelit lub niedrożność jelit, ból żołądka lub skurcze
- Obrzęk trzustki (zapalenie trzustki)
- Zakażenia grzybicze, takie jak zakażenia drożdżakami lub grzybica paznokci
- Problemy dotyczące płuc (takie jak obrzęk)
- Zbyt duża ilość płynu w przestrzeni wokół płuc (wysięk w jamie opłucnej)
- Zwężenie dolnych dróg oddechowych utrudniające oddychanie
- Zapalenie błon otaczających płuca powodujące ostre bóle w klatce piersiowej, nasilające się w czasie oddechów (zapalenie opłucnej)
- Gruźlica
- Zakażenia nerek
- Mała liczba płytek krwi, zbyt duża liczba białych krwinek, siniaki
- Zakażenia pochwy
- Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko własnym tkankom organizmu wykrywana w badaniach krwi.
- Zmiany stężenia cholesterolu i tłuszczów we krwi.
- Przyrost masy ciała (u większości pacjentów przyrost masy ciała był niewielki).

Rzadko: mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób

- Nowotwór krwi (chłoniak)
- Niewystarczająca ilość tlenu dostarczana organizmowi przez krew, zaburzenia krążenia, takie jak zwężenie naczyń krwionośnych
- Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- Zakażenia związane z osłabieniem układu odpornościowego
- Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, jeśli u pacjenta występowało zapalenie wątroby typu B w przeszłości
- Zapalenie wątroby związane z zaburzeniami układu immunologicznego (autoimmunologiczne zapalenie wątroby)
- Problemy dotyczące wątroby powodujące zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczką)
- Nieprawidłowy obrzęk tkanek lub ich wzrost
- Ciężka reakcja alergiczna, która może prowadzić do utraty przytomności i może zagrażać życiu (wstrząs anafilaktyczny)
- Obrzęk małych naczyń krwionośnych (zapalenie naczyń)
- Zaburzenia układu odpornościowego, które mogą uszkadzać płuca, skórę i węzły chłonne (na przykład sarkoidoza)
- Skupiska komórek immunologicznych powstałe w wyniku odpowiedzi zapalnej (zmiany ziarniniakowe)

- Brak zainteresowania otoczeniem lub obojętność
- Poważne choroby skóry, takie jak martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i ostra uogólniona osutka krostkowa
- Inne zaburzenia skóry, takie jak rumień wielopostaciowy, pęcherze i łuszczenie się skóry lub czyraki (czyraczność)
- Poważne zaburzenia układu nerwowego, takie jak poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroba podobna do stwardnienia rozsianego, zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillain-Barré
- Zapalenie gałki ocznej, które może spowodować zmiany widzenia, w tym utratę wzroku
- Obecność płynu pomiędzy błonami otaczającymi serce (wysięk w worku osierdziowym)
- Poważne zaburzenia płuc (takie jak choroby śródmiąższowe płuc)
- Czerniak (rodzaj nowotworu skóry)
- Rak szyjki macicy
- Mała liczba krwinek, w tym znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek
- Niewielkie czerwone lub fioletowe wykwity na skórze powstałe w wyniku krwawień podskórnych
- Nieprawidłowe stężenie we krwi białka zwanego „czynnikiem układu dopełniacza”, które stanowi element układu immunologicznego
- Reakcje liszajowate [swędząca, czerwono-fioletowa wysypka i (lub) nitkowate białoszare linie na błonach śluzowych].

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- Nowotwór u dzieci i dorosłych
- Rzadki złośliwy nowotwór krwi występujący w większości u nastoletnich chłopców lub młodych mężczyzn (chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy)
- Niewydolność wątroby
- Rak z komórek Merkla (rodzaj nowotworu skóry)
- Mięsak Kaposiego, rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych
- Nasilenie stanu zwanego zapaleniem skórno-mięśniowym (obserwowane jako wysypka skórna z towarzyszącym osłabieniem mięśni)
- Zawał serca
- Udar mózgu
- Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu 2 godzin po infuzji
- Zakażenie wywołane przez szczepionkę zawierającą żywe drobnoustroje w wyniku osłabienia układu odpornościowego.

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

U dzieci, które przyjmowały infliksymab z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna, stwierdzono pewne różnice w występowaniu działań niepożądanych w porównaniu z dorosłymi, którzy stosowali infliksymab w leczeniu tej samej choroby. Działania niepożądane, które występowały częściej u dzieci, obejmowały: małą liczbę czerwonych krwinek (niedokrwistość), krew w kale, zmniejszenie całkowitej liczby białych krwinek (leukopenia), zaczerwienienie lub rumieniec (uderzenia gorąca), zakażenia wirusowe, zmniejszenie liczby białych krwinek zwalczających zakażenia (neutropenia), złamania kości, zakażenia bakteryjne i reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Remsima

Lek Remsima będzie zwykle przechowywany przez personel medyczny. Informacje dotyczące przechowywania, jeśli będą potrzebne, są następujące:

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
- Lek ten można także przechowywać w oryginalnym opakowaniu poza lodówką w temperaturze poniżej 25°C jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 6 miesięcy, ale nie przekraczający terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. W takiej sytuacji leku nie wolno ponownie umieszczać w lodówce w celu dalszego przechowywania. Nowy termin ważności, w tym dzień/miesiąc/rok, należy zapisać na opakowaniu. Lek należy wyrzucić, jeśli nie zostanie wykorzystany przed upływem nowego terminu ważności lub terminu ważności nadrukowanego na opakowaniu, w zależności co następuje wcześniej.
- Zaleca się, aby lek Remsima po przygotowaniu do infuzji, został jak najszybciej zużyty (w ciągu 3 godzin). Jednakże, jeśli roztwór został przygotowany w warunkach sterylnych, może być przechowywany w lodówce w temperaturze od 2°C - 8°C do 60 dni oraz przez dodatkowe 24 godziny w temperaturze 25°C po wyjęciu z lodówki.
- Nie stosować tego leku, jeśli występują przebarwienia lub obecne są stałe cząstki.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Remsima

- Substancją czynną leku jest infliksymab. Każda fiolka zawiera 100 mg infliksymabu. Po przygotowaniu każdy mililitr roztworu zawiera 10 mg infliksymabu.
- Pozostałe składniki to sacharoza, polisorbit 80 (E433), sodu diwodorofosforan jednowodny i disodu fosforan dwuwodny.

Jak wygląda lek Remsima i co zawiera opakowanie

Lek Remsima jest dostarczany w szklanych fiolkach zawierających proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Proszek jest biały.

Lek Remsima jest produkowany w postaci opakowań zawierających 1, 2, 3, 4 lub 5 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wytwórca

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

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Niemcy

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

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

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Norge
Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

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

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

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: + 357 22741741

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remsima powinni otrzymać kartę przypominającą dla pacjenta.

Instrukcja użycia i przygotowania – warunki przechowywania

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C.

Produkt leczniczy Remsima można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 6 miesięcy, ale nieprzekraczający pierwotnego terminu ważności. Nowy termin ważności należy zapisać na opakowaniu. Po wyjęciu z lodówki, produktu leczniczego Remsima nie wolno schładzać ponownie w celu dalszego przechowywania.

Instrukcja użycia i przygotowania – rozpuszczenie, rozcieńczenie i podanie

Aby ułatwić identyfikację biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie zanotować nazwę oraz numer serii podanego produktu.

1. Należy obliczyć dawkę i konieczną liczbę fiolek produktu leczniczego Remsima. Każda fiołka produktu leczniczego Remsima zawiera 100 mg infliksymabu. Należy określić całkowitą potrzebną objętość rozpuszczonego produktu leczniczego Remsima.
2. W warunkach aseptycznych należy rozpuścić zawartość każdej fiołki z produktem leczniczym Remsima w 10 ml wody do wstrzykiwań, używając strzykawki wyposażonej w igłę o rozmiarze 21 (0,8 mm) lub mniejszym. Należy usunąć kapturek z fiołki i przetrzeć wierzch wacikiem zwilżonym 70% alkoholem. Igłę strzykawki należy wprowadzić przez środek gumowego korka do wnętrza fiołki i skierować strumień wody do wstrzykiwań na ściankę fiołki. Należy delikatnie wzruszyć roztwór przez obracanie fiołką, aby rozpuścić liofilizowany proszek. Należy unikać długiego i energicznego poruszania fiołką. **NIE WOLNO WSTRZĄSAC FIOŁKI.** W czasie rozpuszczania może wystąpić pienienie. Roztwór po rozpuszczeniu należy pozostawić na 5 minut. Roztwór powinien być bezbarwny lub lekko żółty i wykazywać opalizację. Infliksymab jest białkiem, dlatego w roztworze może pojawić się kilka przezroczystych cząstek. Nie wolno stosować roztworu w przypadku stwierdzenia obecności nieprzejrzystych cząstek, przebarwienia roztworu lub występowania innych ciał obcych.
3. Całą objętość rozpuszczonego produktu leczniczego Remsima należy rozcieńczyć w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do infuzji do objętości 250 ml. Nie należy rozcieńczać rozpuszczonego produktu leczniczego Remsima przy użyciu żadnego innego rozpuszczalnika. Rozcieńczenie można uzyskać przez pobranie z butelki lub worka zawierającego 250 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do infuzji objętości równej objętości rozpuszczonego produktu leczniczego Remsima. Całą objętość rozpuszczonego produktu leczniczego Remsima należy powoli dodać do butelki lub worka do infuzji o pojemności 250 ml i delikatnie wymieszać. W przypadku objętości większej niż 250 ml należy użyć większego worka infuzyjnego (np. o pojemności 500 ml, 1000 ml) albo kilku worków infuzyjnych o pojemności 250 ml, aby mieć pewność że stężenie roztworu do infuzji nie przekroczy 4 mg/ml. Jeśli po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztwór do infuzji jest przechowywany w lodówce, przed przystąpieniem do punktu 4 (infuzji) roztwór do infuzji musi być pozostawiony w temperaturze pokojowej do osiągnięcia temperatury 25°C przez 3 godziny. Przechowywanie w temperaturze 2°C - 8°C powyżej 24 godzin dotyczy jedynie produktu leczniczego Remsima przygotowanego w worku infuzyjnym.
4. Roztwór do infuzji należy podawać przez okres nie krótszy niż zalecany czas infuzji (patrz punkt 3). Zestaw do infuzji należy stosować wyłącznie z jałowym, apirogennym filtrem wiążącym niskocząsteczkowe białka (wielkość porów 1,2 mikrometra lub mniej). Produkt

leczniczy nie zawiera środków konserwujących, a zatem zaleca się rozpoczęcie podawania roztworu do infuzji jak najszybciej, w ciągu 3 godzin po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu. Jeśli produkt nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem leku odpowiada osoba podająca lek. Roztwór musi być przechowywany w temperaturze od 2°C – 8°C nie dłużej niż 24 godziny, o ile rekonstytucję/rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Nie należy przechowywać niezużytej porcji roztworu do ponownego zastosowania.

5. Lek Remsima należy przed podaniem obejrzeć w celu wykrycia obecności cząstek lub przebarwienia. Roztworu nie należy używać w przypadku stwierdzenia widocznych, nieprzejrzystych cząstek, odbarwienia roztworu lub występowania ciał obcych.
6. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Remsima 120 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce infliksymab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Pacjent otrzyma również kartę przypominającą dla pacjenta zawierającą ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których należy wiedzieć przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Remsima.
- Rozpoczynając nową kartę, niniejszą kartę należy zachować przez 4 miesiące od otrzymania ostatniej dawki leku Remsima.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Remsima i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Remsima
3. Jak stosować lek Remsima
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Remsima
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

1. Co to jest lek Remsima i w jakim celu się go stosuje

Remsima zawiera substancję czynną infliksymab. Infliksymab jest przeciwciałem monoklonalnym – rodzajem białka wiążącego się ze swoistym celem w organizmie o nazwie TNF (czynnik martwicy nowotworu) alfa.

Lek Remsima należy do grupy leków zwanych „TNF blokerami”. Lek Remsima jest stosowany u dorosłych w następujących chorobach zapalnych:

- Reumatoidalnym zapaleniu stawów
- Łuszczycowym zapaleniu stawów
- Zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (chorobie Bechterewa)
- Łuszczycy
- Chorobie Leśniowskiego-Crohna
- Wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

Lek Remsima działa poprzez wiązanie się w sposób wybiórczy z TNF alfa i hamowanie jego działania. TNF alfa bierze udział w procesach zapalnych organizmu, dlatego hamując jego działanie można zmniejszyć odczyn zapalny występujący w organizmie.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów. W przypadku aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów najpierw podaje się inne leki. Jeśli działanie tych leków nie jest wystarczające, pacjentowi zostanie podany lek Remsima z innym lekiem zwanym metotreksat w celu:

- złagodzenia objawów choroby,
- spowolnienia tempa uszkodzania stawów,

- poprawy sprawności fizycznej.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapalną chorobą stawów, zwykle związaną z łuszczycą. W przypadku łuszczycowego zapalenia stawów najpierw podaje się inne leki. Jeśli działanie tych leków nie jest wystarczające, pacjentowi zostaje podany lek Remsima w celu:

- złagodzenia objawów choroby,
- spowolnienia procesu uszkodzenia stawów,
- poprawy sprawności fizycznej.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (choroba Bechterewa)

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest zapalną chorobą kręgosłupa. W przypadku zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa najpierw podaje się inne leki. Jeśli działanie tych leków nie jest wystarczające, pacjentowi zostaje podany lek Remsima w celu:

- złagodzenia objawów choroby,
- poprawy sprawności fizycznej.

Łuszczyca

Łuszczyca jest zapalną chorobą skóry. Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana do ciężkiej łuszczyca plackowata, najpierw będą stosowane inne leki lub metody lecznicze, takie jak fototerapia. Jeśli działanie tych leków lub metod leczenia nie jest wystarczające, pacjentowi zostanie lek Remsima, aby ograniczyć objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest zapalną chorobą jelit. W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego najpierw podaje się inne leki. Jeśli działanie tych leków nie jest wystarczające, pacjentowi zostaje podany lek Remsima w celu leczenia choroby.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest zapalną chorobą jelit. W przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna najpierw podaje się inne leki. Jeśli działanie tych leków nie jest wystarczające, pacjentowi zostaje podany lek Remsima w celu:

- leczenia czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna,
- zmniejszenia liczby nieprawidłowych otworów (przetok) prowadzących z jelit do skóry, których nie udało się kontrolować innymi środkami czy zabiegami chirurgicznymi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Remsima

Kiedy nie stosować leku Remsima, jeśli

- pacjent ma uczulenie na infliksymab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- u pacjenta stwierdzono uczulenie na białka mysie,
- u pacjenta występuje gruźlica lub inne poważne zakażenie, takie jak zapalenie płuc lub sepsa (ciężkie zakażenie bakteryjne krwi),
- u pacjenta występuje niewydolność serca umiarkowana lub ciężka.

Nie należy stosować leku Remsima, jeśli pacjent uważa, że dotyczy go którekolwiek z wyżej wymienionych. Jeśli pacjent nie jest pewien, powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego przed zastosowaniem leku Remsima.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania lub w trakcie stosowania leku Remsima należy omówić to z lekarzem, jeśli:

Pacjent otrzymywał wcześniej jakiegokolwiek lek zawierający infliksymab

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent leczony był lekami zawierającymi infliksymab w przeszłości i ponownie rozpoczyna leczenie lekiem Remsima.
- Jeśli pacjent miał przerwę dłuższą niż 16 tygodni w leczeniu infliksymabem, istnieje większe ryzyko wystąpienia reakcji uczuleniowych po ponownym rozpoczęciu leczenia.

Lokalne reakcje w miejscu wstrzyknięcia

- U niektórych pacjentów otrzymujących infliksymab drogą wstrzyknięcia pod skórę występowały lokalne reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Oznaki lokalnej reakcji w miejscu wstrzyknięcia mogą obejmować zaczerwienienie, ból, swędzenie, opuchnięcie, stwardnienie, zasinienie, krwawienie, uczucie zimna, uczucie mrowienia, podrażnienie, wysypkę, owrzodzenie, pokrzywkę, pęcherzyki i utworzenie się strupa na skórze w miejscu wstrzyknięcia.
- Większość tych reakcji miała charakter łagodny do umiarkowanego i w większości ustępowała sama w ciągu jednego dnia.

Zakażenia

- Należy poinformować lekarza prowadzącego przed przyjęciem leku Remsima, jeśli pacjent ma zakażenie, nawet jeśli jest to zakażenie o przebiegu łagodnym.
- Należy poinformować lekarza prowadzącego przed przyjęciem leku Remsima, jeśli pacjent kiedykolwiek mieszkał lub podróżował do miejsc, w których często występują zakażenia o nazwie histoplazmoza, kokcydiomykoza lub blastomykoza (grzybica drożdżakowa). Zakażenia te są wywoływane przez szczególne rodzaje grzybów, które mogą umieszczać się w płucach lub innych częściach organizmu.
- W czasie leczenia lekiem Remsima częściej mogą występować zakażenia. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych występuje zwiększone ryzyko wystąpienia zakażenia.
- Zakażenia te mogą mieć ciężki przebieg i mogą obejmować gruźlicę, zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, bakterie lub inne organizmy w środowisku oraz posocznicę, która może stanowić zagrożenie dla życia.

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego o objawach zakażenia podczas leczenia lekiem Remsima. Objawy te obejmują gorączkę, kaszel, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, zaczerwienienie lub ocieplenie skóry, zranienia lub problemy z zębami. Lekarz może zalecić tymczasowe przerwanie przyjmowania leku Remsima.

Gruźlica

- Jest bardzo ważne, żeby poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent kiedykolwiek chorował na gruźlicę lub był w bliskim kontakcie z osobą wcześniej chorą lub obecnie chorującą na gruźlicę
- Lekarz prowadzący wykona badania w kierunku gruźlicy. Obserwowano przypadki gruźlicy u pacjentów leczonych infliksymabem, również u osób, które przyjmowały już wcześniej leki przeciwgruźlicze. Lekarz prowadzący odnotuje wykonanie tych badań w karcie przypominającej dla pacjenta
- Jeśli lekarz prowadzący podejrzewa u pacjenta gruźlicę, powinien rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia lekiem Remsima.

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego jeśli wystąpią objawy gruźlicy podczas leczenia lekiem Remsima. Objawy te obejmują uporczywy kaszel, utratę masy ciała, uczucie zmęczenia, gorączkę, nocne poty.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

- Należy poinformować lekarza prowadzącego przed zastosowaniem leku Remsima, jeśli pacjent jest nosicielem lub miał w przeszłości wirusowe zapalenie wątroby typu B.

- Należy poinformować lekarza prowadzącego jeśli pacjent uważa, że istnieje u niego ryzyko zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B
- Lekarz prowadzący powinien wykonać badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B.
- Leczenie lekami hamującymi czynność układu immunologicznego (lekami blokującymi TNF), takimi jak lek Remsima, może powodować wznowę wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, która w niektórych przypadkach może zagrażać życiu pacjentów.
- Jeśli u pacjenta dojdzie do reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, lekarz może przerwać leczenie i podać dodatkowe leki, np. skuteczne leki przeciwwirusowe i leki wspomagające.

Problemy z sercem

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma jakiegokolwiek problemy z sercem, takie jak łagodna niewydolność serca.
- Lekarz prowadzący będzie bardzo dokładnie monitorował pracę serca.

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli wystąpią nowe objawy lub ulegną pogorszeniu istniejące objawy niewydolności serca w trakcie leczenia lekiem Remsima. Objawy te obejmują duszność lub obrzęk stóp.

Nowotwory i chłoniak

- Należy poinformować lekarza prowadzącego przed przyjęciem leku Remsima jeśli pacjent ma lub kiedykolwiek miał chłoniaka (rodzaj raka krwi) lub jakiegokolwiek inne nowotwory.
- Pacjenci z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których choroba występuje od długiego czasu, mogą być bardziej narażeni na rozwój chłoniaka.
- Przyjmowanie leku Remsima przez pacjentów może zwiększać ryzyko rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu.
- U niektórych pacjentów, otrzymujących leki blokujące TNF, w tym lek infliksymab, wystąpił rzadki rodzaj nowotworu nazywany chłoniakiem T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym. W większości przypadków występował on u nastoletnich chłopców lub młodych mężczyzn i większość z nich chorowała na chorobę Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Ten rodzaj nowotworu zwykle prowadził do zgonu. U prawie wszystkich pacjentów oprócz leków blokujących TNF stosowano również leki zawierające azatioprynę lub merkaptopurynę.
- U niektórych pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano rozwój pewnego rodzaju nowotworów skóry. Należy powiadomić lekarza jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią jakiegokolwiek zmiany skórnych lub narośla na skórze
- U niektórych kobiet przyjmujących infliksymab w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów występował rak szyjki macicy. W przypadku kobiet przyjmujących lek Remsima, w tym kobiet powyżej 60. roku życia, lekarz może zalecić regularne badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy.

Choroby płuc lub nałogowi palacze

- Należy poinformować lekarza prowadzącego przed przyjęciem leku Remsima, jeśli pacjent ma chorobę płuc zwaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) lub jest nałogowym palaczem.
- U pacjentów z POChP oraz nałogowych palaczy występuje zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu w trakcie leczenia lekiem Remsima.

Choroby układu nerwowego

- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Remsima należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent ma lub kiedykolwiek miał problemy, które wpływają na układ nerwowy. Zaliczane jest tu stwardnienie rozsiane, zespół Guillain-Barré, jeśli pacjent ma drgawki lub stwierdzone zapalenie nerwu wzrokowego.

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli wystąpią objawy choroby układu nerwowego w trakcie leczenia lekiem Remsima. Objawy obejmują zaburzenia widzenia, osłabienie rąk i nóg, drętwienie lub mrowienie jakiegokolwiek części ciała.

Nieprawidłowe otwory skóry (przetoki)

- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Remsima należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent ma jakiegokolwiek nieprawidłowe otwory skóry (przetoki).

Szczepienia

- Należy przedyskutować z lekarzem prowadzącym, jeśli pacjent był ostatnio szczepiony lub ma być szczepiony. ale osłabione czynniki zakaźne), ponieważ mogą one powodować zakażenia.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Remsima w okresie ciąży, to również u dziecka również może występować większe ryzyko rozwoju zakażenia w wyniku otrzymania szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje w pierwszym roku życia. Ważne, aby poinformować lekarzy, którzy zajmują się dzieckiem oraz fachowy personel medyczny o stosowaniu leku Remsima. Dzięki temu będą oni mogli określić, kiedy dziecko powinno otrzymać jakąkolwiek szczepionkę, w tym szczepionki zawierające żywe drobnoustroje, takie jak szczepionka BCG (stosowana w celu zapobiegania gruźlicy).
- Jeśli pacjentka karmi piersią, ważne jest, aby poinformowała o tym, że stosuje lek Remsima, lekarza pediatrę oraz innych przedstawicieli fachowego personelu medycznego, którzy zajmują się dzieckiem, przed podaniem dziecku jakiegokolwiek szczepionki. Więcej informacji patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”.

Czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

- Osoby, u których niedawno przeprowadzono leczenie z użyciem czynnika zakaźnego o zastosowaniu terapeutycznym (na przykład szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej) lub planuje się takie leczenie, powinny omówić tę kwestię z lekarzem prowadzącym.

Operacje lub zabiegi stomatologiczne

- Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli planowana jest operacja lub zabieg stomatologiczny.
- Należy poinformować prowadzącego chirurga lub stomatologa, że pacjent jest leczony lekiem Remsima, pokazując kartę przypominającą dla pacjenta.

Problemy dotyczące wątroby

- U niektórych pacjentów otrzymujących lek Remsima występowały ciężkie zaburzenia dotyczące wątroby.
- Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli podczas leczenia lekiem Remsima wystąpią objawy dotyczące wątroby. Objawy te obejmują żółtolenie skóry i oczu, ciemnobrązowe zabarwienie moczu, ból lub obrzęk po prawej stronie w górnej części nadbrzusza, ból stawów, wysypkę na skórze lub gorączkę.

Zmniejszona liczba komórek krwi

- U niektórych pacjentów otrzymujących lek Remsima organizm może nie wytwarzać wystarczającej liczby komórek krwi, które pomagają zwalczać zakażenia lub pomagają w zatrzymaniu krwawienia.
- Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli podczas leczenia lekiem Remsima wystąpią objawy związane ze zmniejszoną liczbą komórek krwi. Objawy te obejmują utrzymującą się gorączkę, krwawienie lub częstsze występowanie siniaków, niewielkie czerwone lub fioletowe wykwity na skórze powstałe w wyniku krwawień podskórnych lub bladość skóry.

Zaburzenia układu immunologicznego

- U niektórych pacjentów otrzymujących lek Remsima występowały zaburzenia układu immunologicznego nazywanego toczeniem.
- Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli podczas leczenia lekiem Remsima wystąpią objawy tocznia. Objawy te obejmują ból stawów lub wysypkę na policzkach lub ramionach wrażliwą na światło słoneczne.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ma danych, które by wskazywały, że stosowanie tego leku w tej grupie wiekowej jest bezpieczne i skuteczne.

Remsima a inne leki

Pacjenci z chorobami zapalnymi przyjmują już leki stosowane w leczeniu tych chorób. Leki te mogą również powodować działania niepożądane. Lekarz prowadzący poradzi, jakie inne leki muszą być stosowane w trakcie przyjmowania leku Remsima.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym także o wszystkich innych lekach stosowanych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów lub łuszczycy, a także o lekach, które wydawane są bez recepty, takich jak witaminy lub leki ziołowe.

W szczególności, należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje, którykolwiek z następujących leków:

- Leki wpływające na układ immunologiczny
- Kineret (zawierający anakinrę). Nie należy stosować jednocześnie leków Remsima i Kineret.
- Orencia (zawierający abatacept). Nie należy stosować jednocześnie leków Remsima i Orencia.

Podczas przyjmowania leku Remsima nie należy przyjmować szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Kobiety przyjmujące lek Remsima w okresie ciąży lub przyjmujące lek Remsima podczas karmienia piersią, powinny poinformować lekarza pediatrę oraz fachowy personel medyczny, który zajmuje się dzieckiem, o przyjmowaniu leku Remsima, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę.

Przed przyjęciem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, jeśli pacjent ma wątpliwości, czy dotyczy go którekolwiek z wyżej wymienionych.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Lek Remsima należy stosować w okresie ciąży lub podczas karmienia piersią wyłącznie, jeśli lekarz uzna to za konieczne.
- Należy unikać zajścia w ciążę, jeśli pacjentka jest właśnie leczona lekiem Remsima, i przez 6 miesięcy po ostatnim leczeniu lekiem Remsima. Należy przedyskutować z lekarzem prowadzącym stosowanie w tym czasie środków antykoncepcyjnych.

- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Remsima w okresie ciąży, to u dziecka może występować większe ryzyko rozwoju zakażenia.
- Ważne, aby poinformować lekarzy, którzy zajmują się dzieckiem oraz fachowy personel medyczny o stosowaniu leku Remsima, zanim dziecku zostanie podana jakakolwiek szczepionka. W przypadku przyjmowania leku Remsima w okresie ciąży podanie szczepionki BCG (stosowanej w celu zapobiegania gruźlicy) dziecku w ciągu 12 miesięcy po porodzie może prowadzić do zakażenia z ciężkimi powikłaniami, w tym zakończonego zgonem. Nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje, takich jak szczepionka BCG, dzieciom w ciągu 12 miesięcy po porodzie, chyba że lekarz, który zajmuje się dzieckiem zaleci inaczej. Więcej informacji zamieszczono w części dotyczącej szczepień.
- Jeśli pacjentka karmi piersią, ważne jest, aby poinformować o tym, że przyjmuje lek Remsima, lekarzy, którzy zajmują się dzieckiem oraz innych przedstawicieli fachowego personelu medycznego przed podaniem dziecku jakiegokolwiek szczepionki. Podczas karmienia piersią nie należy podawać dziecku szczepionek zawierających żywe drobnoustroje, chyba że lekarz, który zajmuje się dzieckiem zaleci inaczej.
- U niemowląt urodzonych przez kobiety przyjmujące infliksymab w okresie ciąży opisywano znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek. Jeśli u dziecka występują utrzymujące się gorączki lub zakażenia, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, że lek Remsima wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli po przyjęciu leku Remsima pacjent czuje się zmęczony, wystąpią zawroty głowy lub złe samopoczucie nie wolno kierować pojazdami ani obsługiwać maszyn.

Lek Remsima zawiera sól i sorbitol

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu” i 45 mg sorbitolu w każdej 120 mg dawce.

Remsima zawiera polisorbát 80

Lek zawiera 0,5 mg polisorbátu 80 w każdej ampułko-strzykawce, co odpowiada stężeniu 0,5 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Remsima

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Lekarz rozpocznie leczenie od dwóch dawek infliksymabu o wielkości 3 mg na każdy kg masy ciała podawanych drogą dożylną infuzji (podawanych do żyły, zwykle w ramieniu, przez okres 2 godzin) lub bez tych dawek. Jeśli w celu rozpoczęcia leczenia podaje się dawki infliksymabu drogą dożylną infuzji, są one podawane w odstępie 2 tygodni drogą dożylną infuzji. Po 4 tygodniach od ostatniej dożylną infuzji podany zostanie lek Remsima we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięciu podskórnym). Jeśli na początku leczenia podawane są dawki leku Remsima we wstrzyknięciach podskórnych, lek Remsima 120 mg należy podać we wstrzyknięciu podskórnym, następnie wykonywać dodatkowe wstrzyknięcia podskórne 1, 2, 3 i 4 tygodnie po pierwszym wstrzyknięciu, a następnie co 2 tygodnie.

Zazwyczaj zalecana dawka leku Remsima we wstrzyknięciu podskórnym wynosi 120 mg co 2 tygodnie bez względu na masę ciała.

Łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (choroba Bechterewa), łuszczycy

Lekarz rozpocznie leczenie od dwóch dawek infliksymabu o wielkości 5 mg na każdy kg masy ciała podawanych drogą dożylną infuzji (podawanych do żyły, zwykle w ramieniu, przez okres 2 godzin).

Podawane są one w odstępie 2 tygodni drogą dożylną infuzji. Po 4 tygodniach od ostatniej dożylnej infuzji podany zostanie lek Remsima we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięciu podskórnym). Zazwyczaj zalecana dawka leku Remsima we wstrzyknięciu podskórnym wynosi 120 mg co 2 tygodnie bez względu na masę ciała.

Choroba Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Lekarz rozpocznie leczenie od dwóch lub trzech dawek infliksymabu o wielkości 5 mg na każdy kg masy ciała podawanych drogą dożylną infuzji (podawanych do żyły, zwykle w ramieniu, przez okres 2 godzin). Podawane są one w odstępie 2 tygodni drogą dożylną infuzji, a dodatkową infuzję dożylną można podać 4 tygodnie po drugiej infuzji. Po 4 tygodniach od ostatniej dożylnej infuzji podany zostanie lek Remsima we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięciu podskórnym).

Zazwyczaj zalecana dawka leku Remsima we wstrzyknięciu podskórnym wynosi 120 mg co 2 tygodnie bez względu na masę ciała.

Jak lek Remsima jest podawany

- Roztwór do wstrzykiwań Remsima 120 mg podaje się wyłącznie poprzez wstrzyknięcie pod skórę (podanie podskórne). Ważne jest, aby sprawdzić etykiety produktu celem upewnienia się, że pacjentowi podaje się prawidłowy, przepisany mu produkt leczniczy.
- Jeśli lek Remsima podaje się w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, leczenie może być rozpoczęte przez podanie dożylnych infuzji infliksymabu lub bez ich podania. Jeśli lek podaje się w celu leczenia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczykowego zapalenia stawów lub łuszczycy, leczenie lekiem Remsima rozpoczyna się podaniem dwóch dawek infliksymabu w infuzji dożylnej. Jeśli lek podaje się w celu leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego leczenie lekiem Remsima rozpoczyna się podaniem dwóch lub trzech dawek infliksymabu w infuzji dożylnej.
- W przypadku pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jeśli leczenie lekiem Remsima rozpoczyna się bez podania dwóch dożylnych infuzji infliksymabu, tabela poniżej przedstawia częstotliwość przyjmowania kolejnych dawek leku Remsima 120 mg podskórnie po podaniu pierwszej dawki.

2. dawka	1 tydzień po 1. dawce
3. dawka	2 tygodnie po 1. dawce
4. dawka	3 tygodnie po 1. dawce
5. dawka	4 tygodnie po 1. dawce
Kolejne dawki	6 tygodni po 1. dawce, następnie co 2 tygodnie

- Dawki infliksymabu w infuzji dożylnej zostaną podane pacjentowi w odstępie 2 tygodni przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę, a dodatkowa infuzja dożylna może zostać podana 4 tygodnie po drugiej infuzji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, według uznania lekarza w celu rozpoczęcia leczenia lekiem Remsima. Pierwsza dawka leku Remsima we wstrzyknięciu podskórnym zostanie podana 4 tygodnie po ostatniej infuzji dożylnej. Kolejne wstrzyknięcia podskórne będą podawane co 2 tygodnie.
- Pierwsza dawka leku Remsima we wstrzyknięciu podskórnym zostanie podana pod nadzorem lekarza.
- Po odpowiednim przeszkoleniu, jeśli pacjent uważa, że został dobrze przeszkolony, i jest pewny, że będzie mógł wstrzykiwać sobie lek Remsima samodzielnie, lekarz może mu pozwolić wstrzykiwać sobie samemu kolejne dawki leku Remsima w domu.
- W razie ewentualnych pytań dotyczących samodzielnego wykonywania wstrzyknięć należy porozmawiać z lekarzem. Szczegółową „Instrukcję użycia” można znaleźć na końcu tej ulotki.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Remsima

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawka leku Remsima (albo poprzez jednorazowe wstrzyknięcie zbyt dużej jego ilości, albo zastosowanie go zbyt często) należy natychmiast

poinformować o tym lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę. Zawsze należy mieć ze sobą zewnętrzne opakowanie leku, nawet jeśli będzie puste.

Pominięcie przyjęcia leku Remsima

Pominięta dawka do 7 dni

W przypadku pominięcia dawki leku Remsima do 7 dni, po planowanym czasie jej przyjęcia, pacjent powinien natychmiast przyjąć pominiętą dawkę. Należy przyjąć następną dawkę w planowanym czasie jej przyjęcia, po czym przyjmować lek zgodnie z oryginalnym schematem dawkowania.

Pominięta dawka przez 8 dni lub dłużej

Jeśli pacjent pominie dawkę leku Remsima przez 8 dni po planowym czasie jej przyjęcia lub później, nie powinien przyjmować pominiętej dawki. Należy przyjąć następną dawkę w planowym czasie jej przyjęcia, po czym przyjmować lek zgodnie z oryginalnym schematem dawkowania.

Jeśli pacjent nie będzie pewny, kiedy wstrzykiwać lek Remsima, powinien zadzwonić do lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany przebieg. Jednakże u niektórych pacjentów działania niepożądane mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą również wystąpić po zakończeniu leczenia.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- **Objawy reakcji alergicznej** takie jak obrzęk twarzy, warg, obrzęk jamy ustnej lub gardła, który może powodować utrudnienie w połykaniu lub oddychaniu, wysypka skórna, pokrzywka, obrzęk dłoni, stóp lub kostek. Niektóre z tych reakcji mogą być ciężkie lub zagrażające życiu. Reakcje alergiczne mogą wystąpić w ciągu dwóch godzin od podania leku lub później. Inne alergiczne działania niepożądane, które mogą wystąpić do 12 dni po wstrzyknięciu leku, obejmują ból mięśni, gorączkę, ból stawu lub szczęki, ból gardła lub głowy.
- **Objawy lokalnej reakcji w miejscu wstrzyknięcia**, takie jak zaczerwienienie, ból, swędzenie, opuchnięcie, stwardnienie, zasinienie, krwawienie, uczucie zimna, uczucie mrowienia, podrażnienie, wysypka, owrzodzenie, pokrzywka, pęcherze i utworzenie się strupa.
- **Objawy chorób serca** takie jak dyskomfort lub ból w klatce piersiowej, ból ramienia, ból brzucha, duszność, niepokój, uczucie pustki w głowie, zawroty głowy, omdlenia, pocenie się, nudności (mdłości), wymioty, uczucie trzepotania lub kołatania w klatce piersiowej, przyspieszone lub spowolnione bicie serca i obrzęk stóp.
- **Objawy zakażenia (w tym gruźlicy)** takie jak gorączka, uczucie zmęczenia, kaszel, który może być uporczywy, duszność, objawy grypopodobne, utrata masy ciała, nocne poty, biegunka, zranienia, skupisko ropy w jelicie lub wokół odbytu (ropień), problemy z zębami lub uczucie pieczenia podczas oddawania moczu.
- **Możliwe objawy nowotworu**, w tym między innymi obrzęk węzłów chłonnych, utrata masy ciała, gorączka, nietypowe guzkowate zgrubienia skóry, zmiany wyglądu znamion (pieprzyków) lub zabarwienia skóry albo nietypowe krwawienie z pochwy.
- **Objawy chorób układu oddechowego** takie jak kaszel, trudności z oddychaniem, ucisk w klatce piersiowej.
- **Objawy ze strony układu nerwowego (w tym zaburzenia oczu)** takie jak objawy udaru (nagle drętwienie lub osłabienie mięśni twarzy, rąk lub nóg, głównie po jednej stronie ciała; nagła dezorientacja, trudności z mówieniem i rozumieniem mowy; trudności z widzeniem na jedno oko lub oczy, trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utrata równowagi lub koordynacji ruchowej, lub silny ból głowy), drgawki, mrowienie/drętwienie niektórych części ciała lub

osłabienie rąk lub nóg, zaburzenia związane z widzeniem takie jak podwójne widzenie lub inne zaburzenia związane z oczami.

- **Objawy związane z wątrobą** (w tym zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B u osób, u których w przeszłości rozpoznano wirusowe zapalenie wątroby typu B) takie jak zażółcenie skóry lub oczu, zabarwienie moczu na kolor ciemnobrązowy bóle lub obrzęk po prawej stronie w górnej części nadbrzusza, ból stawów, wysypka skórna lub gorączka.
- **Objawy związane z zaburzeniami układu immunologicznego nazywane toczeniem** takie jak ból stawów lub wysypka na policzkach lub ramionach wrażliwa na światło słoneczne (toczeń) lub kaszel, duszność, gorączka lub wysypka skórna (sarkoidoza).
- **Objawy związane ze zmniejszoną liczbą komórek krwi**, takie jak uporczywa gorączka, krwawienie lub, częstsze występowanie siniaków, niewielkie czerwone lub fioletowe wykwity na skórze powstałe w wyniku krwawień podskórnych lub bladość skóry.
- **Objawy związane z poważnymi zaburzeniami skórnymi**, takie jak czerwone tarczowate krostki lub okrągłe plamy, często z położonymi pośrodku pęcherzykami na tułowie, duże obszary łuszczącej się skóry, owrzodzenie jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu lub niewielkie wypełnione ropą guzki, które mogą występować na całym ciele. Takim reakcją skórną może towarzyszyć gorączka.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem jeśli u pacjenta wystąpi, jakiegokolwiek z wyżej wymienionych objawów.

Podczas stosowania leku Remsima odnotowano następujące działania niepożądane:

Bardzo często: mogą występować u ponad 1 na 10 osób

- Ból brzucha, nudności
- Zakażenia wirusowe, takie jak wirus opryszczki lub grypa
- Zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie zatok
- Ból głowy
- Działania niepożądane związane ze wstrzyknięciem
- Ból.

Częste: mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób

- Zmiany czynności wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (widoczne w wynikach badań laboratoryjnych krwi)
- Zakażenia płuc i klatki piersiowej, takie jak zapalenie oskrzeli lub płuc
- Trudności w oddychaniu lub bolesność podczas oddychania, bóle klatki piersiowej
- Krwawienie żołądkowo-jelitowe, biegunka, zaburzenia trawienia, zgaga, zaparcie
- Wysypka jak po poparzeniu pokrzywą (pokrzywka), swędząca wysypka lub sucha skóra
- Zaburzenia równowagi lub zawroty głowy
- Gorączka, wzmożone pocenie się
- Zaburzenia krążenia, takie jak niskie lub wysokie ciśnienie tętnicze
- Siniaki, uderzenia gorąca lub krwawienie z nosa, ocieplenie, zaczerwienienie skóry (zwł. zaczerwienienie twarzy)
- Uczucie zmęczenia lub osłabienie
- Zakażenia bakteryjne, takie jak posocznica, ropień lub zakażenie skóry (zapalenie tkanki łącznej)
- Zakażenie skóry spowodowane przez grzyby
- Zaburzenia dotyczące krwi, takie jak niedokrwistość lub mała liczba białych krwinek
- Obrzęk węzłów chłonnych
- Depresja, zaburzenia dotyczące snu
- Zaburzenia dotyczące oczu, w tym zaczerwienienie i zakażenia oczu
- Przyspieszone tętno (tachykardia) lub kołatanie serca
- Ból stawów, mięśni lub pleców
- Zakażenia dróg moczowych
- Łuszczyca, zaburzenia dotyczące skóry, takie jak wypryski, łysienie
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak ból, obrzęk, zaczerwienienie lub swędzenie

- Dreszcze, gromadzenie się płynu pod skórą powodujące obrzęk
- Uczucie zdrętwienia lub mrowienia.

Niezbyt częste: mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób

- Zmniejszenie zaopatrzenia w krew, obrzęk żył
- Nagromadzenie krwi poza naczyniami krwionośnymi (krwiak) lub siniaki
- Zaburzenia skóry, takie jak tworzenie się pęcherzy, brodawki, nieprawidłowe zabarwienie skóry lub przebarwienie skóry lub obrzęk warg, lub pogrubienie skóry, lub zaczerwienienie, łuszczenie i płatkowate złuszczenie skóry
- Ciężkie reakcje alergiczne (np. anafilaksja), zaburzenia układu immunologicznego nazywane toczniem, reakcje alergiczne na obce białka
- Dłużej przebiegające gojenie się ran
- Obrzęk wątroby (zapalenie wątroby) lub pęcherzyka żółciowego, uszkodzenie wątroby
- Zaburzenia pamięci, rozdrażnienie, uczucie splątania, nerwowość
- Zaburzenia oczu w tym niewyraźne widzenie lub ograniczone pole widzenia, podpuchnięte oczy lub jęczmień
- Nowe zachorowania lub nasilenie niewydolności serca, spowolnione tętno
- Omdlenia
- Drgawki, zaburzenia dotyczące nerwów
- Perforacja jelit lub niedrożność jelit, ból żołądka lub skurcze
- Obrzęk trzustki (zapalenie trzustki)
- Zakażenia grzybicze, takie jak zakażenia drożdżakami lub grzybica paznokci
- Problemy dotyczące płuc (takie jak obrzęk)
- Zbyt duża ilość płynu w przestrzeni wokół płuc (wysięk w jamie opłucnej)
- Zwężenie dolnych dróg oddechowych utrudniające oddychanie
- Zapalenie błon otaczających płuca powodujące ostre bóle w klatce piersiowej, nasilające się w czasie oddechów (zapalenie opłucnej)
- Gruźlica
- Zakażenia nerek
- Mała liczba płytek krwi, zbyt duża liczba białych krwinek, siniaki
- Zakażenia pochwy
- Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko własnym tkankom organizmu wykrywana w badaniach krwi.
- Zmiany stężenia cholesterolu i tłuszczów we krwi.
- Przyrost masy ciała (u większości pacjentów przyrost masy ciała był niewielki).

Rzadko: mogą występować u mniej niż 1 na 1000 osób

- Nowotwór krwi (chłoniak)
- Niewystarczająca ilość tlenu dostarczana organizmowi przez krew, zaburzenia krążenia, takie jak zwężenie naczyń krwionośnych
- Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- Zakażenia związane z osłabieniem układu odpornościowego
- Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, jeśli u pacjenta występowało zapalenie wątroby typu B w przeszłości
- Zapalenie wątroby związane z zaburzeniami układu immunologicznego (autoimmunologiczne zapalenie wątroby)
- Problemy dotyczące wątroby powodujące zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczka)
- Nieprawidłowy obrzęk tkanek lub ich wzrost
- Ciężka reakcja alergiczna, która może prowadzić do utraty przytomności i może zagrażać życiu (wstrząs anafilaktyczny)
- Obrzęk małych naczyń krwionośnych (zapalenie naczyń)
- Zaburzenia układu odpornościowego, które mogą uszkadzać płuca, skórę i węzły chłonne (na przykład sarkoidoza)
- Skupiska komórek immunologicznych powstałe w wyniku odpowiedzi zapalnej (zmiany ziarniniakowe)

- Brak zainteresowania otoczeniem lub obojętność
- Poważne choroby skóry, takie jak martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i ostra uogólniona osutka krostkowa
- Inne zaburzenia skóry, takie jak rumień wielopostaciowy, pęcherze i łuszczenie się skóry lub czyraki (czyraczność)
- Poważne zaburzenia układu nerwowego, takie jak poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroba podobna do stwardnienia rozsianego, zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillain-Barré
- Zapalenie gałki ocznej, które może spowodować zmiany widzenia, w tym utratę wzroku
- Obecność płynu pomiędzy błonami otaczającymi serce (wysięk w worku osierdziowym)
- Poważne zaburzenia płuc (takie jak choroby śródmiąższowe płuc)
- Czerniak (rodzaj nowotworu skóry)
- Rak szyjki macicy
- Mała liczba krwinek, w tym znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek
- Niewielkie czerwone lub fioletowe wykwity na skórze powstałe w wyniku krwawień podskórnych
- Nieprawidłowe stężenie we krwi białka zwanego „czynnikiem układu dopełniacza”, które stanowi element układu immunologicznego
- Reakcje liszajowate [swędząca, czerwono-fioletowa wysypka i (lub) nitkowate białoszare linie na błonach śluzowych].

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- Nowotwór
- Rzadki złośliwy nowotwór krwi występujący w większości u młodych mężczyzn (chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy)
- Niewydolność wątroby
- Rak z komórek Merkla (rodzaj nowotworu skóry)
- Nasilenie stanu zwanego zapaleniem skórno-mięśniowym (obserwowane jako wysypka skórna z towarzyszącym osłabieniem mięśni)
- Zawał serca
- Udar mózgu
- Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu 2 godzin po infuzji
- Zakażenie wywołane przez szczepionkę zawierającą żywe drobnoustroje w wyniku osłabienia układu odpornościowego.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Remsima

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Lek ten można także przechowywać w oryginalnym opakowaniu poza lodówką w temperaturze poniżej 25°C jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 28 dni, ale nie przekraczający terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. W takiej sytuacji leku nie wolno ponownie umieszczać w lodówce w celu dalszego przechowywania. Nowy termin ważności, w tym dzień/miesiąc/rok, należy zapisać na opakowaniu. Lek należy wyrzucić, jeśli nie zostanie

wykorzystany przed upływem nowego terminu ważności lub terminu ważności nadrukowanego na opakowaniu, w zależności co następuje wcześniej.

- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Remsima

- Substancją czynną leku jest infliksymab. Każda jednodawkowa ampułko-strzykawka o pojemności 1 ml zawiera 120 mg infliksymabu.
- Pozostałe składniki to kwas octowy, trójwodny octan sodu, sorbitol (E420), polisorbat 80 (E433) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Remsima i co zawiera opakowanie

Lek Remsima to klarowny do opalizującego, bezbarwny do białobrazowego roztwór, który dostarczany jest w ampułko-strzykawkach.

Każde opakowanie zawiera 1 ampułko-strzykawkę z 2 gazikami nasączonymi alkoholem, 2 ampułko-strzykawki z 2 gazikami nasączonymi alkoholem, 4 ampułko-strzykawki z 4 gazikami nasączonymi alkoholem lub 6 ampułko-strzykawki z 6 gazikami nasączonymi alkoholem.

Każde opakowanie zawiera 1 ampułko-strzykawkę z automatycznym zabezpieczeniem igły z 2 gazikami nasączonymi alkoholem, 2 ampułko-strzykawki z automatycznym zabezpieczeniem igły z 2 gazikami nasączonymi alkoholem, 4 ampułko-strzykawki z automatycznym zabezpieczeniem igły z 4 gazikami nasączonymi alkoholem lub 6 ampułko-strzykawki z automatycznym zabezpieczeniem igły z 6 gazikami nasączonymi alkoholem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Niemcy

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

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

Barcelona,
Hiszpania

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tel: + 45 3535 2989
Contact_dk@celltrionhc.com

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Celltrion Healthcare France SAS

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos

Tél: + 33 (0)1 71 25 27 00

Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Slovenija

OKTAL PHARMA d.o.o.
Tel: + 386 1 519 29 22
info@oktal-pharma.si

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: + 357 22741741

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

7. Instrukcja użycia

Przed użyciem strzykawki z lekiem Remsima należy uważnie przeczytać tę instrukcję. W razie ewentualnych pytań dotyczących używania strzykawki z lekiem Remsima należy skonsultować się z lekarzem.

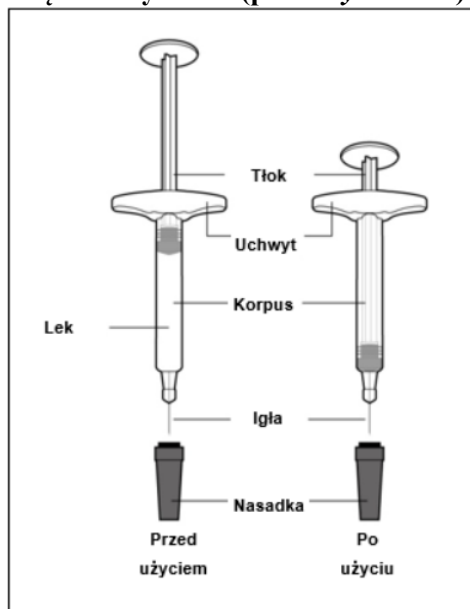
Ważne informacje

- Używać strzykawki **DOPIERO po** przejściu przeprowadzonego przez lekarza przeszkolenia w zakresie prawidłowego przygotowania się do wstrzyknięcia i jego wykonania.
- Zapytać lekarza, jak często będzie potrzeba wykonywać wstrzyknięcia.

- Za każdym razem wykonywać wstrzyknięcia w innym miejscu. Każde nowe wstrzyknięcie wykonywać w odległości co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia.
- **Nie** używać strzykawki, jeśli została upuszczona lub ma widoczne uszkodzenia. Uszkodzona strzykawka może nie działać prawidłowo.
- **Nie** używać ponownie strzykawki.
- Nigdy **nie** wstrząsać strzykawką.

Informacje na temat strzykawki z lekiem Remsima

Części strzykawki (patrz *Rysunek A*):



Rysunek A

- **Nie** zdejmować nasadki, dopóki nie będziemy gotowi do wykonania wstrzyknięcia. Po zdjęciu nasadki **nie** zakładać jej z powrotem na strzykawkę.

Przygotowanie się do wstrzyknięcia

1. Przygotować materiały do wykonania wstrzyknięcia

- Przygotować czystą, płaską powierzchnię, np. blat stołu, w dobrze oświetlonym miejscu.
 - Wyjąć strzykawkę z opakowania przechowywanego w lodówce przytrzymując ją za środkową część korpusu.
 - Upewnić się, że posiadamy następujące materiały:
 - Strzykawka
 - Wacik nasączony alkoholem
 - Wacik lub gazik bawełniany*
 - Plaster opatrunkowy samoprzylepny*
 - Pojemnik na ostre odpady medyczne*
- *Materiały niedostarczane w opakowaniu.

2. Sprawdzić strzykawkę.

Nie używać strzykawki, jeśli:

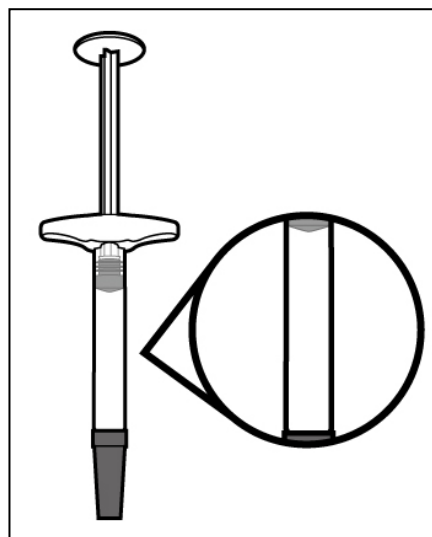
- Jest pęknięta lub uszkodzona.
- Upłynął jej termin ważności.

3. Sprawdzić lek (patrz *Rysunek B*).

Płyn powinien być przejrzysty i bezbarwny lub białobrazowy.

Nie stosować strzykawki, jeśli płyn jest mętny, przebarwiony lub zawiera cząsteczki stałe.

Uwaga: w płynie mogą być widoczne bąbelki powietrza. Jest to normalne.



Rysunek B

4. Odczekać 30 minut.

- Pozostawić strzykawkę w temperaturze pokojowej na 30 minut, aby się ogrzała w naturalnych warunkach.

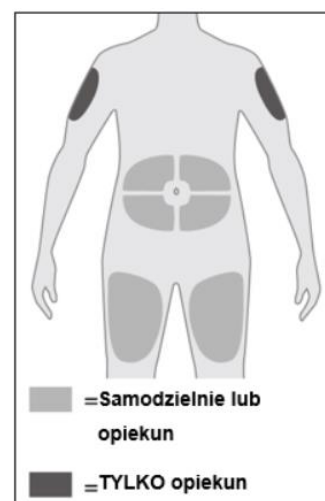
Nie stosować do ogrzania strzykawki takich źródeł ciepła jak gorąca woda lub kuchenka mikrofalowa.

5. Wybrać miejsce wstrzyknięcia (patrz Rysunek C).

- Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Wstrzykiwać można w:
 - Przednią stronę ud.
 - Brzuch, z wyjątkiem rejonu wokół pępka o promieniu 5 cm.
 - Zewnętrzną stronę górnej części ramion (TYLKO opiekun).

Nie wstrzykiwać w skórę w rejonie wokół pępka o promieniu 5 cm ani w skórę, która jest tkliwa, uszkodzona, zasiniona lub pokryta bliznami.

Uwaga: za każdym razem wykonywać wstrzyknięcia w innym miejscu. Każde nowe wstrzyknięcie wykonywać w odległości co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia.



Rysunek C

6. Umyć ręce.

- Umyć ręce mydłem i wodą i dokładnie osuszyć.

7. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia.

- Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem.
- Pozwolić, żeby skóra wyschła przed wstrzyknięciem.

Nie dmuchać na miejsce wstrzyknięcia ani nie dotykać go ponownie przed wykonaniem wstrzyknięcia.

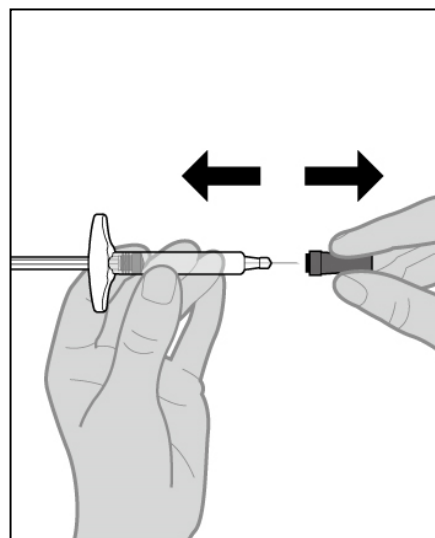
Wykonanie wstrzyknięcia

8. Zdjąć nasadkę (patrz *Rysunek D*).

- Ściągnąć nasadkę prostym ruchem i odłożyć na bok.

Nie dotykać igły. Może to grozić ukłuciem się.

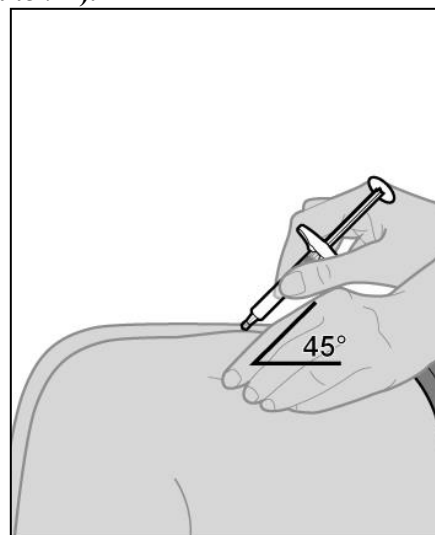
Uwaga: Jeśli po zdjęciu nasadki z igły wycieknie kilka kropel płynu, jest to normalne.



Rysunek D

9. Przyłożyć strzykawkę do miejsca wstrzyknięcia (patrz *Rysunek E*).

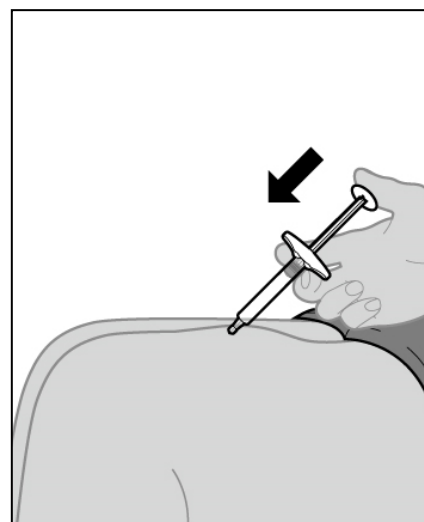
- Przytrzymać jedną ręką strzykawkę za jej korpus, pomiędzy kciukiem a palcem wskazującym.
- Drugą ręką delikatnie ścisnąć fałd oczyszczonej skóry.
- Szybkim ruchem, jak przy rzucie strzałką, wbić całkowicie igłę do fałdy skóry po kącie 45 stopni.



Rysunek E

10. Wykonać wstrzyknięcie (patrz *Rysunek F*).

- Po wprowadzeniu igły puścić ściśniętą skórę.
- Naciskać tłok powoli w dół, dopóki się nie zatrzyma, a strzykawka nie będzie pusta.

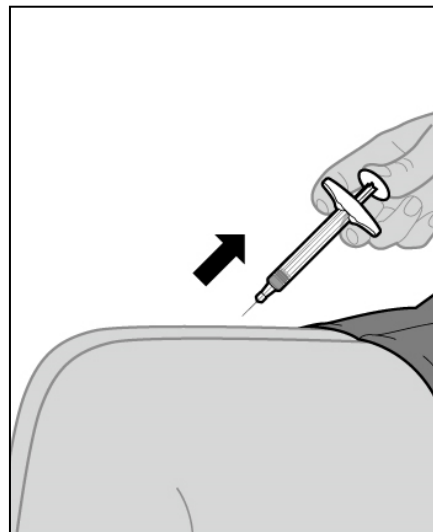


Rysunek F

11. Wyjąć igłę z miejsca wstrzyknięcia (patrz Rysunek G).

- a. Wyciągnąć igłę ze skóry pod takim samym kątem, pod jakim została wbita.
- b. Delikatnie przyłożyć gazik lub wacik bawełniany do miejsca wstrzyknięcia i przytrzymać przez 10 sekund.
- c. W razie potrzeby założyć plaster opatrunkowy samoprzylepny.

Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia.



Rysunek G

Po wykonaniu wstrzyknięcia

12. Wyrzucić strzykawkę (patrz Rysunek H).

- a. Natychmiast po użyciu umieścić wykorzystaną strzykawkę w zatwierdzonym pojemniku na ostre odpady medyczne.
- b. Jeżeli nie posiadamy zatwierzonego pojemnika na ostre odpady medyczne, można użyć domowego pojemnika na odpady, który:
 - wykonany jest z wytrzymałego plastiku;
 - zamyka się szczelnie dopasowaną, odporną na przebicie pokrywką, spod której zużyte ostre przedmioty nie będą mogły się wydostać;
 - jest stabilny w pozycji pionowej;
 - nie przecieka oraz
 - posiada odpowiednie oznaczenia, ostrzegające o niebezpiecznych odpadach wewnątrz pojemnika.
- c. Gdy pojemnik na ostre odpady medyczne będzie niemal pełny, należy go usunąć zgodnie z lokalnymi wymogami.

Nie zakładać nasadki z powrotem na strzykawkę.

Uwaga: trzymać strzykawkę i pojemnik na ostre odpady medyczne w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.



Rysunek H

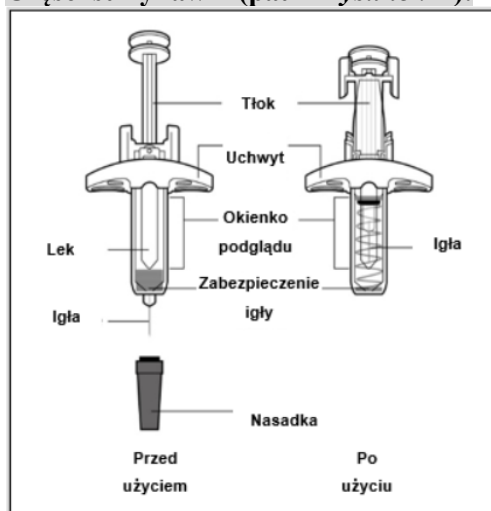
Przed użyciem strzykawki z lekiem Remsima należy uważnie przeczytać tę instrukcję. W razie ewentualnych pytań dotyczących używania strzykawki z lekiem Remsima należy skonsultować się z lekarzem.

Ważne informacje

- Używać strzykawki **DOPIERO** po przejściu przeprowadzonego przez lekarza przeszkolenia w zakresie prawidłowego przygotowania się do wstrzyknięcia i jego wykonania.
- Zapytać lekarza, jak często będzie potrzeba wykonywać wstrzyknięcia.
- Za każdym razem wykonywać wstrzyknięcia w innym miejscu. Każde nowe wstrzyknięcie wykonywać w odległości co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia.
- **Nie** używać strzykawki, jeśli została upuszczona lub ma widoczne uszkodzenia. Uszkodzona strzykawka może nie działać prawidłowo.
- **Nie** używać ponownie strzykawki.
- Nigdy **nie** wstrząsać strzykawką.

Informacje na temat strzykawki z lekiem Remsima

Części strzykawki (patrz *Rysunek A*):



Rysunek A

- **Nie** zdejmować nasadki, dopóki nie będziemy gotowi do wykonania wstrzyknięcia. Po zdjęciu nasadki **nie** zakładać jej z powrotem na strzykawkę.

Przygotowanie się do wstrzyknięcia

1. Przygotować materiały do wykonania wstrzyknięcia

- Przygotować czystą, płaską powierzchnię, np. blat stołu, w dobrze oświetlonym miejscu.
- Wyjąć strzykawkę z opakowania przechowywanego w lodówce, przytrzymując ją za środkową część korpusu.
- Upewnić się, że posiadamy następujące materiały:
 - Strzykawka
 - Wacik nasączony alkoholem
 - Wacik lub gazik bawełniany*
 - Plaster opatrunkowy samoprzylepny*
 - Pojemnik na ostre odpady medyczne*

*Materiały niedostarczane w opakowaniu.

2. Sprawdzić strzykawkę.

Nie używać strzykawki, jeśli:

- Jest pęknięta lub uszkodzona.
- Upłynął jej termin ważności.

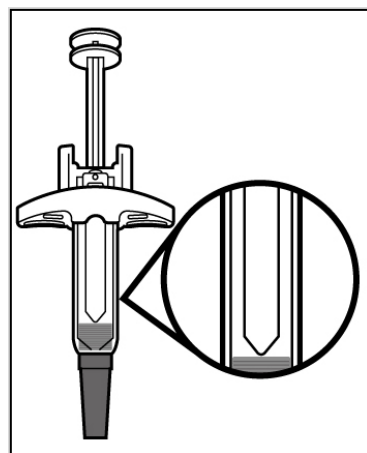
3. Sprawdzić lek (patrz Rysunek B).

Płyn powinien być przejrzysty i bezbarwny lub bladobrazowy.

Nie stosować strzykawki, jeśli płyn jest mętny, przebarwiony lub zawiera cząsteczki stałe.

Uwaga: w płynie mogą być widoczne bąbelki powietrza.

Jest to normalne.



Rysunek B

4. Odczekać 30 minut.

- a. Pozostawić strzykawkę w temperaturze pokojowej na 30 minut, aby się ogrzała w naturalnych warunkach.

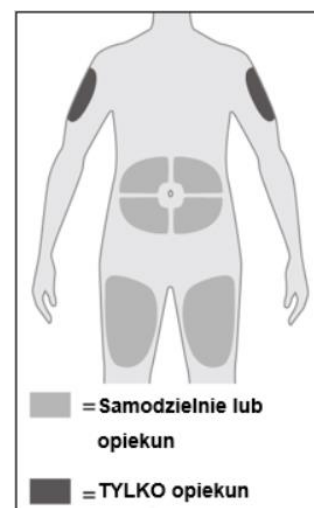
Nie stosować do ogrzania strzykawki takich źródeł ciepła jak gorąca woda lub kuchenka mikrofalowa.

5. Wybrać miejsce wstrzyknięcia (patrz Rysunek C).

- a. Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Wstrzykiwać można w:
 - Przednią stronę ud.
 - Brzuch, z wyjątkiem rejonu wokół pępka o promieniu 5 cm.
 - Zewnętrzną stronę górnej części ramion (TYLKO opiekun).

Nie wstrzykiwać w skórę w rejonie wokół pępka o promieniu 5 cm ani w skórę, która jest tkliwa, uszkodzona, zasiniona lub pokryta bliznami.

Uwaga: za każdym razem wykonywać wstrzyknięcia w innym miejscu. Każde nowe wstrzyknięcie wykonywać w odległości co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia.



Rysunek C

6. Umyć ręce.

- a. Umyć ręce mydłem i wodą i dokładnie osuszyć.

7. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia.

- a. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem.
- b. Pozwolić, żeby skóra wyschła przed wstrzyknięciem.

Nie dmuchać na miejsce wstrzyknięcia ani nie dotykać go ponownie przed wykonaniem wstrzyknięcia.

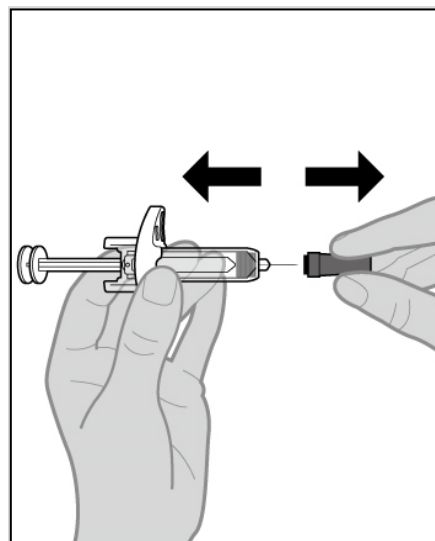
Wykonanie wstrzyknięcia

8. Zdjąć nasadkę (patrz *Rysunek D*).

- Ściągnąć nasadkę prostym ruchem i odłożyć na bok.

Nie dotykać igły. Może to grozić ukłuciem się.

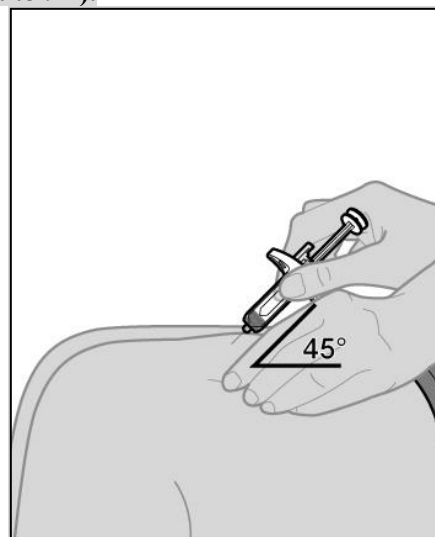
Uwaga: Jeśli po zdjęciu nasadki z igły wycieknie kilka kropel płynu, jest to normalne.



Rysunek D

9. Przyłożyć strzykawkę do miejsca wstrzyknięcia (patrz *Rysunek E*).

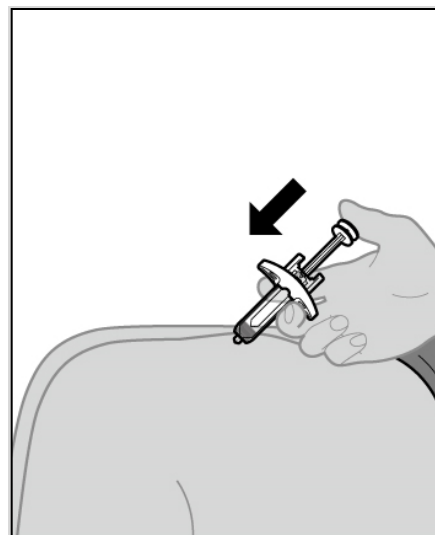
- Przytrzymać jedną ręką strzykawkę za jej korpus, pomiędzy kciukiem a palcem wskazującym.
- Drugą ręką delikatnie ścisnąć fałd oczyszczonej skóry.
- Szybkim ruchem, jak przy rzucie strzałką, wbić całkowicie igłę do fałdy skóry po kącie 45 stopni.



Rysunek E

10. Wykonać wstrzyknięcie (patrz Rysunek F).

- a. Po wprowadzeniu igły puścić ściśniętą skórę.
- b. Naciskać tłok powoli w dół, dopóki się nie zatrzyma, a strzykawka nie będzie pusta.

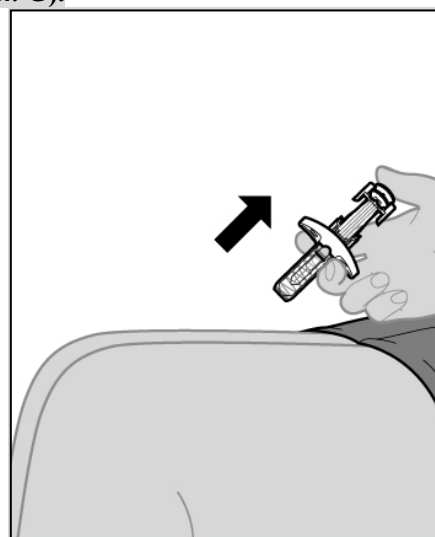


Rysunek F

11. Usunąć strzykawkę z miejsca wstrzyknięcia (patrz Rysunek G).

- a. Kiedy strzykawka będzie pusta, powoli zdejmować kciuk z tłoka, dopóki igła nie zostanie całkowicie osłonięta przez jej automatyczne zabezpieczenie.
- b. Delikatnie przyłożyć gazik lub wacik bawełniany do miejsca wstrzyknięcia i przytrzymać przez 10 sekund.
- c. W razie potrzeby założyć plaster opatrunkowy samoprzylepny.

Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia.



Rysunek G

Po wykonaniu wstrzyknięcia

12. Wyrzucić strzykawkę (patrz Rysunek H).

- a. Natychmiast po użyciu umieścić wykorzystaną strzykawkę w zatwierdzonym pojemniku na ostre odpady medyczne.
- b. Jeżeli nie posiadamy zatwierdzonego pojemnika na ostre odpady medyczne, można użyć domowego pojemnika na odpady, który:
 - wykonany jest z wytrzymałego plastiku;
 - zamyka się szczelnie dopasowaną, odporną na przebicie pokrywką, spod której zużyte ostre przedmioty nie będą mogły się wydostać;
 - jest stabilny w pozycji pionowej;
 - nie przecieka oraz
 - posiada odpowiednie oznaczenia, ostrzegające o niebezpiecznych odpadach wewnątrz pojemnika.
- c. Gdy pojemnik na ostre odpady medyczne będzie niemal pełny, należy go usunąć zgodnie z lokalnymi wymogami.

Nie zakładać nasadki z powrotem na strzykawkę.

Uwaga: trzymać strzykawkę i pojemnik na ostre odpady medyczne w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.



Rysunek H

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Remsima 120 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu infliksymab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Pacjent otrzyma również kartę przypominającą dla pacjenta zawierającą ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których należy wiedzieć przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Remsima.
- Rozpoczynając nową kartę, niniejszą kartę należy zachować przez 4 miesiące od otrzymania ostatniej dawki leku Remsima.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Remsima i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Remsima
3. Jak stosować lek Remsima
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Remsima
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

1. Co to jest lek Remsima i w jakim celu się go stosuje

Remsima zawiera substancję czynną infliksymab. Infliksymab jest przeciwciałem monoklonalnym – rodzajem białka wiążącego się ze swoistym celem w organizmie o nazwie TNF (czynnik martwicy nowotworu) alfa.

Lek Remsima należy do grupy leków zwanych „TNF blokerami”. Lek Remsima jest stosowany u dorosłych w następujących chorobach zapalnych:

- Reumatoidalnym zapaleniu stawów
- Łuszczycowym zapaleniu stawów
- Zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (chorobie Bechterewa)
- Łuszczycy
- Chorobie Leśniowskiego-Crohna
- Wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

Lek Remsima działa poprzez wiązanie się w sposób wybiórczy z TNF alfa i hamowanie jego działania. TNF alfa bierze udział w procesach zapalnych organizmu, dlatego hamując jego działanie można zmniejszyć odczyn zapalny występujący w organizmie.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów. W przypadku aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów najpierw podaje się inne leki. Jeśli działanie tych leków nie jest wystarczające, pacjentowi zostanie podany lek Remsima z innym lekiem zwanym metotreksat w celu:

- złagodzenia objawów choroby,
- spowolnienia tempa uszkodzania stawów,

- poprawy sprawności fizycznej.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapalną chorobą stawów, zwykle związaną z łuszczycą. W przypadku łuszczycowego zapalenia stawów najpierw podaje się inne leki. Jeśli działanie tych leków nie jest wystarczające, pacjentowi zostaje podany lek Remsima w celu:

- złagodzenia objawów choroby,
- spowolnienia procesu uszkodzenia stawów,
- poprawy sprawności fizycznej.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (choroba Bechterewa)

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest zapalną chorobą kręgosłupa. W przypadku zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa najpierw podaje się inne leki. Jeśli działanie tych leków nie jest wystarczające, pacjentowi zostaje podany lek Remsima w celu:

- złagodzenia objawów choroby,
- poprawy sprawności fizycznej.

Łuszczyca

Łuszczyca jest zapalną chorobą skóry. Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana do ciężkiej łuszczyca plackowata, najpierw będą stosowane inne leki lub metody lecznicze, takie jak fototerapia. Jeśli działanie tych leków lub metod leczenia nie jest wystarczające, pacjentowi zostanie lek Remsima, aby ograniczyć objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest zapalną chorobą jelit. W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego najpierw podaje się inne leki. Jeśli działanie tych leków nie jest wystarczające, pacjentowi zostaje podany lek Remsima w celu leczenia choroby.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest zapalną chorobą jelit. W przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna najpierw podaje się inne leki. Jeśli działanie tych leków nie jest wystarczające, pacjentowi zostaje podany lek Remsima w celu:

- leczenia czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna,
- zmniejszenia liczby nieprawidłowych otworów (przetok) prowadzących z jelit do skóry, których nie udało się kontrolować innymi środkami czy zabiegami chirurgicznymi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Remsima

Kiedy nie stosować leku Remsima, jeśli

- pacjent ma uczulenie na infliksymab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- u pacjenta stwierdzono uczulenie na białka mysie,
- u pacjenta występuje gruźlica lub inne poważne zakażenie, takie jak zapalenie płuc lub sepsa (ciężkie zakażenie bakteryjne krwi),
- u pacjenta występuje niewydolność serca umiarkowana lub ciężka.

Nie należy stosować leku Remsima, jeśli pacjent uważa, że dotyczy go którekolwiek z wyżej wymienionych. Jeśli pacjent nie jest pewien, powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego przed zastosowaniem leku Remsima.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania lub w trakcie stosowania leku Remsima należy omówić to z lekarzem, jeśli:

Pacjent otrzymywał wcześniej jakikolwiek lek zawierający infliksymab

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent leczony był lekami zawierającymi infliksymab w przeszłości i ponownie rozpoczyna leczenie lekiem Remsima.
- Jeśli pacjent miał przerwę dłuższą niż 16 tygodni w leczeniu infliksymabem, istnieje większe ryzyko wystąpienia reakcji uczuleniowych po ponownym rozpoczęciu leczenia.

Lokalne reakcje w miejscu wstrzyknięcia

- U niektórych pacjentów otrzymujących infliksymab drogą wstrzyknięcia pod skórę występowały lokalne reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Oznaki lokalnej reakcji w miejscu wstrzyknięcia mogą obejmować zaczerwienienie, ból, swędzenie, opuchnięcie, stwardnienie, zasinienie, krwawienie, uczucie zimna, uczucie mrowienia, podrażnienie, wysypka, owrzodzenie, pokrzywkę, pęcherze i utworzenie się strupa na skórze w miejscu wstrzyknięcia.
- Większość tych reakcji miała charakter łagodny do umiarkowanego i w większości ustępowała sama w ciągu jednego dnia.

Zakażenia

- Należy poinformować lekarza prowadzącego przed przyjęciem leku Remsima, jeśli pacjent ma zakażenie, nawet jeśli jest to zakażenie o przebiegu łagodnym.
- Należy poinformować lekarza prowadzącego przed przyjęciem leku Remsima, jeśli pacjent kiedykolwiek mieszkał lub podróżował do miejsc, w których często występują zakażenia o nazwie histoplazmoza, kokcydiomykoza lub blastomykoza (grzybica drożdżakowa). Zakażenia te są wywoływane przez szczególne rodzaje grzybów, które mogą umieszczać się w płucach lub innych częściach organizmu.
- W czasie leczenia lekiem Remsima częściej mogą występować zakażenia. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych występuje zwiększone ryzyko wystąpienia zakażenia.
- Zakażenia te mogą mieć ciężki przebieg i mogą obejmować gruźlicę, zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, bakterie lub inne organizmy w środowisku oraz posocznicę, która może stanowić zagrożenie dla życia.

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego o objawach zakażenia podczas leczenia lekiem Remsima. Objawy te obejmują gorączkę, kaszel, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, zaczerwienienie lub ocieplenie skóry, zranienia lub problemy z zębami. Lekarz może zalecić tymczasowe przerwanie przyjmowania leku Remsima.

Gruźlica

- Jest bardzo ważne, żeby poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent kiedykolwiek chorował na gruźlicę lub był w bliskim kontakcie z osobą wcześniej chorą lub obecnie chorującą na gruźlicę
- Lekarz prowadzący wykona badania w kierunku gruźlicy. Obserwowano przypadki gruźlicy u pacjentów leczonych infliksymabem, również u osób, które przyjmowały już wcześniej leki przeciwgruźlicze. Lekarz prowadzący odnotuje wykonanie tych badań w karcie przypominającej dla pacjenta
- Jeśli lekarz prowadzący podejrzewa u pacjenta gruźlicę, powinien rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia lekiem Remsima.

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego jeśli wystąpią objawy gruźlicy podczas leczenia lekiem Remsima. Objawy te obejmują uporczywy kaszel, utratę masy ciała, uczucie zmęczenia, gorączkę, nocne poty.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

- Należy poinformować lekarza prowadzącego przed zastosowaniem leku Remsima, jeśli pacjent jest nosicielem lub miał w przeszłości wirusowe zapalenie wątroby typu B.

- Należy poinformować lekarza prowadzącego jeśli pacjent uważa, że istnieje u niego ryzyko zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B
- Lekarz prowadzący powinien wykonać badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B.
- Leczenie lekami hamującymi czynność układu immunologicznego (lekami blokującymi TNF), takimi jak lek Remsima, może powodować wznowę wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, która w niektórych przypadkach może zagrażać życiu pacjentów.
- Jeśli u pacjenta dojdzie do reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, lekarz może przerwać leczenie i podać dodatkowe leki, np. skuteczne leki przeciwwirusowe i leki wspomagające.

Problemy z sercem

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma jakiegokolwiek problemy z sercem, takie jak łagodna niewydolność serca.
- Lekarz prowadzący będzie bardzo dokładnie monitorował pracę serca.

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli wystąpią nowe objawy lub ulegną pogorszeniu istniejące objawy niewydolności serca w trakcie leczenia lekiem Remsima. Objawy te obejmują duszność lub obrzęk stóp.

Nowotwory i chłoniak

- Należy poinformować lekarza prowadzącego przed przyjęciem leku RemSIMA jeśli pacjent ma lub kiedykolwiek miał chłoniaka (rodzaj raka krwi) lub jakiegokolwiek inne nowotwory.
- Pacjenci z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których choroba występuje od długiego czasu, mogą być bardziej narażeni na rozwój chłoniaka.
- Przyjmowanie leku Remsima przez pacjentów może zwiększać ryzyko rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu.
- U niektórych pacjentów, otrzymujących leki blokujące TNF, w tym lek infliksymab, wystąpił rzadki rodzaj nowotworu nazywany chłoniakiem T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym. W większości przypadków występował on u nastoletnich chłopców lub młodych mężczyzn i większość z nich chorowała na chorobę Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Ten rodzaj nowotworu zwykle prowadził do zgonu. U prawie wszystkich pacjentów oprócz leków blokujących TNF stosowano również leki zawierające azatioprynę lub merkaptopurynę.
- U niektórych pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano rozwój pewnego rodzaju nowotworów skóry. Należy powiadomić lekarza jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią jakiegokolwiek zmiany skórnych lub narośla na skórze
- U niektórych kobiet przyjmujących infliksymab w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów występował rak szyjki macicy. W przypadku kobiet przyjmujących lek Remsima, w tym kobiet powyżej 60. roku życia, lekarz może zalecić regularne badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy.

Choroby płuc lub nałogowi palacze

- Należy poinformować lekarza prowadzącego przed przyjęciem leku Remsima, jeśli pacjent ma chorobę płuc zwaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) lub jest nałogowym palaczem.
- U pacjentów z POChP oraz nałogowych palaczy występuje zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu w trakcie leczenia lekiem Remsima.

Choroby układu nerwowego

- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Remsima należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent ma lub kiedykolwiek miał problemy, które wpływają na układ nerwowy. Zaliczane

jest tu stwardnienie rozsiane, zespół Guillain-Barré, jeśli pacjent ma drgawki lub stwierdzone zapalenie nerwu wzrokowego.

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli wystąpią objawy choroby układu nerwowego w trakcie leczenia lekiem Remsima. Objawy obejmują zaburzenia widzenia, osłabienie rąk i nóg, drętwienie lub mrowienie jakiegokolwiek części ciała.

Nieprawidłowe otwory skóry (przetoki)

- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Remsima należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent ma jakiegokolwiek nieprawidłowe otwory skóry (przetoki).

Szczepienia

- Należy przedyskutować z lekarzem prowadzącym, jeśli pacjent był ostatnio szczepiony lub ma być szczepiony.
- Pacjent powinien otrzymać zalecane szczepienia zanim rozpocznie leczenie lekiem Remsima. W trakcie leczenia lekiem Remsima pacjent może otrzymać pewne szczepionki, ale nie należy mu podawać szczepionek żywych (zawierających żywe, ale osłabione czynniki zakaźne), ponieważ mogą one powodować zakażenia.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Remsima w okresie ciąży, to również u dziecka może występować większe ryzyko rozwoju zakażenia w wyniku otrzymania szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje w pierwszym roku życia. Ważne, aby poinformować lekarzy, którzy zajmują się dzieckiem oraz fachowy personel medyczny o stosowaniu leku Remsima. Dzięki temu będą oni mogli określić, kiedy dziecko powinno otrzymać jakąkolwiek szczepionkę, w tym szczepionki zawierające żywe drobnoustroje, takie jak szczepionka BCG (stosowana w celu zapobiegania gruźlicy).
- Jeśli pacjentka karmi piersią, ważne jest, aby poinformowała o tym, że stosuje lek Remsima, lekarza pediatrę oraz innych przedstawicieli fachowego personelu medycznego, którzy zajmują się dzieckiem, przed podaniem dziecku jakiegokolwiek szczepionki. Więcej informacji patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”.

Czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

- Osoby, u których niedawno przeprowadzono leczenie z użyciem czynnika zakaźnego o zastosowaniu terapeutycznym (na przykład szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej) lub planuje się takie leczenie, powinny omówić tę kwestię z lekarzem prowadzącym.

Operacje lub zabiegi stomatologiczne

- Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli planowana jest operacja lub zabieg stomatologiczny.
- Należy poinformować prowadzącego chirurga lub stomatologa, że pacjent jest leczony lekiem Remsima, pokazując kartę przypominającą dla pacjenta.

Problemy dotyczące wątroby

- U niektórych pacjentów otrzymujących lek Remsima występowały ciężkie zaburzenia dotyczące wątroby.
- Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego jeśli podczas leczenia lekiem Remsima wystąpią objawy dotyczące wątroby. Objawy te obejmują zażółcenie skóry i oczu, ciemnobrązowe zabarwienie moczu, ból lub obrzęk po prawej stronie w górnej części nadbrzusza, ból stawów, wysypkę na skórze lub gorączkę.

Zmniejszona liczba komórek krwi

- U niektórych pacjentów otrzymujących lek Remsima organizm może nie wytwarzać wystarczającej liczby komórek krwi, które pomagają zwalczać zakażenia lub pomagają w zatrzymaniu krwawienia.
- Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego jeśli podczas leczenia lekiem Remsima wystąpią objawy związane ze zmniejszoną liczbą komórek krwi. Objawy te obejmują utrzymującą się gorączkę, krwawienie lub częstsze występowanie siniaków, niewielkie czerwone lub fioletowe wykwity na skórze powstałe w wyniku krwawień podskórnych lub błądź skóry.

Zaburzenia układu immunologicznego

- U niektórych pacjentów otrzymujących lek Remsima występowały zaburzenia układu immunologicznego nazywanego toczniem.
- Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego jeśli podczas leczenia lekiem Remsima wystąpią objawy tocznia. Objawy te obejmują ból stawów lub wysypkę na policzkach lub ramionach wrażliwą na światło słoneczne.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ma danych, które by wskazywały, że stosowanie tego leku w tej grupie wiekowej jest bezpieczne i skuteczne.

Remsima a inne leki

Pacjenci z chorobami zapalnymi przyjmują już leki stosowane w leczeniu tych chorób. Leki te mogą również powodować działania niepożądane. Lekarz prowadzący poradzi, jakie inne leki muszą być stosowane w trakcie przyjmowania leku Remsima.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym także o wszystkich innych lekach stosowanych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów lub łuszczycy, a także o lekach, które wydawane są bez recepty, takich jak witaminy lub leki ziołowe.

W szczególności, należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje, którykolwiek z następujących leków:

- Leki wpływające na układ immunologiczny
 - Kineret (zawierający anakinrę). Nie należy stosować jednocześnie leków Remsima i Kineret.
 - Orencia (zawierający abatacept). Nie należy stosować jednocześnie leków Remsima i Orencia.
- Podczas przyjmowania leku Remsima nie należy przyjmować szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Kobiety przyjmujące lek Remsima w okresie ciąży lub przyjmujące lek Remsima podczas karmienia piersią, powinny poinformować lekarza pediatrę oraz fachowy personel medyczny, który zajmuje się dzieckiem, o przyjmowaniu leku Remsima, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę.

Przed przyjęciem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, jeśli pacjent ma wątpliwości, czy dotyczy go którekolwiek z wyżej wymienionych.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Lek Remsima należy stosować w okresie ciąży lub podczas karmienia piersią wyłącznie, jeśli lekarz uzna to za konieczne.
- Należy unikać zajścia w ciążę jeśli pacjentka jest właśnie leczona lekiem Remsima, i przez 6 miesięcy po ostatnim leczeniu lekiem Remsima. Należy przedyskutować z lekarzem prowadzącym stosowanie w tym czasie środków antykoncepcyjnych.

- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Remsima w okresie ciąży, to u dziecka może występować większe ryzyko rozwoju zakażenia.
- Ważne, aby poinformować lekarzy, którzy zajmują się dzieckiem oraz fachowy personel medyczny o stosowaniu leku Remsima, zanim dziecku zostanie podana jakakolwiek szczepionka. W przypadku przyjmowania leku Remsima w okresie ciąży podanie szczepionki BCG (stosowanej w celu zapobiegania gruźlicy) dziecku w ciągu 12 miesięcy po porodzie może prowadzić do zakażenia z ciężkimi powikłaniami, w tym zakończonego zgonem. Nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje, takich jak szczepionka BCG, dzieciom w ciągu 12 miesięcy po porodzie, chyba że lekarz, który zajmuje się dzieckiem zaleci inaczej. Więcej informacji zamieszczono w części dotyczącej szczepień.
- Jeśli pacjentka karmi piersią, ważne jest, aby poinformować o tym, że przyjmuje lek Remsima, lekarzy, którzy zajmują się dzieckiem oraz innych przedstawicieli fachowego personelu medycznego przed podaniem dziecku jakiegokolwiek szczepionki. Podczas karmienia piersią nie należy podawać dziecku szczepionek zawierających żywe drobnoustroje, chyba że lekarz, który zajmuje się dzieckiem zaleci inaczej.
- U niemowląt urodzonych przez kobiety przyjmujące infliksymab w okresie ciąży opisywano znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek. Jeśli u dziecka występują utrzymujące się gorączki lub zakażenia, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, że lek Remsima wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli po przyjęciu leku Remsima pacjent czuje się zmęczony, wystąpią zawroty głowy lub złe samopoczucie nie wolno kierować pojazdami ani obsługiwać maszyn.

Lek Remsima zawiera sól i sorbitol

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu” i 45 mg sorbitolu w każdej 120 mg dawce.

Remsima zawiera polisorbát 80

Lek zawiera 0,5 mg polisorbátu 80 w każdym wstrzykiwaczu, co odpowiada stężeniu 0,5 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Remsima

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Lekarz rozpocznie leczenie od dwóch dawek infliksymabu o wielkości 3 mg na każdy kg masy ciała podawanych drogą dożylną infuzji (podawanych do żyły, zwykle w ramieniu, przez okres 2 godzin) lub bez tych dawek. Jeśli w celu rozpoczęcia leczenia podaje się dawki infliksymabu drogą dożylną infuzji, są one podawane w odstępie 2 tygodni drogą dożylną infuzji. Po 4 tygodniach od ostatniej dożylną infuzji podany zostanie lek Remsima we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięciu podskórnym). Jeśli na początku leczenia podawane są dawki leku Remsima we wstrzyknięciach podskórnych, lek Remsima 120 mg należy podać we wstrzyknięciu podskórnym, następnie wykonywać dodatkowe wstrzyknięcia podskórne 1, 2, 3 i 4 tygodnie po pierwszym wstrzyknięciu, a następnie co 2 tygodnie.

Zazwyczaj zalecana dawka leku Remsima we wstrzyknięciu podskórnym wynosi 120 mg co 2 tygodnie bez względu na masę ciała.

Łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (choroba Bechterewa), łuszczycyca

Lekarz rozpocznie leczenie od dwóch dawek infliksymabu o wielkości 5 mg na każdy kg masy ciała podawanych drogą dożylną infuzji (podawanych do żyły, zwykle w ramieniu, przez okres 2 godzin).

Podawane są one w odstępie 2 tygodni drogą dożylną infuzji. Po 4 tygodniach od ostatniej dożylnej infuzji podany zostanie lek Remsima we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięciu podskórnym). Zazwyczaj zalecana dawka leku Remsima we wstrzyknięciu podskórnym wynosi 120 mg co 2 tygodnie bez względu na masę ciała.

Choroba Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Lekarz rozpocznie leczenie od dwóch lub trzech dawek infliksymabu o wielkości 5 mg na każdy kg masy ciała podawanych drogą dożylną infuzji (podawanych do żyły, zwykle w ramieniu, przez okres 2 godzin). Podawane są one w odstępie 2 tygodni drogą dożylną infuzji, a dodatkową infuzję dożylną można podać 4 tygodnie po drugiej infuzji. Po 4 tygodniach od ostatniej dożylnej infuzji podany zostanie lek Remsima we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięciu podskórnym). Zazwyczaj zalecana dawka leku Remsima we wstrzyknięciu podskórnym wynosi 120 mg co 2 tygodnie bez względu na masę ciała.

Jak lek Remsima jest podawany

- Roztwór do wstrzykiwań Remsima 120 mg podaje się wyłącznie poprzez wstrzyknięcie pod skórę (podanie podskórne). Ważne jest, aby sprawdzić etykiety produktu celem upewnienia się, że pacjentowi podaje się prawidłowy, przepisany mu produkt leczniczy.
- Jeśli lek Remsima podaje się w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, leczenie może być rozpoczęte przez podanie dwóch dożylnych infuzji infliksymabu lub bez ich podania. Jeśli lek podaje się w celu leczenia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczykowego zapalenia stawów lub łuszczycy, leczenie lekiem Remsima rozpoczyna się podaniem dwóch dawek infliksymabu w infuzji dożylnej. Jeśli lek podaje się w celu leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, leczenie lekiem Remsima rozpoczyna się podaniem dwóch lub trzech dawek infliksymabu w infuzji dożylnej.
- W przypadku pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jeśli leczenie lekiem Remsima rozpoczyna się bez podania dwóch dożylnych infuzji infliksymabu, tabela poniżej przedstawia częstotliwość przyjmowania kolejnych dawek leku Remsima 120 mg podskórnie po przyjęciu pierwszej dawki.

2. dawka	1 tydzień po 1. dawce
3. dawka	2 tygodnie po 1. dawce
4. dawka	3 tygodnie po 1. dawce
5. dawka	4 tygodnie po 1. dawce
Kolejne dawki	6 tygodni po 1. dawce, następnie co 2 tygodnie

- Dawki infliksymabu w infuzji dożylnej zostaną podane pacjentowi w odstępie 2 tygodni przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę, a dodatkowa infuzja dożylna może zostać podana 4 tygodnie po drugiej infuzji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, według uznania lekarza w celu rozpoczęcia leczenia lekiem Remsima. Pierwsza dawka leku Remsima we wstrzyknięciu podskórnym zostanie podana 4 tygodnie po ostatniej infuzji dożylnej. Kolejne wstrzyknięcia podskórne będą podawane co 2 tygodnie.
- Pierwsza dawka leku Remsima we wstrzyknięciu podskórnym zostanie podana pod nadzorem lekarza.
- Po odpowiednim przeszkoleniu, jeśli pacjent uważa, że został dobrze przeszkolony, i jest pewny, że będzie mógł wstrzykiwać sobie lek Remsima samodzielnie, lekarz może mu pozwolić wstrzykiwać sobie samemu kolejne dawki leku Remsima w domu.
- W razie ewentualnych pytań dotyczących samodzielnego wykonywania wstrzyknięć należy porozmawiać z lekarzem. Szczegółową „Instrukcję użycia” można znaleźć na końcu tej ulotki.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Remsima

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawka leku Remsima (albo poprzez jednorazowe wstrzyknięcie zbyt dużej jego ilości, albo zastosowanie go zbyt często) należy natychmiast poinformować o tym lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę. Zawsze należy mieć ze sobą zewnętrzne opakowanie leku, nawet jeśli będzie puste.

Pominięcie przyjęcia leku Remsima

Pominięta dawka do 7 dni

W przypadku pominięcia dawki leku Remsima do 7 dni, po planowanym czasie jej przyjęcia, pacjent powinien natychmiast przyjąć pominiętą dawkę. Należy przyjąć następną dawkę w planowanym czasie jej przyjęcia, po czym przyjmować lek według oryginalnego schematu dawkowania.

Pominięta dawka przez 8 dni lub dłużej

Jeśli pacjent pominie dawkę leku Remsima przez 8 dni po planowym czasie jej przyjęcia lub później, nie powinien przyjmować pominiętej dawki. Należy przyjąć następną dawkę w planowym czasie jej przyjęcia, po czym przyjmować lek według oryginalnego schematu dawkowania.

Jeśli pacjent nie będzie pewny, kiedy wstrzykiwać lek Remsima, powinien zadzwonić do lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany przebieg. Jednakże u niektórych pacjentów działania niepożądane mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą również wystąpić po zakończeniu leczenia.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- **Objawy reakcji alergicznej** takie jak obrzęk twarzy, warg, obrzęk jamy ustnej lub gardła, który może powodować utrudnienie w połykaniu lub oddychaniu, wysypka skórna, pokrzywka, obrzęk dłoni, stóp lub kostek. Niektóre z tych reakcji mogą być ciężkie lub zagrażające życiu. Reakcje alergiczne mogą wystąpić w ciągu dwóch godzin od podania leku lub później. Inne alergiczne działania niepożądane, które mogą wystąpić do 12 dni po wstrzyknięciu leku, obejmują ból mięśni, gorączkę, ból stawu lub szczęki, ból gardła lub głowy.
- **Objawy lokalnej reakcji w miejscu wstrzyknięcia**, takie jak zaczerwienienie, ból, swędzenie, opuchnięcie, stwardnienie, zasinienie, krwawienie, uczucie zimna, uczucie mrowienia, podrażnienie, wysypka, owrzodzenie, pokrzywka, pęcherze i utworzenie się strupa.
- **Objawy chorób serca** takie jak dyskomfort lub ból w klatce piersiowej, ból ramienia, ból brzucha, duszność, niepokój, uczucie pustki w głowie, zawroty głowy, omdlenia, pocenie się, nudności (mdłości), wymioty, uczucie trzepotania lub kołatania w klatce piersiowej, przyspieszone lub spowolnione bicie serca i obrzęk stóp.
- **Objawy zakażenia (w tym gruźlicy)** takie jak gorączka, uczucie zmęczenia, kaszel, który może być uporczywy, duszność, objawy grypopodobne, utrata masy ciała, nocne poty, biegunka, zranienia, skupisko ropy w jelicie lub wokół odbytu (ropień), problemy z zębami lub uczucie pieczenia podczas oddawania moczu.
- **Możliwe objawy nowotworu**, w tym między innymi obrzęk węzłów chłonnych, utrata masy ciała, gorączka, nietypowe guzkowate zgrubienia skóry, zmiany wyglądu znamion (pieprzyków) lub zabarwienia skóry albo nietypowe krwawienie z pochwy.
- **Objawy chorób układu oddechowego** takie jak kaszel, trudności z oddychaniem, ucisk w klatce piersiowej.
- **Objawy ze strony układu nerwowego (w tym zaburzenia oczu)** takie jak objawy udaru (nagle drętwienie lub osłabienie mięśni twarzy, rąk lub nóg, głównie po jednej stronie ciała; nagła dezorientacja, trudności z mówieniem i rozumieniem mowy; trudności z widzeniem na jedno oko lub oczy, trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utrata równowagi lub koordynacji ruchowej, lub silny ból głowy), drgawki, mrowienie/drętwienie niektórych części ciała lub osłabienie rąk lub nóg, zaburzenia związane z widzeniem takie jak podwójne widzenie lub inne zaburzenia związane z oczami.

- **Objawy związane z wątrołą** (w tym zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B u osób, u których w przeszłości rozpoznano wirusowe zapalenie wątroby typu B) takie jak zażółcenie skóry lub oczu, zabarwienie moczu na kolor ciemnobrązowy bóle lub obrzęk po prawej stronie w górnej części nadbrzusza, ból stawów, wysypka skórna lub gorączka.
- **Objawy związane z zaburzeniami układu immunologicznego nazywane toczniem** takie jak ból stawów lub wysypka na policzkach lub ramionach wrażliwość na światło słoneczne (tocienie) lub kaszel, duszność, gorączka lub wysypka skórna (sarkoidoza).
- **Objawy związane ze zmniejszoną liczbą komórek krwi**, takie jak uporczywa gorączka, krwawienie lub, częstsze występowanie siniaków, niewielkie czerwone lub fioletowe wykwity na skórze powstałe w wyniku krwawień podskórnych lub bledź skóry.
- **Objawy związane z poważnymi zaburzeniami skórnymi**, takie jak czerwone tarczowate krostki lub okrągłe plamy, często z położonymi pośrodku pęcherzykami na tułowiu, duże obszary łuszczącej się skóry, owrzodzenie jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu lub niewielkie wypełnione ropą guzki, które mogą występować na całym ciele. Takim reakcjom skórnym może towarzyszyć gorączka.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem jeśli u pacjenta wystąpi, jakikolwiek z wyżej wymienionych objawów.

Podczas stosowania leku Remsima odnotowano następujące działania niepożądane:

Bardzo często: mogą występować u ponad 1 na 10 osób

- Ból brzucha, nudności
- Zakażenia wirusowe, takie jak wirus opryszczki lub grypa
- Zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie zatok
- Ból głowy
- Działania niepożądane związane ze wstrzyknięciem
- Ból.

Częste: mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób

- Zmiany czynności wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (widoczne w wynikach badań laboratoryjnych krwi)
- Zakażenia płuc i klatki piersiowej, takie jak zapalenie oskrzeli lub płuc
- Trudności w oddychaniu lub bolesność podczas oddychania, bóle klatki piersiowej
- Krwawienie żołądkowo-jelitowe, biegunka, zaburzenia trawienia, zgaga, zaparcie
- Wysypka jak po poparzeniu pokrzywą (pokrzywka), swędząca wysypka lub sucha skóra
- Zaburzenia równowagi lub zawroty głowy
- Gorączka, wzmożone pocenie się
- Zaburzenia krążenia, takie jak niskie lub wysokie ciśnienie tętnicze
- Siniaki, uderzenia gorąca lub krwawienie z nosa, ocieplenie, zaczerwienienie skóry (zwł. zaczerwienienie twarzy)
- Uczucie zmęczenia lub osłabienie
- Zakażenia bakteryjne, takie jak posocznica, ropień lub zakażenie skóry (zapalenie tkanki łącznej)
- Zakażenie skóry spowodowane przez grzyby
- Zaburzenia dotyczące krwi, takie jak niedokrwistość lub mała liczba białych krwinek
- Obrzęk węzłów chłonnych
- Depresja, zaburzenia dotyczące snu
- Zaburzenia dotyczące oczu, w tym zaczerwienienie i zakażenia oczu
- Przyspieszone tętno (tachykardia) lub kołatanie serca
- Ból stawów, mięśni lub pleców
- Zakażenia dróg moczowych
- Łuszczyca, zaburzenia dotyczące skóry, takie jak wypryski, łysienie
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak ból, obrzęk, zaczerwienienie lub swędzenie
- Dreszcze, gromadzenie się płynu pod skórą powodujące obrzęk
- Uczucie zdrętwienia lub mrowienia.

Niezbyt częste: mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób

- Zmniejszenie zaopatrzenia w krew, obrzęk żył
- Nagromadzenie krwi poza naczyniami krwionośnymi (krwiak) lub siniaki
- Zaburzenia skóry, takie jak tworzenie się pęcherzy, brodawki, nieprawidłowe zabarwienie skóry lub przebarwienie skóry lub obrzęk warg, lub pogrubienie skóry, lub zaczerwienienie, łuszczenie i płatkowate złuszczenie skóry
- Ciężkie reakcje alergiczne (np. anafilaksja), zaburzenia układu immunologicznego nazywane toczniem, reakcje alergiczne na obce białka
- Dłużej przebiegające gojenie się ran
- Obrzęk wątroby (zapalenie wątroby) lub pęcherzyka żółciowego, uszkodzenie wątroby
- Zaburzenia pamięci, rozdrażnienie, uczucie splątania, nerwowość
- Zaburzenia oczu w tym niewyraźne widzenie lub ograniczone pole widzenia, podpuknięte oczy lub jęczmień
- Nowe zachorowania lub nasilenie niewydolności serca, spowolnione tętno
- Omdlenia
- Drgawki, zaburzenia dotyczące nerwów
- Perforacja jelit lub niedrożność jelit, ból żołądka lub skurcze
- Obrzęk trzustki (zapalenie trzustki)
- Zakażenia grzybicze, takie jak zakażenia drożdżakami lub grzybica paznokci
- Problemy dotyczące płuc (takie jak obrzęk)
- Zbyt duża ilość płynu w przestrzeni wokół płuc (wysięk w jamie opłucnej)
- Zwężenie dolnych dróg oddechowych utrudniające oddychanie
- Zapalenie błon otaczających płuca powodujące ostre bóle w klatce piersiowej, nasilające się w czasie oddechów (zapalenie opłucnej)
- Gruźlica
- Zakażenia nerek
- Mała liczba płytek krwi, zbyt duża liczba białych krwinek, siniaki
- Zakażenia pochwy
- Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko własnym tkankom organizmu wykrywana w badaniach krwi.
- Zmiany stężenia cholesterolu i tłuszczów we krwi.
- Przyrost masy ciała (u większości pacjentów przyrost masy ciała był niewielki).

Rzadko: mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób

- Nowotwór krwi (chłoniak)
- Niewystarczająca ilość tlenu dostarczana organizmowi przez krew, zaburzenia krążenia, takie jak zwężenie naczyń krwionośnych
- Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- Zakażenia związane z osłabieniem układu odpornościowego
- Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, jeśli u pacjenta występowało zapalenie wątroby typu B w przeszłości
- Zapalenie wątroby związane z zaburzeniami układu immunologicznego (autoimmunologiczne zapalenie wątroby)
- Problemy dotyczące wątroby powodujące zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczka)
- Nieprawidłowy obrzęk tkanek lub ich wzrost
- Ciężka reakcja alergiczna, która może prowadzić do utraty przytomności i może zagrażać życiu (wstrząs anafilaktyczny)
- Obrzęk małych naczyń krwionośnych (zapalenie naczyń)
- Zaburzenia układu odpornościowego, które mogą uszkadzać płuca, skórę i węzły chłonne (na przykład sarkoidoza)
- Skupiska komórek immunologicznych powstałe w wyniku odpowiedzi zapalnej (zmiany ziarniniakowe)
- Brak zainteresowania otoczeniem lub obojętność

- Poważne choroby skóry, takie jak martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i ostra uogólniona osutka krostkowa
- Inne zaburzenia skóry, takie jak rumień wielopostaciowy, pęcherze i łuszczenie się skóry lub czyraki (czyraczność)
- Poważne zaburzenia układu nerwowego, takie jak poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroba podobna do stwardnienia rozsianego, zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillain-Barré
- Zapalenie gałki ocznej, które może spowodować zmiany widzenia, w tym utratę wzroku
- Obecność płynu pomiędzy błonami otaczającymi serce (wysięk w worku osierdziowym)
- Poważne zaburzenia płuc (takie jak choroby śródmiąższowe płuc)
- Czerniak (rodzaj nowotworu skóry)
- Rak szyjki macicy
- Mała liczba krwinek, w tym znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek
- Niewielkie czerwone lub fioletowe wykwity na skórze powstałe w wyniku krwawień podskórnych
- Nieprawidłowe stężenie we krwi białka zwanego „czynnikiem układu dopełniacza”, które stanowi element układu immunologicznego
- Reakcje liszajowate [swędząca, czerwono-fioletowa wysypka i (lub) nitkowate białoszare linie na błonach śluzowych].

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- Nowotwór
- Rzadki złośliwy nowotwór krwi występujący w większości u młodych mężczyzn (chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy)
- Niewydolność wątroby
- Rak z komórek Merkla (rodzaj nowotworu skóry)
- Mięsak Kaposiego, rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych
- Nasilenie stanu zwanego zapaleniem skórno-mięśniowym (obserwowane jako wysypka skórna z towarzyszącym osłabieniem mięśni)
- Zawał serca
- Udar mózgu
- Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu 2 godzin po infuzji
- Zakażenie wywołane przez szczepionkę zawierającą żywe drobnoustroje w wyniku osłabienia układu odpornościowego.
- Powikłania po zabiegach medycznych (w tym powikłania zakaźne i niezakaźne).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Remsima

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać wstrzykiwacz półautomatyczny w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Lek ten można także przechowywać w oryginalnym opakowaniu poza lodówką w temperaturze poniżej 25°C jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 28 dni, ale nie przekraczający terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. W takiej sytuacji leku nie wolno ponownie

umieszczać w lodówce w celu dalszego przechowywania. Nowy termin ważności, w tym dzień/miesiąc/rok, należy zapisać na opakowaniu. Lek należy wyrzucić, jeśli nie zostanie wykorzystany przed upływem nowego terminu ważności lub terminu ważności nadrukowanego na opakowaniu, w zależności co następuje wcześniej.

- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Remsima

- Substancją czynną leku jest infliksymab. Każdy jednodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony o pojemności 1 ml zawiera 120 mg infliksymabu.
- Pozostałe składniki to kwas octowy, trójwodny octan sodu, sorbitol (E420), polisorbat 80 (E433) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Remsima i co zawiera opakowanie

Lek Remsima to klarowny do opalizującego, bezbarwny do białobrazowego roztwór, który dostarczany jest we wstrzykiwaczach półautomatycznych napełnionych.

Każde opakowanie zawiera 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z 2 gazikami nasączonymi alkoholem, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione z 2 gazikami nasączonymi alkoholem, 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione z 4 gazikami nasączonymi alkoholem lub 6 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione z 6 gazikami nasączonymi alkoholem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Niemcy

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

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

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 3535 2989
Contact_dk@celltrionhc.com

Malta

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

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: 30346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Ελλάδα

BIANE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: + 357 22741741

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

OKTAL PHARMA d.o.o.
Tel: + 386 1 519 29 22
info@oktal-pharma.si

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

7. Instrukcja użycia

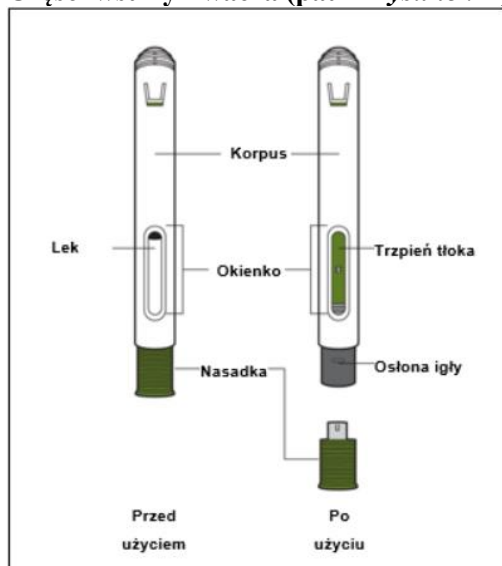
Przed użyciem wstrzykiwacza z lekiem Remsima należy uważnie przeczytać tę instrukcję. W razie ewentualnych pytań dotyczących używania wstrzykiwacza z lekiem Remsima należy skonsultować się z lekarzem.

Ważne informacje

- Używać wstrzykiwacza **DOPIERO** po przejściu przeprowadzonego przez lekarza przeszkolenia w zakresie prawidłowego przygotowania się do wstrzyknięcia i jego wykonania.
- Zapytać lekarza, jak często będzie potrzeba wykonywać wstrzyknięcia.
- Za każdym razem wykonywać wstrzyknięcia w innym miejscu. Każde nowe wstrzyknięcie wykonywać w odległości co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli został upuszczony lub ma widoczne uszkodzenia. Uszkodzony wstrzykiwacz może nie działać prawidłowo.
- **Nie** używać ponownie wstrzykiwacza.
- Nigdy **nie** wstrząsać wstrzykiwaczem.

Informacje na temat wstrzykiwacza z lekiem Remsima

Części wstrzykiwacza (patrz *Rysunek A*):



Rysunek A

- **Nie** zdejmować nasadki, dopóki nie będziemy gotowi do wykonania wstrzyknięcia. Po zdjęciu nasadki **nie** zakładać jej z powrotem na wstrzykiwacz.

Przygotowanie się do wstrzyknięcia

1. Przygotować materiały do wykonania wstrzyknięcia

- Przygotować czystą, płaską powierzchnię, np. blat stołu, w dobrze oświetlonym miejscu.
- Wyjąć wstrzykiwacz z opakowania przechowywanego w lodówce.
- Upewnić się, że posiadamy następujące materiały:

- Wstrzykiwacz
- Wacik nasączony alkoholem
- Wacik lub gazik bawełniany*
- Plaster opatrunkowy samoprzylepny*
- Pojemnik na ostre odpady medyczne*

**Materiały niedostarczane w opakowaniu.*

2. Sprawdzić wstrzykiwacz.

Nie używać wstrzykiwacza, jeśli:

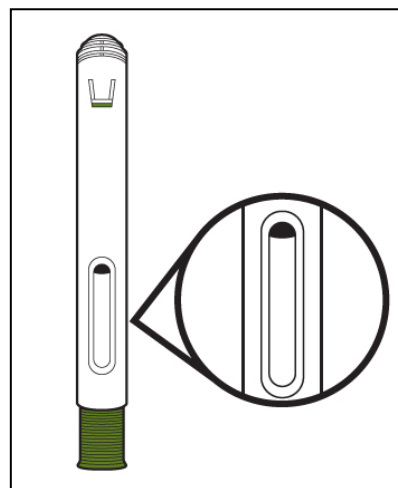
- Jest pęknięty lub uszkodzony.
- Upłynął jego termin ważności.

3. Sprawdzić lek (patrz *Rysunek B*).

Płyn powinien być przejrzysty i bezbarwny lub bladobrazowy.

Nie stosować wstrzykiwacza, jeśli płyn jest mętny, odbarwiony lub zawiera cząsteczki stałe.

Uwaga: w płynie mogą być widoczne bąbelki powietrza. Jest to normalne.



Rysunek B

4. Odczekać 30 minut.

- Pozostawić wstrzykiwacz w temperaturze pokojowej na 30 minut, aby się ogrzał w naturalnych warunkach.

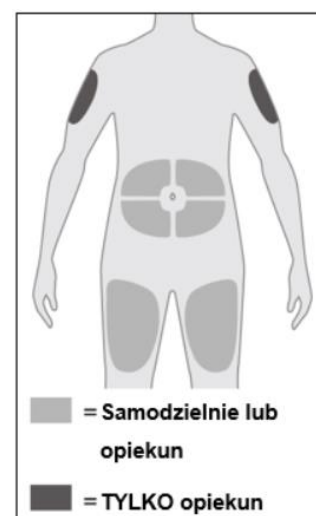
Nie stosować do ogrzania wstrzykiwacza takich źródeł ciepła jak gorąca woda lub kuchenka mikrofalowa.

5. Wybrać miejsce wstrzyknięcia (patrz Rysunek C).

- Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Wstrzykiwać można w:
 - Przednią stronę ud.
 - Brzuch, z wyjątkiem rejonu wokół pępka o promieniu 5 cm.
 - Zewnętrzną stronę górnej części ramion (TYLKO opiekun).

Nie wstrzykiwać w skórę w rejonie wokół pępka o promieniu 5 cm ani w skórę, która jest tkliwa, uszkodzona, zasiniona lub pokryta bliznami.

Uwaga: za każdym razem wykonywać wstrzyknięcia w innym miejscu. Każde nowe wstrzyknięcie wykonywać w odległości co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia.



Rysunek C

6. Umyć ręce.

- Umyć ręce mydłem i wodą i dokładnie osuszyć.

7. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia.

- Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem.
- Pozwolić, żeby skóra wyschła przed wstrzyknięciem.

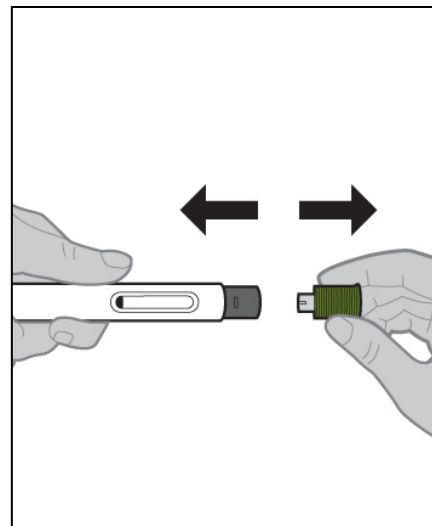
Nie dmuchać na miejsce wstrzyknięcia ani nie dotykać go ponownie przed wykonaniem wstrzyknięcia.

Wykonanie wstrzyknięcia

8. Zdjąć nasadkę (patrz Rysunek D).

- a. Ściągnąć zielonooliwkową nasadkę prostym ruchem i odłożyć na bok.

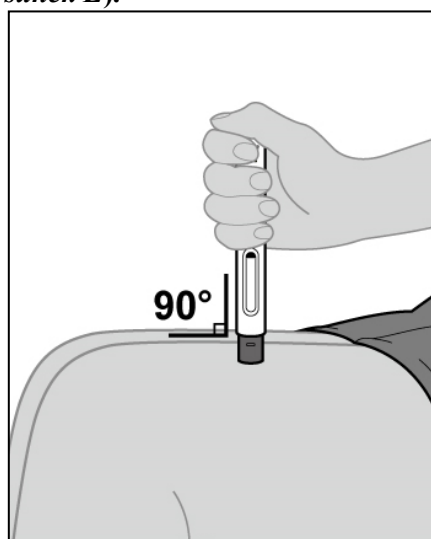
Nie dotykać osłony igły. Może to grozić ukłuciem się.
Uwaga: Jeśli po zdjęciu nasadki z igły wycieknie kilka kropel płynu, jest to normalne.



Rysunek D

9. Przyłożyć wstrzykiwacz do miejsca wstrzyknięcia (patrz Rysunek E).

- a. Przytrzymać wstrzykiwacz tak, aby widać było okienko.
- b. Bez ściskania ani rozciągania skóry ustawić wstrzykiwacz nad miejscem wstrzyknięcia pod kątem 90 stopni.



Rysunek E

10. Rozpocząć wykonywanie wstrzyknięcia (patrz Rysunek F).

- a. Docisnąć wstrzykiwacz **mocno** do skóry.

Uwaga: Gdy rozpocznie się wstrzykiwanie leku usłyszymy pierwsze głośne „kliknięcie” i zielonooliwkowy tłok zacznie pojawiać się w okienku.

- b. Nadal przytrzymać wstrzykiwacz **mocno** dociśnięty do skóry i nasłuchiwać drugiego głośnego „kliknięcia”.



Rysunek F

11. Zakończyć wykonywanie wstrzyknięcia (patrz *Rysunek G*).

- a. Po usłyszeniu drugiego głośnego „kliknięcia” **nadal mocno trzymać pióro przy skórze i liczyć powoli do co najmniej pięciu**, aby zagwarantować, że wstrzyknięta zostanie pełna dawka leku.



Rysunek G

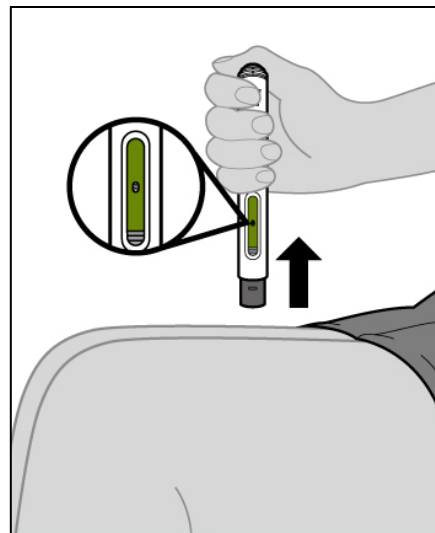
12. Usunąć wstrzykiwacz z miejsca wstrzyknięcia.

- Spojrzeć na wstrzykiwacz i sprawdzić, czy zielonooliwkowy trzpień tłoka wypełnia całkowicie okienko.
- Unieść wstrzykiwacz znad miejsca wstrzyknięcia (patrz Rysunek H).
- Delikatnie przyłożyć gazik lub wacik bawełniany do miejsca wstrzyknięcia i w razie potrzeby założyć plaster opatrunkowy samoprzylepny.

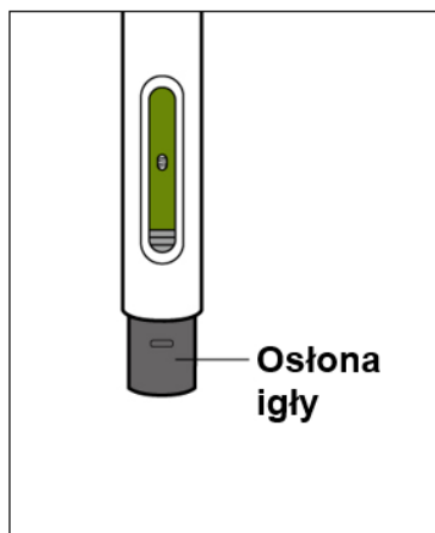
Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia.

Uwaga: po usunięciu wstrzykiwacza z miejsca wstrzyknięcia igła zostanie automatycznie osłonięta (patrz Rysunek I).

Uwaga: jeśli zielonooliwkowy trzpień tłoka nie wypełni okienka całkowicie, oznacza to, że nie została wstrzyknięta pełna dawka leku. Nie używać w takim wypadku wstrzykiwacza ponownie. Natychmiast zadzwonić do lekarza.



Rysunek H



Rysunek I

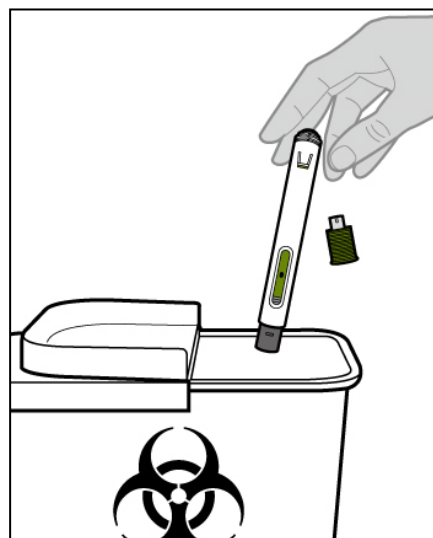
Po wykonaniu wstrzyknięcia

13. Wyrzucić wstrzykiwacz (patrz *Rysunek J*).

- a. Natychmiast po użyciu umieścić wykorzystany wstrzykiwacz w zatwierdzonym pojemniku na ostre odpady medyczne.
- b. Jeżeli nie posiadamy zatwierdzonego pojemnika na ostre odpady medyczne, można użyć domowego pojemnika na odpady, który:
 - wykonany jest z wytrzymałego plastiku;
 - zamyka się szczelnie dopasowaną, odporną na przebicie pokrywką, spod której zużyte ostre przedmioty nie będą mogły się wydostać;
 - jest stabilny w pozycji pionowej;
 - nie przecieka oraz
 - posiada odpowiednie oznaczenia, ostrzegające o niebezpiecznych odpadach wewnątrz pojemnika.
- c. Gdy pojemnik na ostre odpady medyczne będzie niemal pełny, należy go usunąć zgodnie z lokalnymi wymogami.

Nie zakładać nasadki z powrotem na wstrzykiwacz.

Uwaga: trzymać wstrzykiwacz i pojemnik na ostre odpady medyczne w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.



Rysunek J

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Remsima 40 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji infliksymab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Pacjent otrzyma również kartę przypominającą dla pacjenta zawierającą ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których należy wiedzieć przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Remsima.
- Rozpoczynając nową kartę, niniejszą kartę należy zachować przez 4 miesiące od otrzymania ostatniej dawki leku Remsima.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Remsima i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Remsima
3. Jak podawany jest lek Remsima
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Remsima
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Remsima i w jakim celu się go stosuje

Remsima zawiera substancję czynną infliksymab. Infliksymab jest przeciwciałem monoklonalnym – rodzajem białka wiążącego się ze swoistym celem w organizmie o nazwie TNF (czynnik martwicy nowotworu) alfa.

Lek Remsima należy do grupy leków zwanych „TNF blokerami”. Lek Remsima jest stosowany u dorosłych w następujących chorobach zapalnych:

- Reumatoidalnym zapaleniu stawów
- Łuszczycowym zapaleniu stawów
- Zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (chorobie Bechterewa)
- Łuszczycy.

Lek Remsima jest również stosowany u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych w:

- Chorobie Leśniowskiego-Crohna
- Wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

Lek Remsima działa poprzez wiązanie się w sposób wybiórczy z TNF alfa i hamowanie jego działania. TNF alfa bierze udział w procesach zapalnych organizmu, dlatego hamując jego działanie można zmniejszyć odczyn zapalny występujący w organizmie.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów. W przypadku aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów najpierw podaje się inne leki. Jeśli działanie tych leków nie jest wystarczające, pacjentowi zostanie podany lek Remsima z innym lekiem zwanym metotreksat w celu:

- złagodzenia objawów choroby,

- spowolnienia tempa uszkodzania stawów,
- poprawy sprawności fizycznej.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapalną chorobą stawów, zwykle związaną z łuszczycą. W przypadku łuszczycowego zapalenia stawów najpierw podaje się inne leki. Jeśli działanie tych leków nie jest wystarczające, pacjentowi zostaje podany lek Remsima w celu:

- złagodzenia objawów choroby,
- spowolnienia procesu uszkodzenia stawów,
- poprawy sprawności fizycznej.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (choroba Bechterewa)

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest zapalną chorobą kręgosłupa. W przypadku zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa najpierw podaje się inne leki. Jeśli działanie tych leków nie jest wystarczające, pacjentowi zostaje podany lek Remsima w celu:

- złagodzenia objawów choroby,
- poprawy sprawności fizycznej.

Łuszczyca

Łuszczyca jest zapalną chorobą skóry. Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana do ciężkiej łuszczyca plackowata, najpierw będą stosowane inne leki lub metody lecznicze, takie jak fototerapia. Jeśli działanie tych leków lub metod leczenia nie jest wystarczające, pacjentowi zostanie lek Remsima, aby ograniczyć objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest zapalną chorobą jelit. W przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego najpierw podaje się inne leki. Jeśli działanie tych leków nie jest wystarczające, pacjentowi zostaje podany lek Remsima w celu leczenia choroby.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest zapalną chorobą jelit. W przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna najpierw podaje się inne leki. Jeśli działanie tych leków nie jest wystarczające, pacjentowi zostaje podany lek Remsima w celu:

- leczenia czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna,
- zmniejszenia liczby nieprawidłowych otworów (przetok) prowadzących z jelit do skóry, których nie udało się kontrolować innymi środkami czy zabiegami chirurgicznymi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Remsima

Kiedy nie stosować leku Remsima, jeśli

- pacjent ma uczulenie na infliksymab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- u pacjenta stwierdzono uczulenie na białka mysie,
- u pacjenta występuje gruźlica lub inne poważne zakażenie, takie jak zapalenie płuc lub sepsa (ciężkie zakażenie bakteryjne krwi),
- u pacjenta występuje niewydolność serca umiarkowana lub ciężka.
- u pacjenta występuje dziedziczna nietolerancja fruktozy, dość rzadka choroba genetyczna, w której organizm nie wytwarza enzymu rozkładającego fruktozę.

Nie należy stosować leku Remsima, jeśli pacjent uważa, że dotyczy go którekolwiek z wyżej wymienionych. Jeśli pacjent nie jest pewien, powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego przed zastosowaniem leku Remsima.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania lub w trakcie stosowania leku Remsima należy omówić to z lekarzem, jeśli:

Pacjent otrzymywał wcześniej jakikolwiek lek zawierający infliksymab

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent leczony był lekami zawierającymi infliksymab w przeszłości i ponownie rozpoczął leczenie lekiem Remsima.
- Jeśli pacjent miał przerwę dłuższą niż 16 tygodni w leczeniu infliksymabem, istnieje większe ryzyko wystąpienia reakcji uczuleniowych po ponownym rozpoczęciu leczenia.

Zakażenia

- Należy poinformować lekarza prowadzącego przed przyjęciem leku Remsima, jeśli pacjent ma zakażenie, nawet jeśli jest to zakażenie o przebiegu łagodnym.
- Należy poinformować lekarza prowadzącego przed przyjęciem leku Remsima, jeśli pacjent kiedykolwiek mieszkał lub podróżował do miejsc, w których często występują zakażenia o nazwie histoplazmoza, kokcydiomykoza lub blastomykoza (grzybica drożdżakowa). Zakażenia te są wywoływane przez szczególne rodzaje grzybów, które mogą umieszczać się w płucach lub innych częściach organizmu.
- W czasie leczenia lekiem Remsima częściej mogą występować zakażenia. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych występuje zwiększone ryzyko wystąpienia zakażenia.
- Zakażenia te mogą mieć ciężki przebieg i mogą obejmować gruźlicę, zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, bakterie lub inne organizmy w środowisku oraz posocznicę, która może stanowić zagrożenie dla życia.

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego o objawach zakażenia podczas leczenia lekiem Remsima. Objawy te obejmują gorączkę, kaszel, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, zaczerwienienie lub ocieplenie skóry, zranienia lub problemy z zębami. Lekarz może zalecić tymczasowe, tymczasowe przerwanie przyjmowania leku Remsima.

Gruźlica

- Jest bardzo ważne, żeby poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent kiedykolwiek chorował na gruźlicę lub był w bliskim kontakcie z osobą wcześniej chorą lub obecnie chorującą na gruźlicę
- Lekarz prowadzący wykona badania w kierunku gruźlicy. Obserwowano przypadki gruźlicy u pacjentów leczonych infliksymabem, również u osób, które przyjmowały już wcześniej leki przeciwgruźlicze. Lekarz prowadzący odnotuje wykonanie tych badań w karcie przypominającej dla pacjenta
- Jeśli lekarz prowadzący podejrzewa u pacjenta gruźlicę, powinien rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia lekiem Remsima.

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego jeśli wystąpią objawy gruźlicy podczas leczenia lekiem Remsima. Objawy te obejmują uporczywy kaszel, utratę masy ciała, uczucie zmęczenia, gorączkę, nocne poty.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

- Należy poinformować lekarza prowadzącego, przed przyjęciem leku Remsima, jeśli pacjent jest nosicielem lub miał w przeszłości wirusowe zapalenie wątroby typu B.
- Należy poinformować lekarza prowadzącego jeśli pacjent uważa, że istnieje u niego ryzyko zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B
- Lekarz prowadzący powinien wykonać badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B.

- Leczenie lekami hamującymi czynność układu immunologicznego (lekami blokującymi TNF), takimi jak lek Remsima, może powodować wznowę wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, która w niektórych przypadkach może zagrażać życiu pacjentów.
- Jeśli u pacjenta dojdzie do reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, lekarz może przerwać leczenie i podać dodatkowe leki, np. skuteczne leki przeciwwirusowe i leki wspomagające.

Problemy z sercem

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma jakiegokolwiek problemy z sercem, takie jak łagodna niewydolność serca.
 - Lekarz prowadzący będzie bardzo dokładnie monitorował pracę serca.
- Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli wystąpią nowe objawy lub ulegną pogorszeniu istniejące objawy niewydolności serca w trakcie leczenia lekiem Remsima. Objawy te obejmują duszność lub obrzęk stóp.

Nowotwory i chłoniak

- Należy poinformować lekarza prowadzącego przed przyjęciem leku RemSIMA jeśli pacjent ma lub kiedykolwiek miał chłoniaka (rodzaj raka krwi) lub jakiegokolwiek inne nowotwory.
- Pacjenci z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których choroba występuje od długiego czasu, mogą być bardziej narażeni na rozwój chłoniaka.
- Przyjmowanie leku Remsima u dzieci i młodzieży może zwiększać ryzyko rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu.
- U niektórych pacjentów, otrzymujących leki blokujące TNF, w tym lek infliksymab, wystąpił rzadki rodzaj nowotworu nazywany chłoniakiem T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym. W większości przypadków występował on u nastoletnich chłopców lub młodych mężczyzn i większość z nich chorowała na chorobę Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Ten rodzaj nowotworu zwykle prowadził do zgonu. U prawie wszystkich pacjentów oprócz leków blokujących TNF stosowano również leki zawierające azatioprynę lub merkaptopurynę.
- U niektórych pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano rozwój pewnego rodzaju nowotworów skóry. Należy powiadomić lekarza jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią jakichkolwiek zmiany skórnych lub narośla na skórze
- U niektórych kobiet przyjmujących infliksymab w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów występował rak szyjki macicy. W przypadku kobiet przyjmujących lek Remsima, w tym kobiet powyżej 60. roku życia, lekarz może zalecić regularne badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy.

Choroby płuc lub nałogowi palacze

- Należy poinformować lekarza prowadzącego przed przyjęciem leku Remsima, jeśli pacjent ma chorobę płuc zwaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) lub jest nałogowym palaczem.
- U pacjentów z POChP oraz nałogowych palaczy występuje zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu w trakcie leczenia lekiem Remsima.

Choroby układu nerwowego

- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Remsima należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent ma lub kiedykolwiek miał problemy, które wpływają na układ nerwowy. Zaliczane jest tu stwardnienie rozsiane, zespół Guillain-Barré, jeśli pacjent ma drgawki lub stwierdzone zapalenie nerwu wzrokowego.

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, jeśli wystąpią objawy choroby układu nerwowego w trakcie leczenia lekiem Remsima. Objawy obejmują zaburzenia widzenia, osłabienie rąk i nóg, drętwienie lub mrowienie jakiegokolwiek części ciała.

Nieprawidłowe otwory skóry (przetoki)

- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Remsima należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent ma jakiegokolwiek nieprawidłowe otwory skóry (przetoki).

Szczepienia

- Należy przedyskutować z lekarzem prowadzącym, jeśli pacjent był ostatnio szczepiony lub ma być szczepiony.
- Pacjent powinien otrzymać zalecane szczepienia zanim rozpocznie leczenie lekiem Remsima. W trakcie leczenia lekiem Remsima pacjent może otrzymać pewne szczepionki, ale nie należy mu podawać szczepionek żywych (zawierających żywe, ale osłabione czynniki zakaźne), ponieważ mogą one powodować zakażenia.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Remsima w okresie ciąży, to również u dziecka może występować większe ryzyko rozwoju zakażenia w wyniku otrzymania szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje w pierwszym roku życia. Ważne, aby poinformować lekarzy, którzy zajmują się dzieckiem oraz fachowy personel medyczny o stosowaniu leku Remsima. Dzięki temu będą oni mogli określić, kiedy dziecko powinno otrzymać jakąkolwiek szczepionkę, w tym szczepionki zawierające żywe drobnoustroje, takie jak szczepionka BCG (stosowana w celu zapobiegania gruźlicy).
- Jeśli pacjentka karmi piersią, ważne jest, aby poinformowała o tym, że stosuje lek Remsima, lekarza pediatrę oraz innych przedstawicieli fachowego personelu medycznego, którzy zajmują się dzieckiem, przed podaniem dziecku jakiegokolwiek szczepionki. Więcej informacji patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”.

Czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

- Osoby, u których niedawno przeprowadzono leczenie z użyciem czynnika zakaźnego o zastosowaniu terapeutycznym (na przykład szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej) lub planuje się takie leczenie, powinny omówić tę kwestię z lekarzem prowadzącym.

Operacje lub zabiegi stomatologiczne

- Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli planowana jest operacja lub zabieg stomatologiczny.
- Należy poinformować prowadzącego chirurga lub stomatologa, że pacjent jest leczony lekiem Remsima, pokazując kartę przypominającą dla pacjenta.

Problemy dotyczące wątroby

- U niektórych pacjentów otrzymujących lek Remsima występowały ciężkie zaburzenia dotyczące wątroby.
- Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego jeśli podczas leczenia lekiem Remsima wystąpią objawy dotyczące wątroby. Objawy te obejmują zażółcenie skóry i oczu, ciemnobrązowe zabarwienie moczu, ból lub obrzęk po prawej stronie w górnej części nadbrzusza, ból stawów, wysypkę na skórze lub gorączkę.

Zmniejszona liczba komórek krwi

- U niektórych pacjentów otrzymujących lek Remsima organizm może nie wytwarzać wystarczającej liczby komórek krwi, które pomagają zwalczać zakażenia lub pomagają w zatrzymaniu krwawienia.
- Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego jeśli podczas leczenia lekiem Remsima wystąpią objawy związane ze zmniejszoną liczbą komórek krwi. Objawy te obejmują utrzymującą się gorączkę, krwawienie lub częstsze występowanie siniaków, niewielkie czerwone lub fioletowe wykwity na skórze powstałe w wyniku krwawień podskórnych lub bladość skóry.

Zaburzenia układu immunologicznego

- U niektórych pacjentów otrzymujących lek Remsima występowały zaburzenia układu immunologicznego nazywanego toczeniem.
- Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego jeśli podczas leczenia lekiem Remsima wystąpią objawy tocznia. Objawy te obejmują ból stawów lub wysypkę na policzkach lub ramionach wrażliwą na światło słoneczne.

Dzieci i młodzież

Powyższe informacje dotyczą również dzieci i młodzieży. Ponadto:

- U niektórych dzieci i nastoletnich pacjentów otrzymujących leki blokujące TNF, takie jak infliksymab, wystąpiły nowotwory, w tym nietypowe nowotwory złośliwe, które w części przypadków prowadziły do śmierci.
- U osób przyjmujących infliksymab zakażenia wystąpiły u większej liczby dzieci niż u dorosłych.
- Dzieci powinny otrzymać zalecane szczepienia przed rozpoczęciem leczenia lekiem Remsima. W trakcie leczenia lekiem Remsima dzieci mogą otrzymać pewne szczepionki, ale nie należy im podawać szczepionek żywych.

U dzieci lek Remsima należy stosować jedynie w przypadku leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Leczenie może być stosowane u dzieci w wieku 6 lat lub starszych.

Przed przyjęciem leku należy zwrócić się do lekarza, jeśli pacjent ma wątpliwości, czy dotyczy go którekolwiek z wyżej wymienionych.

Remsima a inne leki

Pacjenci z chorobami zapalnymi przyjmują już leki stosowane w leczeniu tych chorób. Leki te mogą również powodować działania niepożądane. Lekarz prowadzący poradzi, jakie inne leki muszą być stosowane w trakcie przyjmowania leku Remsima.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, w tym także o wszystkich innych lekach stosowanych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów lub łuszczycy, a także o lekach, które wydawane są bez recepty, takich jak witaminy lub leki ziołowe.

W szczególności, należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje, którykolwiek z następujących leków:

- Leki wpływające na układ immunologiczny
- Kineret (zawierający anakinrę). Nie należy stosować jednocześnie leków Remsima i Kineret.
- Orencia (zawierający abatacept). Nie należy stosować jednocześnie leków Remsima i Orencia.

Podczas przyjmowania leku Remsima nie należy przyjmować szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Kobiety przyjmujące lek Remsima w okresie ciąży lub przyjmujące lek Remsima podczas karmienia piersią, powinny poinformować lekarza pediatrę oraz fachowy personel medyczny, który zajmuje się dzieckiem, o przyjmowaniu leku Remsima, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę.

Przed przyjęciem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeśli pacjent ma wątpliwości, czy dotyczy go którekolwiek z wyżej wymienionych.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Lek Remsima należy stosować w okresie ciąży lub podczas karmienia piersią wyłącznie, jeśli lekarz uzna to za konieczne.
- Należy unikać zajścia w ciążę jeśli pacjentka jest właśnie leczona lekiem Remsima, i przez 6 miesięcy po ostatnim leczeniu lekiem Remsima. Należy przedyskutować z lekarzem prowadzącym stosowanie w tym czasie środków antykoncepcyjnych.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Remsima w okresie ciąży, to u dziecka może występować większe ryzyko rozwoju zakażenia.
- Ważne, aby poinformować lekarzy, którzy zajmują się dzieckiem oraz fachowy personel medyczny o stosowaniu leku Remsima, zanim dziecku zostanie podana jakąkolwiek szczepionka. W przypadku przyjmowania leku Remsima w okresie ciąży podanie szczepionki BCG (stosowanej w celu zapobiegania gruźlicy) dziecku w ciągu 12 miesięcy po porodzie może prowadzić do zakażenia z ciężkimi powikłaniami, w tym zakończonego zgonem. Nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje, takich jak szczepionka BCG, dzieciom w ciągu 12 miesięcy po porodzie, chyba że lekarz, który zajmuje się dzieckiem zaleci inaczej. Więcej informacji zamieszczono w części dotyczącej szczepień.
- Jeśli pacjentka karmi piersią, ważne jest, aby poinformowała o tym, że przyjmuje lek Remsima, lekarzy, którzy zajmują się dzieckiem oraz innych przedstawicieli fachowego personelu medycznego przed podaniem dziecku jakiejkolwiek szczepionki. Podczas karmienia piersią nie należy podawać dziecku szczepionek zawierających żywe drobnoustroje, chyba że lekarz, który zajmuje się dzieckiem zaleci inaczej.
- U niemowląt urodzonych przez kobiety przyjmujące infliksymab w okresie ciąży opisywano znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek. Jeśli u dziecka występują utrzymujące się gorączki lub zakażenia, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jest mało prawdopodobne, że lek Remsima wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Jeśli po przyjęciu leku Remsima pacjent czuje się zmęczony, wystąpią zawroty głowy lub złe samopoczucie nie wolno kierować pojazdami ani obsługiwać maszyn.

Remsima zawiera sorbitol

Sorbitol jest źródłem fruktozy. Pacjenci z wrodzoną nietolerancją fruktozy (HFI), rzadkim zaburzeniem genetycznym, nie mogą stosować tego leku. U pacjentów z HFI fruktoza nie jest prawidłowo metabolizowana, co może powodować poważne działania niepożądane.

Przed podaniem leku należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta (lub dziecka) stwierdzono HFI lub jeśli dziecko nie może spożywać słodkich pokarmów lub napojów, ponieważ powoduje to nudności, wymioty lub nieprzyjemne objawy, takie jak wzdęcia, skurcze żołądka czy biegunka.

Remsima zawiera polisorbate 80

Lek zawiera 1,3 mg polisorbate 80 w każdej fiole 100 mg, co odpowiada stężeniu 0,5 mg/ml, oraz 4,4 mg polisorbate 80 w każdej fiole 350 mg, co odpowiada stężeniu 0,5 mg/ml. Polisorbate mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

Lek Remsima zawiera sól

Lek Remsima zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Jednakże przed podaniem leku Remsima pacjentowi, jest on mieszany z roztworem zawierającym sól. Jeśli pacjent kontroluje zawartość sodu w diecie, powinien skontaktować się z lekarzem.

3. Jak podawany jest lek Remsima

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zwykle stosuje się dawkę 3 mg na każdy kg masy ciała.

Łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (choroba Bechterewa), łuszczyca, wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroba Leśniowskiego-Crohna

Zwykle stosuje się dawkę 5 mg na każdy kg masy ciała.

Jak Remsima jest podawany

- Remsima będzie podawany pacjentowi przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę.
- Lekarz prowadzący lub pielęgniarka przygotuje lek do infuzji.
- Lek będzie podawany w postaci infuzji (wlew kroplowy) (przez 2 godziny) do jednej z żył pacjenta, zwykle jest to żyła na ręce. Po trzecim kolejnym podaniu leku, lekarz może zalecić podawanie dawki leku Remsima przez okres 1 godziny.
- Pacjent pozostanie pod opieką lekarza w czasie otrzymywania leku Remsima i od 1 do 2 godzin po zakończeniu infuzji.

Ile leku Remsima jest podawane

- Lekarz prowadzący określi dawkę i częstość podawania leku Remsima. Będzie to zależało od choroby pacjenta, masy ciała i jego odpowiedzi na leczenie.
- Poniżej przedstawiona tabela pokazuje częstość z jaką zazwyczaj pacjent otrzymuje lek, po pierwszej dawce.

2. dawka	2 tygodnie po 1. dawce
3. dawka	6 tygodni po 1. dawce
Kolejna dawka	Co 6 do 8 tygodni w zależności od choroby

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Dla dzieci (w wieku 6 lat lub starszych) leczonych z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zalecana dawka jest taka sama jak dla dorosłych.

Zastosowanie zbyt dużej dawki leku Remsima

Lek jest podawany przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę, dlatego też jest mało prawdopodobne, żeby pacjent otrzymał zbyt dużą dawkę. Objawy niepożądane związane z podaniem zbyt dużej dawki nie są znane.

Pominięcie zastosowania infuzji leku Remsima

Jeśli pacjent zapomni o umówionej wizycie w celu podania leku Remsima lub ją opuści, należy umówić się na wizytę tak szybko, jak to możliwe.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany przebieg. Jednakże u niektórych pacjentów działania niepożądane mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą również wystąpić po zakończeniu leczenia.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- **Objawy reakcji alergicznej** takie jak obrzęk twarzy, warg, obrzęk jamy ustnej lub gardła, który może powodować utrudnienie w połykaniu lub oddychaniu, wysypka skórna, pokrzywka, obrzęk dłoni, stóp lub kostek. Niektóre z tych reakcji mogą być ciężkie lub zagrażające życiu. Reakcje alergiczne mogą wystąpić w ciągu dwóch godzin od podania leku lub później. Inne alergiczne działania niepożądane, które mogą wystąpić do 12 dni po wstrzyknięciu leku, obejmują ból mięśni, gorączkę, ból stawu lub szczęki, ból gardła lub głowy.
- **Objawy chorób serca** takie jak dyskomfort lub ból w klatce piersiowej, ból ramienia, ból brzucha, duszność, niepokój, uczucie pustki w głowie, zawroty głowy, omdlenia, pocenie się, nudności (mdłości), wymioty, uczucie trzepotania lub kołatania w klatce piersiowej, przyspieszone lub spowolnione bicie serca i obrzęk stóp.
- **Objawy zakażenia (w tym gruźlicy)** takie jak gorączka, uczucie zmęczenia, kaszel, który może być uporczywy, duszność, objawy grypopodobne, utrata masy ciała, nocne poty, biegunka, zranienia, skupisko ropy w jelicie lub wokół odbytu (ropień), problemy z zębami lub uczucie pieczenia podczas oddawania moczu.
- **Możliwe objawy nowotworu**, w tym między innymi obrzęk węzłów chłonnych, utrata masy ciała, gorączka, nietypowe guzkowate zgrubienia skóry, zmiany wyglądu znamion (pieprzyków) lub zabarwienia skóry albo nietypowe krwawienie z pochwy.
- **Objawy chorób układu oddechowego** takie jak kaszel, trudności z oddychaniem, ucisk w klatce piersiowej.
- **Objawy ze strony układu nerwowego (w tym zaburzenia oczu)** takie jak objawy udaru (nagle drętwienie lub osłabienie mięśni twarzy, rąk lub nóg, głównie po jednej stronie ciała; nagła dezorientacja, trudności z mówieniem i rozumieniem mowy; trudności z widzeniem na jedno oko lub oczy, trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utrata równowagi lub koordynacji ruchowej, lub silny ból głowy), drgawki, mrowienie/drętwienie niektórych części ciała lub osłabienie rąk lub nóg, zaburzenia związane z widzeniem takie jak podwójne widzenie lub inne zaburzenia związane z oczami.
- **Objawy związane z wątrobą** (w tym zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B u osób, u których w przeszłości rozpoznano wirusowe zapalenie wątroby typu B) takie jak zażółcenie skóry lub oczu, zabarwienie moczu na kolor ciemnobrązowy, bóle lub obrzęk po prawej stronie w górnej części nadbrzusza, ból stawów, wysypka skórna lub gorączka.
- **Objawy związane z zaburzeniami układu immunologicznego nazywane toczeniem** takie jak ból stawów lub wysypka na policzkach lub ramionach wrażliwa na światło słoneczne (toczeń) lub kaszel, duszność, gorączka lub wysypka skórna (sarkoidoza).
- **Objawy związane ze zmniejszoną liczbą komórek krwi**, takie jak uporczywa gorączka, krwawienie lub, częstsze występowanie siniaków, niewielkie czerwone lub fioletowe wykwity na skórze powstałe w wyniku krwawień podskórnych lub błądność skóry.
- **Objawy związane z poważnymi zaburzeniami skórnymi**, takie jak czerwone tarczowate krostki lub okrągłe plamy, często z położonymi pośrodku pęcherzykami na tułowie, duże obszary łuszczącej się skóry, owrzodzenie jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i oczu lub niewielkie wypełnione ropą guzki, które mogą występować na całym ciele. Takim reakcjom skórnym może towarzyszyć gorączka.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem jeśli u pacjenta wystąpi, jakiegokolwiek z wyżej wymienionych objawów.

Podczas stosowania leku Remsima odnotowano następujące działania niepożądane:

Bardzo często: mogą występować u ponad 1 na 10 osób

- Ból brzucha, nudności
- Zakażenia wirusowe, takie jak wirus opryszczki lub grypa
- Zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie zatok
- Ból głowy
- Działania niepożądane związane z infuzją
- Ból.

Częste: mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób

- Zmiany czynności wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (widoczne w wynikach badań laboratoryjnych krwi)
- Zakażenia płuc i klatki piersiowej, takie jak zapalenie oskrzeli lub płuc
- Trudności w oddychaniu lub bolesność podczas oddychania, bóle klatki piersiowej
- Krwawienie żołądkowo-jelitowe, biegunka, zaburzenia trawienia, zgaga, zaparcie
- Wysypka jak po poparzeniu pokrzywą (pokrzywka), swędząca wysypka lub sucha skóra
- Zaburzenia równowagi lub zawroty głowy
- Gorączka, wzmożone pocenie się
- Zaburzenia krążenia, takie jak niskie lub wysokie ciśnienie tętnicze
- Siniaki, uderzenia gorąca lub krwawienie z nosa, ocieplenie, zaczerwienienie skóry (zwł. zaczerwienienie twarzy)
- Uczucie zmęczenia lub osłabienie
- Zakażenia bakteryjne, takie jak posocznica, ropień lub zakażenie skóry (zapalenie tkanki łącznej)
- Zakażenie skóry spowodowane przez grzyby
- Zaburzenia dotyczące krwi, takie jak niedokrwistość lub mała liczba białych krwinek
- Obrzęk węzłów chłonnych
- Depresja, zaburzenia dotyczące snu
- Zaburzenia dotyczące oczu, w tym zaczerwienienie i zakażenia oczu
- Przyspieszone tętno (tachykardia) lub kołatanie serca
- Ból stawów, mięśni lub pleców
- Zakażenia dróg moczowych
- Łuszczyca, zaburzenia dotyczące skóry, takie jak wypryski, łysienie
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak ból, obrzęk, zaczerwienienie lub swędzenie
- Dreszcze, gromadzenie się płynu pod skórą powodujące obrzęk
- Uczucie zdrętwienia lub mrowienia.

Niezbyt częste: mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób

- Zmniejszenie zaopatrzenia w krew, obrzęk żył
- Nagromadzenie krwi poza naczyniami krwionośnymi (krwiak) lub siniaki
- Zaburzenia skóry, takie jak tworzenie się pęcherzy, brodawki, nieprawidłowe zabarwienie skóry lub przebarwienie skóry lub obrzęk warg, lub pogrubienie skóry, lub zaczerwienienie, łuszczenie i płatkowate złuszczenie skóry
- Ciężkie reakcje alergiczne (np. anafilaksja), zaburzenia układu immunologicznego nazywane toczniem, reakcje alergiczne na obce białka
- Dłużej przebiegające gojenie się ran
- Obrzęk wątroby (zapalenie wątroby) lub pęcherzyka żółciowego, uszkodzenie wątroby
- Zaburzenia pamięci, rozdrażnienie, uczucie splątania, nerwowość
- Zaburzenia oczu w tym niewyraźne widzenie lub ograniczone pole widzenia, podpuchnięte oczy lub jęczmień
- Nowe zachorowania lub nasilenie niewydolności serca, spowolnione tętno
- Omdlenia
- Drgawki, zaburzenia dotyczące nerwów
- Perforacja jelit lub niedrożność jelit, ból żołądka lub skurcze
- Obrzęk trzustki (zapalenie trzustki)
- Zakażenia grzybicze, takie jak zakażenia drożdżakami lub grzybica paznokci

- Problemy dotyczące płuc (takie jak obrzęk)
- Zbyt duża ilość płynu w przestrzeni wokół płuc (wysięk w jamie opłucnej)
- Zwężenie dolnych dróg oddechowych utrudniające oddychanie
- Zapalenie błon otaczających płuca powodujące ostre bóle w klatce piersiowej, nasilające się w czasie oddechów (zapalenie opłucnej)
- Gruźlica
- Zakażenia nerek
- Mała liczba płytek krwi, zbyt duża liczba białych krwinek, siniaki
- Zakażenia pochwy
- Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko własnym tkankom organizmu wykrywana w badaniach krwi.
- Zmiany stężenia cholesterolu i tłuszczów we krwi.
- Przyrost masy ciała (u większości pacjentów przyrost masy ciała był niewielki).

Rzadko: mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób

- Nowotwór krwi (chłoniak)
- Niewystarczająca ilość tlenu dostarczana organizmowi przez krew, zaburzenia krążenia, takie jak zwężenie naczyń krwionośnych
- Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- Zakażenia związane z osłabieniem układu odpornościowego
- Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, jeśli u pacjenta występowało zapalenie wątroby typu B w przeszłości
- Zapalenie wątroby związane z zaburzeniami układu immunologicznego (autoimmunologiczne zapalenie wątroby)
- Problemy dotyczące wątroby powodujące zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczka)
- Nieprawidłowy obrzęk tkanek lub ich wzrost
- Ciężka reakcja alergiczna, która może prowadzić do utraty przytomności i może zagrażać życiu (wstrząs anafilaktyczny)
- Obrzęk małych naczyń krwionośnych (zapalenie naczyń)
- Zaburzenia układu odpornościowego, które mogą uszkadzać płuca, skórę i węzły chłonne (na przykład sarkoidoza)
- Skupiska komórek immunologicznych powstałe w wyniku odpowiedzi zapalnej (zmiany ziarniniakowe)
- Brak zainteresowania otoczeniem lub obojętność
- Poważne choroby skóry, takie jak martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i ostra uogólniona osutka krostkowa
- Inne zaburzenia skóry, takie jak rumień wielopostaciowy, pęcherze i łuszczenie się skóry lub czyraki (czyraczność)
- Poważne zaburzenia układu nerwowego, takie jak poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroba podobna do stwardnienia rozsianego, zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillain-Barré
- Zapalenie gałki ocznej, które może spowodować zmiany widzenia, w tym utratę wzroku
- Obecność płynu pomiędzy błonami otaczającymi serce (wysięk w worku osierdziowym)
- Poważne zaburzenia płuc (takie jak choroby śródmiąższowe płuc)
- Czerniak (rodzaj nowotworu skóry)
- Rak szyjki macicy
- Mała liczba krwinek, w tym znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek
- Niewielkie czerwone lub fioletowe wykwity na skórze powstałe w wyniku krwawień podskórnych
- Nieprawidłowe stężenie we krwi białka zwanego „czynnikiem układu dopełniacza”, które stanowi element układu immunologicznego
- Reakcje liszajowate [swędząca, czerwono-fioletowa wysypka i (lub) nitkowate białe-szare linie na błonach śluzowych].

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- Nowotwór u dzieci i dorosłych
- Rzadki złośliwy nowotwór krwi występujący w większości u nastoletnich chłopców lub młodych mężczyzn (chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy)
- Niewydolność wątroby
- Rak z komórek Merkla (rodzaj nowotworu skóry)
- Mięsak Kaposiego, rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych
- Nasilenie stanu zwanego zapaleniem skórno-mięśniowym (obserwowane jako wysypka skórna z towarzyszącym osłabieniem mięśni)
- Zawał serca
- Udar mózgu
- Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu 2 godzin po infuzji
- Zakażenie wywołane przez szczepionkę zawierającą żywe drobnoustroje w wyniku osłabienia układu odpornościowego.

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

U dzieci, które przyjmowały infliksymab z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna, stwierdzono pewne różnice w występowaniu działań niepożądanych w porównaniu z dorosłymi, którzy stosowali infliksymab w leczeniu tej samej choroby. Działania niepożądane, które występowały częściej u dzieci, obejmowały: małą liczbę czerwonych krwinek (niedokrwistość), krew w kale, zmniejszenie całkowitej liczby białych krwinek (leukopenia), zaczerwienienie lub rumieniec (uderzenia gorąca), zakażenia wirusowe, zmniejszenie liczby białych krwinek zwalczających zakażenia (neutropenia), złamania kości, zakażenia bakteryjne i reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Remsima

Lek Remsima będzie zwykle przechowywany przez personel medyczny. Informacje dotyczące przechowywania, jeśli będą potrzebne, są następujące:

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
- Lek ten można także przechowywać w oryginalnym opakowaniu poza lodówką w temperaturze poniżej 30°C jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 15 dni, ale nie przekraczający terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. W takiej sytuacji leku nie wolno ponownie umieszczać w lodówce w celu dalszego przechowywania. Nowy termin ważności, w tym dzień/miesiąc/rok, należy zapisać na opakowaniu. Lek należy wyrzucić, jeśli nie zostanie wykorzystany przed upływem nowego terminu ważności lub terminu ważności nadrukowanego na opakowaniu, w zależności co następuje wcześniej.
- Zaleca się, aby lek Remsima po przygotowaniu do infuzji, został jak najszybciej zużyty (w ciągu 3 godzin). Jednakże, jeśli roztwór został przygotowany w warunkach sterylnych, może być przechowywany w lodówce w temperaturze od 2°C - 8°C do 60 dni oraz przez dodatkowe 24 godziny w temperaturze 30°C po wyjęciu z lodówki.
- Nie stosować tego leku, jeśli występują przebarwienia lub obecne są stałe cząstki.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Remsima

- Substancją czynną leku jest infliksymab. Każda fiolka zawiera 100 mg lub 350 mg infliksymabu, a każdy mililitr roztworu zawiera 40 mg infliksymabu.
- Pozostałe składniki to kwas octowy, octan sodu trójwodny, sorbitol (E420), polisorbat 80 (E433), woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Remsima i co zawiera opakowanie

Lek Remsima dostarczany jest w szklanych fiolkach zawierających koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Remsima to przejrzysty do opalizującego roztwór, ciecz bezbarwna do jasnobrązowej.

Lek Remsima jest produkowany w postaci opakowań zawierających 1, 2, 3, 4 lub 5 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS

Contact_dk@celltrionhc.com

Tlf: +45 3535 2989

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH

Tel: + 49 30346494150

infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

contact_fi@celltrionhc.com

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.

Τηλ: +30 210 8009111 – 120

España

Kern Pharma, S.L.

Tel: + 34 93 700 25 25

France

Celltrion Healthcare France SAS

Tel: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

OKTAL PHARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Tel: +353 1 223 4026

enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Sími: +36 1 231 0493

contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.

Tel: +39 0247927040

celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: + 357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: + 36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.

Tel: + 356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.

Tel: + 31 20 888 7300

NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS

Contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH

Tel.: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA

Tel: +351 21 936 8542

contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel: + 386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: + 36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.

Puh/Tel: +358 29 170 7755

contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Orion Pharma AB

contact_se@celltrionhc.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Tel: +353 1 223 4026

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remsima powinni otrzymać kartę przypominającą dla pacjenta.

Instrukcja użycia i przygotowania – warunki przechowywania

Przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C.

Produkt leczniczy Remsima można przechowywać w temperaturze poniżej 30°C jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 15 dni, ale nieprzekraczający pierwotnego terminu ważności. Nowy termin ważności należy zapisać na opakowaniu. Po wyjęciu z lodówki, produktu leczniczego Remsima nie wolno schładzać ponownie w celu dalszego przechowywania.

Instrukcja użycia i przygotowania – rozcieńczenie i podanie

Aby ułatwić identyfikację biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie zanotować nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu.

1. Należy obliczyć dawkę i konieczną liczbę fiolek Remsima. Każda fiolka produktu leczniczego Remsima zawiera 100 mg lub 350 mg infliksymabu. Należy obliczyć wymaganą całkowitą objętość koncentratu Remsima.
2. Wymaganą objętość koncentratu Remsima należy pobrać w warunkach aseptycznych i rozcieńczyć do 250 ml roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji. Nie należy rozcieńczać koncentratu Remsima przy użyciu żadnego innego rozpuszczalnika. Rozcieńczenie można uzyskać przez pobranie z butelki lub worka zawierającego 250 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do infuzji objętości równej wymaganej objętości koncentratu Remsima. Wymaganą objętość koncentratu Remsima należy powoli dodać do butelki lub worka do infuzji o pojemności 250 ml i delikatnie wymieszać. W przypadku objętości większej niż 250 ml należy użyć większego worka infuzyjnego (np. o pojemności 500 ml, 1000 ml) albo kilku worków o pojemności 250 ml, aby mieć pewność że stężenie roztworu do infuzji nie przekroczy 4 mg/ml. Jeśli roztwór po rozcieńczeniu jest przechowywany w lodówce, przed przystąpieniem do kroku 3 (infuzji) roztwór do infuzji musi być pozostawiony w temperaturze pokojowej do osiągnięcia temperatury 25°C przez 3 godziny.
3. Roztwór do infuzji należy podawać przez okres nie krótszy niż zalecany czas infuzji (patrz punkt 3). Zestaw do infuzji należy stosować wyłącznie z jałowym, apirogennym filtrem wiążącym niskocząsteczkowe białka (wielkość porów 1,2 mikrometra lub mniej). Produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących, a zatem zaleca się rozpoczęcie podawania roztworu do infuzji jak najszybciej, w ciągu 3 godzin po rozcieńczeniu. Jeśli produkt nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem leku odpowiada osoba podająca lek. Roztwór musi być przechowywany w temperaturze od 2°C – 8°C nie dłużej niż 24 godziny, o ile rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Nie należy przechowywać nieużytej porcji roztworu do ponownego zastosowania.
4. Lek Remsima należy przed podaniem obejrzeć w celu wykrycia obecności cząstek lub przebarwienia. Roztworu nie należy używać w przypadku stwierdzenia widocznych, nieprzejrzystych cząstek, odbarwienia roztworu lub występowania ciał obcych.
5. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.