Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Remicade, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMA/H/C/VR/224494).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/remicade>

**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Remicade 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon conţine infliximab (infliximabum) 100 mg. Infliximab este un anticorp monoclonal IgG1 chimeric uman‑murinic în celulele hibride murine produs prin tehnologia ADN‑ului recombinat. După reconstituire, fiecare ml conţine 10 mg infliximab.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulberea este o peletă albă liofilizată.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Poliartrită reumatoidă

Remicade, în asociere cu metotrexatul, este indicat pentru diminuarea semnelor şi simptomelor, precum şi îmbunătăţirea stării fizice la:

* pacienţi adulţi care prezintă boala în formă activă, în cazul în care răspunsul terapeutic a fost inadecvat după administrarea medicamentelor antireumatice modificatoare ale bolii (DMARDs), inclusiv metotrexat.
* pacienţi adulţi cu boală severă, activă şi progresivă, netrataţi anterior cu metotrexat sau alte DMARDs.

La aceste grupuri de pacienţi, s-a demonstrat prin determinări radiografice o reducere a vitezei de progresie a leziunilor articulare (vezi pct. 5.1).

Boala Crohn la adulţi

Remicade este indicat pentru:

* tratamentul bolii Crohn activă moderată până la severă, la pacienţi adulţi care nu au prezentat răspuns terapeutic în ciuda efectuării unei cure terapeutice complete şi adecvate cu un corticosteroid şi/sau un imunosupresor; sau care nu tolerează sau prezintă contraindicaţii pentru astfel de terapii.
* tratamentul bolii Crohn active, fistulizate, la pacienţi adulţi care nu au prezentat răspuns terapeutic în ciuda efectuării unei cure terapeutice complete şi adecvate cu tratament convenţional (inclusiv antibiotice, drenaj şi terapie imunosupresoare).

Boala Crohn la copii şi adolescenţi

Remicade este indicat pentru tratamentul bolii Crohn active, severe, la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani, care nu au prezentat răspuns la terapia convenţională cu corticosteroid administrat în asociere cu un imunosupresor şi la terapia nutriţională primară; sau care prezintă o intoleranţă, sau le sunt contraindicate aceste terapii. Remicade a fost studiat doar în administrare concomitentă cu terapie imunosupresoare convenţională.

Colita ulcerativă

Remicade este indicat pentru tratamentul colitei ulcerative active moderate până la severă la pacienţi adulţi care au prezentat răspuns terapeutic inadecvat la terapia convenţională care include corticosteroizi şi 6‑mercaptopurină (6‑MP) sau azatioprina (AZA), sau care nu tolerează sau prezintă contraindicaţii pentru astfel de terapii.

Colita ulcerativă la copii şi adolescenţi

Remicade este indicat pentru tratamentul colitei ulcerative active severe la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani, care au prezentat răspuns inadecvat la terapia convenţională care include corticosteroizi şi 6‑MP sau AZA sau care prezintă intoleranţă sau contraindicaţii medicale pentru astfel de tratamente.

Spondilita anchilozantă

Remicade este indicat pentru tratamentul spondilitei anchilozante active, severe la pacienţi adulţi care au prezentat răspuns terapeutic inadecvat la terapia convenţională.

Artrita psoriazică

Remicade este indicat pentru tratamentul artritei psoriazice active şi progresive la pacienţi adulţi în cazul în care răspunsul terapeutic a fost inadecvat după administrarea DMARDs.

Remicade trebuie administrat:

* în asociere cu metotrexat
* sau în monoterapie la pacienţi care prezintă intoleranţă la metotrexat sau la care este contraindicată administrarea metotrexatului.

S-a demonstrat că Remicade ameliorează funcţia fizică la pacienţii cu artrită psoriazică şi reduce rata de progresie a afectării articulaţiilor periferice după cum o demonstrează examenul radiologic la pacienţii cu subtipurile articulare simetrice ale bolii (vezi pct. 5.1).

Psoriazis

Remicade este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienţi adulţi care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicaţie sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv cele cu ciclosporină, metotrexat sau PUVA (vezi pct. 5.1).

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul cu Remicade trebuie iniţiat şi supravegheat de către medici specializaţi, cu experienţă în diagnosticarea şi tratarea poliartritei reumatoide, bolilor inflamatorii intestinale, spondilitei anchilozante, artritei psoriazice sau psoriazisului. Remicade trebuie administrat intravenos. Perfuziile cu Remicade trebuie administrate de către personal medical calificat, instruit pentru a detecta orice probleme legate de perfuzii. Pacienţii trataţi cu Remicade trebuie să primească prospectul şi cardul de reamintire al pacientului.

Pe durata tratamentului cu Remicade, alte terapii concomitente, de exemplu cele cu corticosteroizi şi imunosupresoare trebuie optimizate.

**Doze**

*Adulţi (cu vârsta ≥ 18 ani)*

Poliartrita reumatoidă

Doza recomandată este de 3 mg/kg administrată în perfuzie intravenoasă, urmată de doze suplimentare de perfuzie de 3 mg/kg, la intervale de 2 şi 6 săptămâni după prima perfuzie şi apoi o dată la 8 săptămâni.

Remicade trebuie administrat concomitent cu metotrexatul.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obţinut, de obicei, în decurs de 12 săptămâni de tratament. Dacă un pacient prezintă un răspuns inadecvat sau nu mai răspunde după această perioadă, trebuie luată în considerare creşterea treptată a dozei cu aproximativ 1,5 mg/kg, până la maxim 7,5 mg/kg la fiecare 8 săptămâni. Alternativ, poate fi luată în considerare administrarea unei doze de 3 mg/kg la intervale de 4 săptămâni. Dacă se obţine un răspuns adecvat, pacienţii trebuie să continue cu aceeaşi doză, la aceleaşi intervale. Continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenţie la pacienţii care nu prezintă semne ale beneficiului terapeutic în primele 12 săptămâni de tratament sau după ajustarea dozei.

Boala Crohn activă, moderată până la severă

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată în perfuzie intravenoasă, urmată de o perfuzie suplimentară a câte 5 mg/kg la 2 săptămâni după prima perfuzie. Dacă un pacient nu prezintă răspuns terapeutic după 2 doze, nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab. Datele disponibile în prezent nu susţin continuarea tratamentului cu infliximab la pacienţii care nu răspund în 6 săptămâni după perfuzia iniţială.

La pacienţii care prezintă răspuns terapeutic, strategiile alternative pentru continuarea tratamentului sunt:

* Întreţinere: Perfuzii suplimentare cu 5 mg/kg la 6 săptămâni după doza iniţială, urmate de perfuzii la fiecare 8 săptămâni sau
* Readministrare: Perfuzie a câte 5 mg/kg dacă semnele şi simptomele de boală reapar (vezi mai jos ,,Readministrarea” şi pct. 4.4).

Deşi datele comparative lipsesc, datele limitate de la pacienţii care au răspuns iniţial la doza de 5 mg/kg, dar la care ulterior a dispărut răspunsul, indică faptul că unii pacienţi pot prezenta din nou răspuns la creşterea dozei (vezi pct. 5.1). Continuarea tratamentului trebuie să fie atent reevaluată la pacienţii care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic după ajustarea dozei.

Boala Crohn activă, fistulizată

Doza recomandată este de 5 mg/kg, sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare cu 5 mg/kg, la intervale de 2 şi 6 săptămâni după prima perfuzie. Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după administrarea acestor 3 doze, nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.

La pacienţii care prezintă răspuns terapeutic, strategiile alternative pentru continuarea tratamentului sunt:

* Întreţinere: Perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la fiecare 8 săptămâni sau
* Readministrare: Perfuzie cu 5 mg/kg dacă semnele şi simptomele de boală reapar, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la fiecare 8 săptămâni (vezi mai jos ,,Readministrarea” şi pct. 4.4).

Deşi datele comparative lipsesc, datele limitate de la pacienţii care au răspuns iniţial la doza de 5 mg/kg, dar la care ulterior a dispărut răspunsul, indică faptul că unii pacienţi pot prezenta din nou răspuns la creşterea dozei (vezi pct. 5.1). Continuarea tratamentului trebuie să fie atent reevaluată la pacienţii care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic după ajustarea dozei.

În boala Crohn, experienţa privind readministrarea, în cazul reapariţiei semnelor şi simptomelor de boală, este limitată, iar datele comparative referitoare la raportul beneficiu/risc ale strategiilor alternative de continuare a tratamentului sunt insuficiente.

Colita ulcerativă

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată în perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la intervale de 2 şi 6 săptămâni după prima perfuzie, apoi la fiecare 8 săptămâni.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obţinut, de obicei, în 14 săptămâni de tratament, adică după 3 doze. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată cu atenţie la pacienţii care nu prezintă semne ale beneficiului terapeutic în această perioadă.

Spondilita anchilozantă

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată în perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la intervale de 2 şi 6 săptămâni după prima perfuzie, apoi la fiecare 6 sau 8 săptămâni. Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic în 6 săptămâni (adică după administrarea a 2 doze), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab.

Artrita psoriazică

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată în perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la intervale de 2 şi 6 săptămâni după prima perfuzie, apoi la fiecare 8 săptămâni.

Psoriazis

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la intervale de 2 şi 6 săptămâni după prima perfuzie şi apoi la fiecare 8 săptămâni. Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab.

Readministrarea în cazul bolii Crohn şi al poliartritei reumatoide

Dacă semnele şi simptomele bolii reapar, Remicade poate fi readministrat în decurs de 16 săptămâni după ultima perfuzie. În studiile clinice, reacţiile de hipersensibilitate de tip întârziat au fost mai puţin frecvente şi au apărut după intervale libere de administrare a Remicade de mai puţin de 1 an (vezi pct. 4.4 şi 4.8). Nu s-au stabilit siguranţa şi eficacitatea readministrării Remicade după un interval liber de peste 16 săptămâni. Aceasta se referă atât la pacienţii cu boală Crohn, cât şi la pacienţii cu poliartrită reumatoidă.

Readministrarea în cazul colitei ulcerative

Nu s-au stabilit siguranţa şi eficacitatea readministrării, alta decât la fiecare 8 săptămâni (vezi pct. 4.4 şi 4.8).

Readministrarea în cazul spondilitei anchilozante

Nu s-au stabilit siguranţa şi eficacitatea readministrării, alta decât la fiecare 6 – 8 săptămâni (vezi pct. 4.4 şi 4.8).

Readministrarea în cazul artritei psoriazice

Nu s-au stabilit siguranţa şi eficacitatea readministrării, alta decât la fiecare 8 săptămâni (vezi pct. 4.4 şi 4.8).

Readministrarea în cazul psoriazisului

Experienţa limitată privind retratamentul cu o doză unică de Remicade în caz de psoriazis, după un interval de 20 săptămâni, sugerează o eficacitate scăzută şi o incidenţă crescută a reacţiilor la perfuzie, uşoare până la moderate, comparativ cu regimul iniţial de inducţie (vezi pct. 5.1).

Experienţa limitată obţinută din retratamentul pacienţilor cu un regim de administrare de re‑inducţie, ca urmare a episoadelor de acutizare a bolii, sugerează o incidenţă mai mare a reacţiilor la perfuzie, inclusiv a celor grave, comparativ cu tratamentul de întreţinere de 8 săptămâni (vezi pct. 4.8)

Readministrarea în diferite indicaţii

În cazul în care tratamentul de întreţinere este întrerupt şi este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re‑inducţie (vezi pct. 4.8). În această situaţie, tratamentul cu Remicade va fi reiniţiat sub formă de doză unică, urmată de dozele de întreţinere recomandate, descrise mai sus.

Grupe speciale de pacienți

*Vârstnici:*

Nu au fost conduse studii specifice cu Remicade la pacienţi vârstnici. În studiile clinice nu au fost observate diferenţe majore ale clearance-ului sau volumului de distribuţie, datorate vârstei. Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2). Pentru informaţii suplimentare cu privire la siguranţa utilizării Remicade la pacienţii vârstnici (vezi pct. 4.4 şi 4.8).

*Insuficienţă renală şi/sau hepatică:*

Remicade nu a fost studiat la aceste grupe de pacienţi. Nu pot fi făcute recomandări de administrare (vezi pct. 5.2).

*Copii şi adolescenţi*

Boala Crohn (vârsta între 6 şi 17 ani)

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de două perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg, la intervale de 2 şi 6 săptămâni după prima perfuzie, apoi la fiecare 8 săptămâni. Datele disponibile nu susţin continuarea administrării de infliximab la copiii şi adolescenţii care nu au răspuns la tratament în primele 10 săptămâni (vezi pct. 5.1).

Pentru a menţine beneficiile clinice, unii pacienţi pot necesita un interval mai scurt între administrări, în timp ce în cazul altor pacienţi un interval mai lung între administrări poate fi suficient. Pacienţii care au avut intervalul dintre doze mai scurt de 8 săptămâni pot prezenta un risc crescut de reacţii adverse. Continuarea tratamentului cu un interval mai scurt între administrări trebuie fie evaluată cu atenţie la pacienţii care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic suplimentar după o modificare a intervalului dintre administrări.

Siguranţa şi eficacitatea Remicade la copii cu vârsta sub 6 ani cu boală Crohn nu au fost încă studiate. Datele farmacocinetice disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele la copiii cu vârstă sub 6 ani.

Colită ulcerativă (vârsta între 6 şi 17 ani)

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă urmată de perfuzii suplimentare cu doze a câte 5 mg/kg la 2 şi 6 săptămâni după prima perfuzie, apoi la fiecare 8 săptămâni. Datele disponibile nu susţin continuarea tratamentului cu infliximab la copiii şi adolescenţii care nu au răspuns în primele 8 săptămâni de tratament (vezi pct. 5.1).

Siguranţa şi eficacitatea Remicade la copii cu vârsta sub 6 ani cu colită ulcerativă nu au fost încă studiate. Datele farmacocinetice disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele la copiii cu vârstă sub 6 ani.

Psoriazis

Siguranţa şi eficacitatea Remicade la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani pentru indicația de psoriazis nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Artrită idiopatică juvenilă, artrită psoriazică şi spondilită anchilozantă

Siguranţa şi eficacitatea Remicade la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani pentru indicații de artrită idiopatică juvenilă, artrită psoriazică şi spondilită anchilozantă nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Artrită reumatoidă juvenilă

Siguranţa şi eficacitatea Remicade la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani pentru indicația de artrită reumatoidă juvenilă nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 şi 5.2 dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

**Mod de administrare**

Remicade trebuie administrat intravenos timp de 2 ore. Toţi pacienţii cărora li s‑a administrat Remicade trebuie ţinuţi sub observaţie timp de cel puţin 1‑2 ore după perfuzie, pentru a se observa reacţiile adverse acute legate de perfuzie. Echipamentele pentru intervenţie de urgenţă, cum sunt adrenalina, antihistaminicele, corticosteroizii şi aparatura pentru intubare, trebuie să fie disponibile. Pacienţii pot fi trataţi anterior, de exemplu cu un antihistaminic, hidrocortizon şi/sau paracetamol şi viteza perfuziei poate fi încetinită pentru a scădea riscul de apariţie a unor reacţii adverse legate de perfuzie în special dacă acestea au apărut anterior (vezi pct. 4.4).

Scurtarea duratei de perfuzie la adulţi

La pacienţii atent selectaţi, care au tolerat cel puţin 3 perfuzii iniţiale cu Remicade cu durată de 2 ore (faza de inducţie) şi la care se administrează tratament de întreţinere, poate fi luată în considerare administrarea perfuziilor următoare într‑o perioadă cu durată de până la 1 oră, dar nu mai puţin. Dacă, în asociere cu scurtarea perioadei de perfuzie, apare o reacţie legată de perfuzie, se poate lua în considerare o viteză mai mică de perfuzie pentru perfuziile ulterioare dacă tratamentul trebuie continuat. Scurtarea periodei de perfuzie la doze > 6 mg/kg nu a fost studiată (vezi pct. 4.8).

Pentru instrucţiuni de preparare şi administrare, vezi pct. 6.6.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanța activă, la alte proteine murine sau la oricare dintre excipienţii enumaraţi la pct. 6.1.

Pacienţi cu tuberculoză sau alte infecţii severe cum ar fi sepsis, abcese şi infecţii cu germeni oportunişti (vezi pct. 4.4).

Pacienţi cu insuficienţă cardiacă moderată sau severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4 şi 4.8).

**4.4 Atenţionări speciale şi precauţii pentru utilizare**

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacţii legate de perfuzie şi hipersensibilitatea

Administrarea de infliximab s-a asociat cu apariţia unor reacţii adverse acute legate de perfuzie, inclusiv şoc anafilactic şi reacţii de hipersensibilitate de tip întârziat (vezi pct. 4.8).

Reacţiile adverse acute legate de perfuzie, inclusiv reacţii anafilactice, pot să apară în timpul (în decurs de câteva secunde) sau în decurs de câteva ore după administrarea perfuziei. Dacă apar reacţii adverse acute legate de perfuzie, aceasta trebuie întreruptă imediat. Echipamentul de intervenţie de urgenţă, cum ar fi adrenalina, antihistaminicele, corticosteroizii şi aparatură pentru intubare, trebuie să fie disponibile. Pentru a preveni apariţia efectelor uşoare şi tranzitorii, pacienţii pot fi pretrataţi cu antihistaminice, hidrocortizon şi/sau paracetamol.

Pot să apară anticorpi faţă de infliximab şi apariţia lor s-a asociat cu o creştere a frecvenţei reacţiilor legate de perfuzie. Un procent mic de reacţii legate de perfuzie a fost reprezentat de reacţii alergice grave. De asemenea, s-a observat şi o asociere între apariţia anticorpilor la infliximab şi scăderea duratei răspunsului terapeutic. Administrarea concomitentă de imunomodulatoare s-a asociat cu o incidenţă mai mică de apariţie a anticorpilor la infliximab şi cu reducerea frecvenţei reacţiilor legate de perfuzie. Efectul terapiei concomitente cu imunomodulatoare a fost mai evident la pacienţii trataţi episodic decât la pacienţii cărora li se administrează tratament de întreţinere. Pacienţii care întrerup tratamentul cu imunosupresoare înainte sau în timpul tratamentului cu Remicade prezintă un risc mai mare de apariţie a acestor anticorpi. Anticorpii faţă de infliximab nu pot fi detectaţi întotdeauna în probele de ser. Dacă apar reacţii grave, trebuie să se administreze tratament simptomatic, iar administrarea ulterioară a perfuziilor cu Remicade trebuie întreruptă (vezi pct. 4.8).

În studiile clinice s-au raportat reacţii de hipersensibilitate de tip întârziat. Datele disponibile sugerează un risc crescut de apariţie a hipersensibilităţii de tip întârziat odată cu creşterea intervalului liber dintre administrările Remicade. Pacienţii trebuie sfătuiţi să se adreseze imediat medicului dacă apare orice reacție adversă de tip întârziat (vezi pct. 4.8). Dacă pacienţilor li se readministrează tratament după o perioadă îndelungată de întrerupere, aceştia trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru a se observa apariţia eventualelor semne şi simptome ale hipersensibilităţii de tip întârziat.

Infecţii

Pacienţii trebuie monitorizaţi strict în ceea ce priveşte apariţia infecţiilor, inclusiv a tuberculozei înainte, în timpul şi după tratamentul cu Remicade. Deoarece eliminarea infliximabului poate să dureze până la 6 luni, monitorizarea trebuie continuată de‑a lungul acestei perioade. În plus, tratamentul cu Remicade nu trebuie continuat dacă pacientul prezintă o infecţie severă sau sepsis.

Utilizarea Remicade la pacienţii cu infecţii cronice sau cu antecedente de infecţii recurente, inclusiv cu terapia imunosupresoare concomitentă, trebuie să se facă cu precauţie. Pacienţii trebuie sfătuiţi să evite în mod adecvat expunerea la factorii de risc potenţiali pentru apariţia infecţiilor.

Factorul de necroză tumorală alfa (TNFα) este un mediator al inflamaţiei şi modulează răspunsul imunitar celular. Date experimentale arată că TNFα este esenţial pentru combaterea infecţiilor intracelulare. Experienţa clinică arată că apărarea gazdei împotriva infecţiilor este compromisă la unii pacienţi trataţi cu infliximab.

Trebuie menţionat că supresia TNFα poate masca simptome ale infecţiei cum ar fi febra. Recunoaşterea precoce a prezenţei clinice atipice a infecţiilor grave şi a prezenţei clinice tipice a infecţiilor rare şi neobişnuite, este de extremă importanţă pentru a reduce la minim întârzierile de diagnostic şi tratament.

Pacienţii care iau tratament cu blocanţi TNF sunt mai susceptibili la apariţia infecţiilor grave.

La pacienţii trataţi cu infliximab s-a raportat apariţia tuberculozei, infecţiilor bacteriene, inclusiv a sepsisului şi pneumoniei, a infecţiilor fungice invazive, virale şi altor infecţii cu germeni oportunişti. Unele dintre aceste infecţii au evoluat cu deces; cele mai frecvente infecţii oportunistice raportate, cu o rată a mortalităţii de > 5%, au inclus pneumocistoza, candidoza, listerioza si aspergiloza.

Pacienţii care dezvoltă o infecţie nouă în timpul tratamentului cu Remicade trebuie urmăriţi îndeaproape şi trebuie să urmeze o evaluare diagnostică completă. Administrarea Remicade trebuie întreruptă dacă un pacient dezvoltă o nouă infecţie gravă sau sepsis, şi trebuie iniţiat tratament antimicrobial şi antifungic corespunzător până la controlarea infecţiei.

*Tuberculoză*

La pacienţii la care s-a administrat Remicade s-a raportat apariţia de tuberculoză activă. Trebuie specificat faptul că în majoritatea cazurilor tuberculoza a fost extrapulmonară, prezentă fie cu localizare locală sau ca boală diseminată.

Înaintea începerii tratamentului cu Remicade este necesară o evaluare atentă a pacienţilor, atât pentru depistarea tuberculozei active cât şi a celei inactive (,,latente”). Această evaluare trebuie să includă o anamneză detaliată care să conţină antecedentele personale de tuberculoză sau posibilele contacte anterioare cu focare de tuberculoză şi tratamentul anterior şi/sau curent cu imunosupresoare. Efectuarea testelor de screening adecvate (de exemplu testul cutanat la tuberculină, radiografia toracică și/sau testul de eliberare de interferon gamma), este necesară la toţi pacienţii (pot să existe recomandări locale referitoare la acestea). Se recomandă ca rezultatele acestor teste să fie consemnate în cardul de reamintire al pacientului. Medicii care prescriu sunt atenţionaţi că la pacienţii cu boli severe sau la cei imunodeprimaţi pot să apară rezultate fals negative ale testului la tuberculină.

Dacă s-a diagnosticat tuberculoză activă, tratamentul cu Remicade nu trebuie început (vezi pct. 4.3).

Dacă se suspectează tuberculoză latentă, trebuie consultat un medic cu experienţă în tratarea tuberculozei. În toate situaţiile descrise mai jos, trebuie evaluat cu foarte mare atenţie raportul beneficiu/risc al tratamentului cu Remicade.

Dacă s-a diagnosticat tuberculoză inactivă (,,latentă”), trebuie început tratamentul tuberculozei latente cu terapie antituberculoasă înaintea începerii tratamentului cu Remicade şi în concordanţă cu recomandările locale.

La pacienţii care au mai mulţi factori de risc sau factori de risc semnificativi pentru tuberculoză şi au un test negativ pentru tuberculoză latentă, trebuie avută în vedere terapia antituberculoasă înainte de începerea tratamentului cu Remicade.

Utilizarea terapiei antituberculoase trebuie de asemenea avută în vedere înainte de începerea tratamentului cu Remicade la pacienţii cu antecedente de tuberculoză activă sau latentă la care nu poate fi confirmat faptul că au urmat un regim terapeutic adecvat.

Au fost raportate unele cazuri de tuberculoză activă la pacienții tratați cu Remicade în timpul și după tratamentul tuberculozei latente.

Toţi pacienţii trebuie informaţi să solicite asistenţă medicală dacă apar semne/simptome sugestive pentru tuberculoză (de exemplu, tuse persistentă, scădere/pierdere în greutate, subfebrilitate), în timpul şi după tratamentul cu Remicade.

*Infecţii fungice invazive*

La pacienţii trataţi cu Remicade, dacă aceştia dezvoltă o afecţiune sistemică gravă trebuie să fie suspectată o infecţie fungică invazivă cum ar fi aspergiloza, candidoza, pneumocistoza, histoplasmoza, coccidiodomicoza sau blastomicoza, şi într‑un stadiu incipient, când aceşti pacienţi sunt investigaţi, trebuie consultat un medic cu experienţă în diagnosticarea şi tratarea infecţiilor fungice invazive. Infecţiile fungice invazive se manifestă mai degrabă ca afecţiune diseminată decât ca afecţiune localizată, şi analizele pentru antigeni şi anticorpi pot fi negative la unii pacienţi cu infecţie activă. Trebuie luat în considerare un tratament antifungic empiric adecvat în timp ce se realizează investigaţiile diagnostice luând în calcul atât riscul infecţiei fungice severe cât şi riscurile tratamentului antifungic.

Pentru pacienţii care au locuit în sau au călătorit în zone în care infecţiile fungice invazive cum ar fi histoplasmoză, coccidioidomicoză, sau blastomicoza sunt endemice, beneficiile şi riscurile tratamentului cu Remicade trebuie analizate cu atenţie înaintea iniţierii tratamentului cu Remicade.

*Boală Crohn fistulizată*

Pacienţii cu boală Crohn fistulizată, cu fistule acute supurative, nu trebuie să înceapă tratamentul cu Remicade până când nu sunt excluse sursele posibile de infecţii, în special abcesele (vezi pct. 4.3).

Reactivarea Hepatitei B (VHB)

Reactivarea hepatitei B a apărut în cazul pacienţilor care primeau tratament cu un antagonist TNF, inclusiv infliximab şi care erau purtători cronici ai acestui virus. Unele cazuri au fost letale.

Înainte de iniţierea tratamentului cu Remicade, pacienţii trebuie testaţi pentru prezenţa infecţiei cu virusul hepatitic B (VHB). În cazul pacienţilor detectaţi pozitiv pentru infecţia cu VHB, se recomandă consultarea cu un medic cu experienţă în tratamentul hepatitei de tip B. Purtătorii de VHB care necesită tratament cu Remicade trebuie urmăriţi atent pentru orice semne şi simptome ale unei infecţii active cu VHB, pe toată durata tratamentului, cât şi mai multe luni după încheierea acestuia. Nu există date adecvate disponibile în ce priveşte tratamentul pacienţilor care sunt purtători de VHB şi care primesc terapie antivirală în asociere cu terapie cu antagonişti TNF, pentru a împiedica reactivarea VHB. În cazul pacienţilor la care apare reactivarea VHB, tratamentul cu Remicade trebuie întrerupt şi trebuie iniţiată o terapie antivirală eficace, cu un tratament suportiv adecvat.

Evenimente hepatobiliare

Conform experienţei acumulate după punerea pe piaţă a Remicade s-au observat cazuri de icter şi hepatită non‑infecţioasă, unele cu caracter de hepatită autoimună. Au apărut cazuri izolate de insuficienţă hepatică care au condus la transplant hepatic sau deces. Pacienţii cu simptome sau semne de disfuncţie hepatică trebuie evaluaţi pentru evidenţierea lezării hepatice. Dacă apare icterul şi/sau creşteri ale ALT ≥ 5 ori peste limita superioară a valorilor normalului, trebuie întreruptă administrarea Remicade şi trebuie efectuată o investigaţie amănunţită a acestor anomalii.

Administrarea concomitentă de inhibitor al TNF‑alfa şi anakinra

În studiile clinice în care s-a administrat concomitent anakinra şi alt medicament blocant al TNFα, etanercept, s-au observat infecţii grave şi neutropenie, fără a se observa un beneficiu clinic suplimentar comparativ cu administrarea de etanercept în monoterapie. Datorită naturii reacțiilor adverse observate în cazul tratamentului asociat cu etanercept şi anakinra, este posibil să apară efecte toxice similare în urma asocierii anakinra şi a altor medicamente blocante ale TNFα. De aceea, nu se recomandă asocierea dintre Remicade şi anakinra.

Administrarea concomitentă a inhibitorilor de TNF‑alfa şi abatacept

În cadrul studiilor clinice, administrarea concomitentă a antagonistilor TNF‑alfa şi abatacept a fost asociată cu o creştere a riscului de infecţii, inclusiv infecţii severe, comparativ cu antagoniştii TNF în monoterapie, fără creşterea beneficiului clinic. Nu este recomandată asocierea Remicade şi abatacept.

Administrarea concomitentă cu alte terapii biologice

Nu există informaţii suficiente cu privire la utilizarea concomitentă a infliximab cu alte terapii biologice utilizate pentru a trata aceleaşi afecţiuni precum infliximab. Utilizarea concomitentă de infliximab cu aceste medicamente biologice nu este recomandată datorită posibilităţii unui risc crescut de infecţie, precum şi alte interacţiuni farmacologice potenţiale.

Trecerea de la o terapie biologică DMARD la alta

Se recomandă prudenţă, iar pacienţii trebuie să fie monitorizaţi în continuare în cazul trecerii de la o terapie biologică la alta, deoarece suprapunerea activităţii biologice poate creşte şi mai mult riscul de reacții adverse, inclusiv infecţie.

Vaccinări

Dacă este posibil, este recomandat ca pacienţii să fie aduşi la zi cu toate vaccinările în concordanță cu ghidurile actuale privind vaccinarea, înainte de începerea tratamentului cu Remicade. Pacienții tratați cu infliximab pot primi vaccinările curente, cu excepția vaccinurilor cu virus viu (vezi pct. 4.5 și 4.6).

Într-un subgrup de 90 pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă din studiul ASPIRE, o proporție similară a pacienților din fiecare grup de tratament (metotrexat plus: placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] sau 6 mg/kg Remicade [n = 46]) a determinat o creștere efectivă de două ori a titrurilor unui vaccin pneumococic polivalent, indicând faptul că Remicade nu a interferat cu răspunsurile imune umorale independente de celule T. Cu toate acestea, studiile din literatura publicată în diverse indicații (de exemplu, poliartrita reumatoidă, psoriazis, boala Crohn) sugerează că vaccinurile inactive efectuate în timpul tratamentului cu terapii anti-TNF, inclusiv Remicade, pot determina un răspuns imun mai scăzut decât la pacienții care nu primesc tratament anti-TNF.

Vaccinuri cu germeni vii/agenți infecțioși terapeutici

La pacienţii care primesc tratament anti‑TNF sunt disponibile date limitate privind răspunsul imunologic la vaccinarea cu vaccinuri cu germeni vii sau referitoare la transmiterea secundară a infecţiilor după administrarea vaccinurilor cu germeni vii. Utilizarea de vaccinuri cu germeni vii poate duce la infecții clinice, inclusiv infecții diseminate. Administrarea concomitentă de vaccinuri cu germeni vii împreună cu Remicade nu este recomandată.

Expunerea sugarului *in utero*

La sugarii expuși *in utero* la infliximab, a fost raportat decesul din cauza infecției diseminate cu bacilul Calmette‑Guérin (BCG) în urma administrării vaccinului BCG după naștere. Se recomandă o perioadă de așteptare de douăsprezece luni după naștere înaintea administrării vaccinurilor cu germeni vii la sugarii expuși *in utero* la infliximab. Dacă nivelurile serice de infliximab la sugar sunt nedetectabile sau administrarea infliximab a fost limitată la primul trimestru de sarcină, administrarea unui vaccin cu germeni vii poate fi luată în considerare la un moment anterior, dacă beneficiul clinic pentru fiecare sugar în parte este evident (vezi pct. 4.6).

Expunerea sugarului prin intermediul laptelui matern

Nu este recomandată administrarea unui vaccin cu germeni vii la un sugar alăptat, în timp ce mamei i se administrează infliximab, cu excepția cazului în care nivelurile serice de infliximab sunt nedetectabile la sugar (vezi pct. 4.6).

Agenți infecțioși terapeutici

Utilizarea altor agenți infecțioși terapeutici cum ar fi bacteriile vii atenuate (de exemplu instilații BCG în vezica urinară pentru tratamentul cancerului) ar putea duce la infecții clinice, inclusiv infecții diseminate. Nu se recomandă administrarea concomitentă de agenți infecțioși terapeutici împreună cu Remicade.

Procese autoimune

Deficienţa relativă a TNFα determinată de terapia cu anti‑TNF poate avea drept consecinţă iniţierea unui proces autoimun. Dacă un pacient prezintă simptome sugestive de sindrom lupoid după tratamentul cu Remicade şi prezintă anticorpi anti‑ADN dublu catenar, nu trebuie administrat în continuare tratament cu Remicade (vezi pct. 4.8).

Evenimente neurologice

Administrarea de agenţi blocanţi ai TNF, inclusiv infliximab, s-a asociat cu cazuri de debut sau agravare a simptomelor clinice şi/sau parametrilor radiologici ai tulburărilor de demielinizare ale sistemului nervos central, incluzând scleroză multiplă şi afecţiuni caracterizate prin demielinizare periferice, inclusiv sindromul Guillain‑Barré. La pacienţii cu afecţiuni caracterizate prin demielinizare preexistente sau care au debutat recent, înainte de a începe tratamentul cu anti‑TNF, trebuie luate în considerare cu multă atenţie beneficiile şi riscurile asociate tratamentului cu Remicade. Dacă apar aceste tulburări, trebuie luat în considerare întreruperea tratamentului cu Remicade.

Afecţiuni maligne şi tulburări limfoproliferative

În fazele controlate ale studiilor clinice cu medicamente blocante ale TNFα, s-au observat mai multe cazuri de afecţiuni maligne, inclusiv limfom, la pacienţii care utilizau un blocant TNF comparativ cu pacienţii din grupul de control. Pe parcursul studiilor clinice cu Remicade efectuate pentru toate indicaţiile aprobate, incidenţa limfomului la pacienţii trataţi cu Remicade a fost mai mare decât cea preconizată în cadrul populaţiei generale, dar apariţia acestuia a fost rară. În perioada de după punerea pe piaţă au fost raportate cazuri de leucemie la pacienţi trataţi cu antagonişti ai TNF. Există un risc de fond crescut de apariţie a limfomului şi leucemiei la pacienţii cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie veche, intens activă, ceea ce complică estimarea riscului.

Într-un studiu clinic de cercetare care a evaluat utilizarea Remicade la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) moderată până la severă, s-au raportat mai multe cazuri de afecţiuni maligne la pacienţii trataţi cu Remicade comparativ cu pacienţii din grupul de control. Toţi pacienţii au fumat mult. Decizia de tratare a pacienţilor cu risc crescut de apariţie a afecţiunilor maligne datorită fumatului în exces, trebuie luată cu precauţie.

Pe baza datelor disponibile până în prezent, nu poate fi exclus riscul de apariţie a limfoamelor sau a altor afecţiuni maligne la pacienţii trataţi cu blocanţi TNFα (vezi pct. 4.8). Decizia de tratare cu blocante ale TNF a pacienţilor cu antecedente de afecţiuni maligne sau de continuare a tratamentului la pacienţii care au prezentat afecţiuni maligne, trebuie luată cu precauţie.

De asemenea, se recomandă prudenţă la pacienţii cu psoriazis care au urmat tratament imunosupresor intensiv în antecedente sau tratament PUVA prelungit.

Afecţiuni maligne, unele letale, au fost raportate la copii, adolescenţi şi adulţi tineri (în vârstă de până la 22 de ani) trataţi cu agenţi blocanţi ai TNF (iniţierea tratamentului la o vârstă ≤ de 18 ani), inclusiv în perioada de după punerea pe piaţă a Remicade. Aproximativ jumătate din aceste cazuri au fost limfoame. Alte cazuri au fost reprezentate de diverse afecţiuni maligne, inclusiv unele rare asociate de regulă cu imunosupresia. Riscul apariţiei afecţiunilor maligne la pacienţii trataţi cu agenţi blocanţi ai TNF nu poate fi exclus.

După punerea pe piaţă s-au raportat cazuri de limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT) la pacienţi care au primit agenţi blocanţi ai TNF, inclusiv infliximab. Acest tip rar de limfom cu celule T are o evoluţie foarte agresivă şi conduce, de obicei, la deces. Aproape tuturor pacienţilor li s-a administrat tratament cu AZA sau 6‑MP concomitent cu sau imediat înainte de tratamentul cu antagoniști TNF. Majoritatea cazurilor care au implicat Remicade au apărut la pacienţi cu boală Crohn sau colită ulcerativă şi cele mai multe au fost raportate la adolescenţi şi adulţi tineri, bărbaţi. Riscul potenţial al asocierii de AZA sau 6‑MP şi Remicade trebuie evaluat cu atenţie. Riscul de apariţie a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienţii aflaţi în tratament cu Remicade nu poate fi exclus (vezi pct. 4.8).

Melanomul si carcinomul cu celule Merkel au fost raportate la pacienţii trataţi cu blocante de TNF, inclusiv Remicade (vezi pct. 4.8). Examinarea periodică a tegumentelor este recomandată în special la pacienţii cu factori de risc pentru neoplazii cutanate.

Într‑un studiu populațional de cohortă, retrospectiv care a utilizat date din registrele naționale de sănătate ale Suediei a fost descoperită o creștere a incidenței cancerului cervical la femeile cu poliartrită reumatoidă tratate cu infliximab, comparativ cu pacientele netratate cu medicamente biologice sau cu populația generală, inclusiv cele cu vârsta de peste 60 ani. Screening-ul periodic trebuie să continue la femeile tratate cu Remicade, inclusiv la cele cu vârsta peste 60 ani.

Toţi pacienţii cu colită ulcerativă cu risc crescut de displazie sau carcinom de colon (de exemplu pacienţi cu colită ulcerativă de durată sau colangită sclerozantă primară) sau care au antecedente de displazie sau carcinom de colon, trebuie investigaţi pentru evidenţierea eventualei displazii, la intervale regulate înainte de tratament sau pe durata bolii. Această evaluare trebuie să includă colonoscopie şi biopsie, în funcţie de recomandările locale. Datele existente nu indică faptul că tratamentul cu infliximab influenţează riscul de apariţie a displaziei sau cancerului de colon.

Deoarece nu s-a stabilit posibilitatea de existenţă a unui risc crescut de apariţie a cancerului la pacienţii cu displazie nou diagnosticată trataţi cu Remicade, trebuie evaluate cu atenţie riscurile şi beneficiile tratamentului continuu pentru fiecare pacient în parte de către medic.

Insuficienţă cardiacă

Remicade trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară (clasa I/II NYHA). Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie, iar tratamentul cu Remicade nu trebuie continuat la pacienţii care prezintă simptome noi sau agravarea insuficienţei cardiace (vezi pct. 4.3 şi 4.8).

Reacţii hematologice

La pacienţii ce primeau blocanţi de TNF, inclusiv Remicade, au fost rapoarte pentru pancitopenie, leucopenie, neutropenie şi trombocitopenie. Toţi pacienţii trebuie sfătuiţi să beneficieze de supraveghere medicală atentă dacă prezintă semne şi simptome sugestive pentru discrazie sanguină (de exemplu febră persistentă, echimoze, sângerări, paloare). La pacienţii cu tulburări hematologice semnificative, confirmate, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Remicade.

Alte precauţii

Trebuie avut în vedere timpul de înjumătăţire lung al infliximabului dacă se planifică efectuarea unei intervenţii chirurgicale. Dacă această intervenţie este necesară la un pacient aflat în tratament cu Remicade, acesta trebuie monitorizat cu atenţie în ceea ce priveşte apariţia complicațiilor infecţioase și neinfecțioase şi trebuie luate măsurile adecvate (vezi pct. 4.8).

Lipsa de răspuns terapeutic în cazul bolii Crohn poate indica prezenţa stricturilor fibroase fixe care pot necesita tratament chirurgical. Nu există dovezi care să sugereze că infliximabul agravează sau determină apariţia stricturilor fibroase.

Grupe speciale de pacienţi

*Vârstnici*

În cazul pacienţilor trataţi cu Remicade, incidenţa infecţiilor grave a fost mai mare la pacienţii cu vârsta egală sau mai mare de 65 de ani faţă de cei cu vârsta sub 65 de ani. Câţiva dintre aceşti pacienţi au decedat. Când se tratează pacienţi vârstnici, trebuie acordată o atenţie specială riscului pentru infecţie (vezi pct. 4.8).

**Copii şi adolescenţi**

Infecţii

În studiile clinice, infecţiile au fost raportate într‑o proporţie mai mare la copii şi adolescenţi comparativ cu pacienţii adulţi (vezi pct. 4.8).

Vaccinări

Este recomandat, dacă este posibil, la copii şi adolescenţi să se administreze toate vaccinurile folosite în schema locală de vaccinare, înainte de începerea tratamentului cu Remicade. Pacienții copii și adolescenți tratați cu infliximab pot primi vaccinările curente, cu excepția vaccinurilor cu virus viu (vezi pct. 4.5 și 4.6)

Afecţiuni maligne şi tulburări limfoproliferative

Afecţiuni maligne, unele letale, au fost raportate la copii, adolescenţi şi adulţi tineri (cu vârstă de până la 22 de ani) trataţi cu agenţi blocanţi ai TNF (iniţierea tratamentului la o vârstă ≤ de 18 ani), incluzând Remicade în perioada de după punerea pe piaţă. Aproximativ jumătate din cazuri au fost limfoame. Alte cazuri au fost reprezentate de o varietate de afecţiuni maligne diferite, inclusiv unele afecţiuni maligne rare asociate de obicei cu imunosupresia. Riscul apariţiei afecţiunilor maligne la copii şi adolescenţi trataţi cu agenţi blocanţi ai TNF nu poate fi exclus.

După punerea pe piaţă s-au raportat cazuri de limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT) la pacienţi trataţi cu agenţi blocanţi ai TNF, incluzând infliximab. Acest tip rar de limfom cu celule T are o evoluţie foarte agresivă şi conduce, de obicei, la deces. Aproape tuturor pacienților li s-a administrat tratament cu AZA sau 6‑MP concomitent cu sau imediat înainte de tratamentul cu antagoniști TNF. Majoritatea cazurilor care au implicat Remicade au apărut la pacienţi cu boală Crohn sau colită ulcerativă şi cele mai multe au fost raportate la adolescenţi sau adulţi tineri, bărbaţi. Riscul potenţial al asocierii de AZA sau 6‑MP şi Remicade trebuie evaluat cu atenţie. Riscul de apariţie a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienţii trataţi cu Remicade nu poate fi exclus (vezi pct. 4.8).

Conținut de sodiu

Remicade conţine mai puţin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe doză, adică practic „nu conţine sodiu”. Cu toate acestea, Remicade este diluat în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii ce urmează o dietă cu restricţie de sodiu (vezi pct. 6.6).

Conținut de polisorbat 80

Remicade conține polisorbat 80 (E433) 0,50 mg per doză, echivalent cu 0,05 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Nu s‑au efectuat studii de interacţiune.

La pacienţii cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică şi boală Crohn, există indicii conform cărora utilizarea concomitentă a metotrexatului şi a altor imunomodulatoare determină diminuarea formării de anticorpi faţă de infliximab şi creşterea concentraţiilor plasmatice de infliximab. Cu toate acestea, rezultatele sunt incerte datorită deficienţelor metodelor utilizate pentru analizele serice ale infliximabului şi ale anticorpilor faţă de infliximab.

Corticosteroizii nu par să afecteze farmacocinetica infliximabului într-o măsură relevantă din punct de vedere clinic.

Nu se recomandă administrarea concomitentă a Remicade şi alte terapii biologice utilizate pentru a trata aceleaşi afecţiuni precum Remicade, cum ar fi anakinra şi abatacept (vezi pct. 4.).

Se recomandă ca vaccinurile cu germeni vii să nu se administreze concomitent cu Remicade. De asemenea, se recomandă ca vaccinurile cu germeni vii să nu fie administrate la sugari după expunerea *in utero* la infliximab, pentru 12 luni după naștere. Dacă nivelurile serice de infliximab la sugar sunt nedetectabile sau administrarea infliximab a fost limitată la primul trimestru de sarcină, administrarea unui vaccin cu germeni vii poate fi luată în considerare la un moment anterior, dacă beneficiul clinic pentru fiecare sugar în parte este evident (vezi pct. 4.4).

Nu este recomandată administrarea unui vaccin cu germeni vii la un sugar alăptat, în timp ce mamei i se administrează infliximab, cu excepția cazului în care nivelurile serice de infliximab sunt nedetectabile la sugar (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Nu se recomandă administrarea concomitentă de agenți infecțioși terapeutici împreună cu Remicade (vezi pct. 4.4).

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să ia în considerare folosire unei metode contraceptive adecvate pentru a preveni apariţia sarcinii şi să continue folosirea acesteia pentru cel puţin 6 luni după ultimul tratament cu Remicade.

Sarcina

Numărul moderat de cazuri de sarcină cu expunere la infliximab, incluzând aproximativ 1100 cu expunere pe parcursul primului trimestru de sarcină, care au dus la nașteri vii, a căror evoluţie a fost cunoscută, a fost obţinut prospectiv și nu a indicat o creștere a ratei malformațiilor la nou-născut.

În baza unui studiu observațional desfășurat în Europa de nord, a fost observat un risc crescut (RP, IÎ 95%; valoarea p) pentru cezariană (1,50, 1,14‑1,96; p = 0,0032), naștere prematură (1,48, 1,05‑2,09; p = 0,024), dimensiuni reduse comparativ cu vârsta gestaţională (2,79, 1,54‑5,04; p = 0,0007) și greutate scăzută la naștere (2,03, 1,41‑2,94; p = 0,0002) la femeile expuse la infliximab în timpul sarcinii (cu sau fără imunomodulatori/corticosteroizi, 270 sarcini), comparativ cu femeile expuse la imunomodulatori și/sau doar corticosteroizi (6460 sarcini). Contribuția potențială a expunerii la infliximab și/sau severitatea bolii subiacente în aceste rezultate rămâne neclară.

Datorită inhibiţiei TNFα, administrarea de infliximab în timpul sarcinii ar putea afecta răspunsurile imune normale la nou-născut. Într-un studiu de toxicitate asupra dezvoltării, efectuat la şoareci prin utilizarea unui anticorp analog care inhibă selectiv activitatea funcţională a TNFα la animal, nu s-au obţinut date privind toxicitatea maternă, embriotoxicitatea sau teratogenitatea infliximabului (vezi pct. 5.3).

Experienţa clinică disponibilă este limitată. Infliximab trebuie utilizat în timpul sarcinii doar dacă este absolut necesar.

Infliximab traversează placenta, fiind detectat în serul sugarilor până la 12 luni după naștere. În urma expunerii *in utero* la infliximab, sugarii pot avea un risc crescut pentru infecţii, inclusiv infecție diseminată gravă care poate avea evoluție letală. Administrarea vaccinurilor cu germeni vii (de exemplu, vaccinul BCG) la sugarii expuși la infliximab *in utero* nu este recomandată timp de 12 luni după naștere (vezi pct. 4.4 şi 4.5). Dacă nivelurile serice de infliximab la sugar sunt nedetectabile sau administrarea infliximab a fost limitată la primul trimestru de sarcină, administrarea unui vaccin cu germeni vii poate fi luată în considerare la un moment anterior, dacă beneficiul clinic pentru fiecare sugar în parte este evident. De asemenea, au fost raportate cazuri de agranulocitoză (vezi pct. 4.8).

Alăptarea

Datele limitate din literatura publicată indică faptul că niveluri scăzute de infliximab au fost detectate în laptele matern în concentrații de până la 5% din nivelul seric matern. De asemenea, infliximab a fost detectat în serul sugarului după expunerea la infliximab prin intermediul laptelui matern. În timp ce expunerea sistemică a unui sugar alăptat este de așteptat să fie scăzută deoarece infliximab este în mare parte degradat în tractul gastro-intestinal, nu este recomandată administrarea vaccinurilor cu germeni vii la un sugar alăptat atunci când mamei i se administrează infliximab, cu excepția cazului în care nivelurile serice de infliximab sunt nedetectabile la sugar. Infliximab poate fi luat în considerare pentru utilizare în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date preclinice suficiente care să permită formularea unor concluzii privind efectele infliximabului asupra fertilităţii şi a funcţiei generale de reproducere (vezi pct. 5.3)

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Remicade poate avea o influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce maşini şi de a folosi utilaje. După administrarea Remicade poate să apară ameţeală (vezi pct. 4.8).

**4.8 Reacţii adverse**

**Rezumatul profilului de siguranţă**

În studiile clinice, infecţiile căilor respiratorii superioare au fost raportate ca cele mai frecvente reacţii adverse la medicament (RAM), apărând la 25,3% dintre pacienţii trataţi cu infliximab comparativ cu 16,5% dintre pacienţii de control. Cele mai grave RAM asociate cu administrarea de agenţi blocanţi ai TNF care au fost raportate pentru Remicade includ reactivarea HVB, ICC (insuficienţă cardiacă congestivă), infecţii grave (incluzând sepsis, infecţii oportuniste şi TBC), boala serului (reacţie de hipersensibilitate întârziată), reacţii hematologice, lupus eritematos sistemic/sindrom asemănător lupusului, afecţiuni caracterizate prin demielinizare, reacţii hepatobiliare, limfom, LHSCT, leucemie, carcinom cu celule Merkel, melanom, boli maligne la copii și adolescenți, sarcoidoză/reacție asemănătoare sarcoidozei, abces intestinal sau perianal (în boala Crohn), şi reacţii grave la perfuzie (vezi pct. 4.4).

**Rezumatul sub formă de tabel al reacţiilor adverse**

In tabelul 1 sunt enumerate RAM pe baza experienţei din studiile clinice, cât şi reacţiile adverse, unele cu rezultate letale, raportate ca urmare a experienţei după punerea pe piaţă. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse sunt prezentate în funcţie de frecvenţa de apariţie, utilizând următoarea clasificare: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10 000 şi < 1/1000), foarte rare (< 1/10 000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabel 1**  **Reacţii adverse în studiile clinice şi din raportările de după punerea pe piaţă** | |
| Infecţii şi infestări |  |
| Foarte frecvente: | Infecţii virale (de exemplu gripă, infecţie cu virus herpetic). |
| Frecvente: | Infecţie bacteriană (de exemplu sepsis, celulită, abces). |
| Mai puţin frecvente: | Tuberculoză, infecţie fungică (de exemplu candidoză, onicomicoză). |
| Rare: | Meningită, infecţii cu germeni oportunişti (cum ar fi infecţii fungice invazive, [pneumocistoză, histoplasmoză, aspergiloză, coccidioidomicoză, criptococoză, blastomicoză], infecţii bacteriene [cu micobacterii atipice, listerioza, salmoneloza] şi infecţii virale [cu citomegalovirus], infecţii parazitare, reactivarea hepatitei B. |
| Cu frecvență necunoscută | Suprainfecție la vaccinare (după expunerea *in utero* la infliximab)\* |
| Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi) |  |
| Rare: | Limfom, limfom non‑Hodgkin, boală Hodgkin, leucemie, melanom, cancer cervical. |
| Cu frecvenţă necunoscută: | Limfom hepatosplenic cu celule T (în special la pacienţi adolescenţi şi bărbați tineri cu boală Crohn sau colită ulcerativă), carcinom cu celule Merkel, Sarcom Kaposi. |
| Tulburări hematologice şi limfatice | |
| Frecvente: | Neutropenie, leucopenie, anemie, limfadenopatie. |
| Mai puţin frecvente: | Trombocitopenie, limfopenie, limfocitoză. |
| Rare: | Agranulocitoză (inclusiv la copiii expuși *in utero* la infliximab), purpură trombocitopenică trombotică, pancitopenie, anemie hemolitică, purpură trombocitopenică idiopatică. |
| Tulburări ale sistemului imunitar |  |
| Frecvente: | Simptome alergice respiratorii. |
| Mai puţin frecvente: | Reacţii anafilactice, sindrom de tip lupus, boala serului sau reacţii asemănătoare bolii serului. |
| Rare: | Şoc anafilactic, vasculită, reacţie de tip sarcoidoză. |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie |  |
| Mai puţin frecvente: | Dislipidemie. |
| Tulburări psihice |  |
| Frecvente: | Depresie, insomnie. |
| Mai puţin frecvente: | Amnezie, agitaţie, confuzie, somnolenţă, nervozitate. |
| Rare: | Apatie. |
| Tulburări ale sistemului nervos |  |
| Foarte frecvente: | Cefalee. |
| Frecvente: | Vertij, ameţeli, hipoestezie, parestezie. |
| Mai puţin frecvente: | Convulsii, neuropatie. |
| Rare: | Mielită transversă, afecţiuni caracterizate prin demielinizare ale sistemului nervos central (afecţiune asemănătoare sclerozei multiple şi nevrită optică), afecţiuni caracterizate prin demielinizare periferice (cum este Sindromul Guillain‑Barré, polineuropatie cronică inflamatorie de demielinizare şi neuropatie motorie multifocală). |
| Cu frecvenţă necunoscută: | Accidente vasculare cerebrale în asociere temporală strânsă cu administrarea în perfuzie |
| Tulburări oculare |  |
| Frecvente: | Conjunctivită. |
| Mai puţin frecvente: | Keratită, edem periorbital, orjelet. |
| Rare: | Endoftalmită. |
| Cu frecvenţă necunoscută: | Pierderea temporară a vederii în timpul perfuziei sau în timpul a 2 ore de la perfuzie. |
| Tulburări cardiace |  |
| Frecvente: | Tahicardie, palpitaţii. |
| Mai puţin frecvente: | Insuficienţă cardiacă (debut sau agravare), aritmie, sincopă, bradicardie. |
| Rare: | Cianoză, revărsat lichidian pericardic. |
| Cu frecvenţă necunoscută: | Ischemie miocardică/infarct miocardic. |
| Tulburări vasculare |  |
| Frecvente: | Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, echimoze, bufeuri, înroşirea tegumentelor. |
| Mai puţin frecvente: | Ischemie periferică, tromboflebită, hematom. |
| Rare: | Insuficienţă circulatorie, peteşii, vasospasm. |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale |  |
| Foarte frecvente: | Infecţii ale căilor respiratorii superioare, sinuzită. |
| Frecvente: | Infecţii ale căilor respiratorii inferioare (de exemplu bronşită, pneumonie), dispnee, epistaxis. |
| Mai puţin frecvente: | Edem pulmonar, bronhospasm, pleurezie, hidrotorax. |
| Rare: | Boală pulmonară interstiţială (inclusiv boală pulmonară interstiţială rapid progresivă, fibroză pulmonară şi pneumonie). |
| Tulburări gastro-intestiale |  |
| Foarte frecvente: | Dureri abdominale, greaţă. |
| Frecvente: | Hemoragie gastrointestinală, diaree, dispepsie, reflux gastroesofagian, constipaţie. |
| Mai puţin frecvente: | Perforaţie intestinală, stenoză intestinală, diverticulită, pancreatită, cheilită. |
| Tulburări hepatobiliare |  |
| Frecvente: | Funcţie hepatică anormală, valori crescute ale transaminazelor hepatice. |
| Mai puţin frecvente: | Hepatită, afectare hepatocelulară, colecistită. |
| Rare: | Hepatită autoimună, icter. |
| Cu frecvenţă necunoscută: | Insuficienţă hepatică. |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat |  |
| Frecvente: | Debut sau agravarea psoriazisului incluzând psoriazis pustular (în principal palmar şi plantar), urticarie, erupţii tranzitorii cutanate, prurit, hiperhidroză, xerodermie, dermatită micotică, eczemă, alopecie. |
| Mai puţin frecvente: | Erupţie buloasă, seboree, acnee rozacee, papilomatoză cutanată, hiperkeratoză, pigmentare anormală a pielii. |
| Rare: | Necroliză toxică epidermică, sindrom Stevens‑Johnson, eritem multiform, furunculoză, dermatoză buloasă cu IgA liniară (LABD), pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA), reacții lichenoide. |
| Cu frecvenţă necunoscută: | Agravarea simptomelor de dermatomiozită |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv |  |
| Frecvente: | Artralgii, mialgii, dureri dorsale. |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare |  |
| Frecvente: | Infecţii ale tractului urinar. |
| Mai puţin frecvente: | Pielonefrită. |
| Tulburări ale aparatului genital şi sânului |  |
| Mai puţin frecvente: | Vaginită. |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare |  |
| Foarte frecvente: | Reacţii legate de perfuzie, durere. |
| Frecvente: | Dureri în piept, oboseală, febră, reacţii la locul de injectare, frisoane, edem. |
| Mai puţin frecvente: | Tulburări de cicatrizare. |
| Rare: | Leziuni granulomatoase. |
| Investigaţii diagnostice |  |
| Mai puţin frecvente: | Autoanticorpi prezenţi, creștere a greutăţii corporale1. |
| Rare | Modificări ale complementului seric. |
| Leziuni, intoxicații și complicații procedurale |  |
| Cu frecvenţă necunoscută: | Complicație post-procedurală (inclusiv complicații infecțioase și neinfecțioase) |
| \* inclusiv tuberculoză bovină (infecție BCG diseminată), vezi pct. 4.4  1 În luna 12 a perioadei controlate pentru studiile clinice desfășurate la adulți pentru toate indicațiile, creșterea mediană a greutății corporale a fost de 3,50 kg pentru subiecții tratați cu infliximab comparativ cu 3,00 kg pentru subiecții la care s‑a administrat placebo. Creșterea mediană a greutății corporale pentru indicațiile de boală inflamatorie intestinală a fost de 4,14 kg pentru subiecții tratați cu infliximab comparativ cu 3,00 kg pentru subiecții la care s‑a administrat placebo, iar creșterea mediană a greutății corporale pentru indicațiile reumatologice a fost de 3,40 kg pentru subiecții tratați cu infliximab comparativ cu 3,00 kg pentru subiecții la care s‑a administrat placebo. | |

Descrierea reacţiilor adverse la medicament selectate

Reacţii legate de perfuzie

În studiile clinice, reacţia legată de perfuzie a fost definită ca fiind orice reacţie adversă care apare în timpul unei perfuzii sau în decurs de 1 oră după administrarea perfuziei. În studiile clinice de fază III, 18% dintre pacienţii cărora li s-a administrat infliximab, comparativ cu 5% dintre pacienţii trataţi cu placebo, au prezentat o reacţie adversă legată de perfuzie. În general, o proporţie mai mare dintre pacienţii la care s‑a administrat infliximab în monoterapie au prezentat o reacţie adversă legată de perfuzie comparativ cu pacienţii la care s‑a administrat infliximab în asociere cu imunomodulatori. Aproximativ 3% dintre pacienţi au întrerupt tratamentul din cauza reacţiilor legate de perfuzie şi toţi pacienţii au fost recuperaţi cu sau fără tratament medical. Dintre pacienţii trataţi cu infliximab care au prezentat o reacţie adversă legată de perfuzie în timpul perioadei de inducţie, până la săptămâna 6, 27% au prezentat o reacţie adversă legată de perfuzie în timpul perioadei tratamentului de întreţinere, săptămâna 7 până la săptămâna 54. Dintre pacienţii care nu au prezentat o reacţie adversă legată de perfuzie în timpul tratamentului de inducţie, 9% au prezentat o reacţie adversă legată de perfuzie în timpul tratmentului de menţinere.

Într-un studiu clinic cu pacienţi cu poliartrită reumatoidă (ASPIRE), perfuziile urmau să fie administrate în decurs de 2 ore pentru primele 3 perfuzii. Durata perfuziilor ulterioare poate fi scurtată la nu mai puţin de 40 minute la pacienţii care nu au prezentat reacţii adverse legate de perfuzie. În acest studiu clinic, şaizeci şi şase la sută dintre pacienţi (686 din 1040) au primit cel puţin o perfuzie cu durată redusă de 90 minute sau mai puţin şi 44% dintre pacienţi (454 din 1040) au primit cel puţin o perfuzie cu durată redusă de 60 minute sau mai puţin. La pacienţii trataţi cu infliximab care au primit cel puţin o perfuzie cu durată redusă, reacţiile legate de perfuzie au apărut la 15% dintre pacienţi, iar reacţiile grave legate de perfuzie au apărut la 0,4% dintre pacienţi.

Într‑un studiu clinic efectuat la pacienţi cu boală Crohn (SONIC), reacţiile adverse legate de perfuzie au apărut la 16,6% (27/63) dintre pacienţii la care s‑a administrat infliximab în monoterapie, la 5% (9/179) dintre pacienţii la care s‑a administrat infliximab în asociere cu AZA, şi la 5,6% (9/161) dintre pacienţii la care s‑a administrat AZA în monoterapie. O reacţie adversă gravă la perfuzie (< 1%) a apărut la un pacient la care s‑a administrat infliximab în monoterapie.

Conform experienţei dobândite după punerea pe piaţă a medicamentului, apariţia de cazuri de reacţii anafilactice, incluzând edem laringian/faringian, bronhospasm sever şi convulsii, au fost asociate cu administrarea Remicade (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de pierdere temporară a vederii în timpul perfuziei sau în decurs de 2 ore de la perfuzie. Au fost raportate evenimente (unele letale) de ischemie miocardică sau infarct miocardic și aritmii, unele dintre ele în asociere temporală strânsă cu administrarea în perfuzie a infliximab; de asemenea, au fost raportate accidente vasculare cerebrale în asociere temporală strânsă cu administrarea în perfuzie a infliximab.

Reacţiile legate de perfuzie ca urmare a readministrării Remicade

A fost conceput un studiu clinic, la pacienţi cu psoriazis de intensitate moderată până la severă, pentru evaluarea eficacităţii şi siguranţei tratamentului de întreţinere pe termen lung, comparativ cu retratamentul cu un regim de inducţie cu Remicade (maxim 4 perfuzii la 0, 2, 6 şi 14 săptămâni) în urma episoadelor de acutizare a bolii. Pacienţii nu au primit niciun tratament imunosupresor concomitent. În braţul de retratament, 4% (8/219) pacienţi au avut o reacţie adversă gravă legată de perfuzie, comparativ cu < 1% (1/222) dintre cei care urmau tratament de întreţinere. Majoritatea reacţiilor adverse grave legate de perfuzie au apărut în timpul celei de-a 2‑a perfuzii în săptămâna 2. Intervalul de timp între ultima doză de întreţinere şi prima doză de re-inducţie a fost de 35‑231 de zile. Simptomele au inclus, fără a fi limitate la, dispnee, urticarie, edem facial şi hipotensiune. În toate cazurile, tratamentul cu Remicade a fost întrerupt şi/sau iniţiat alt tratament cu rezoluţia completă a semnelor şi simptomelor.

Hipersensibilitatea de tip întârziat

În studiile clinice, reacţiile de hipersensibilitate de tip întârziat au fost mai puţin frecvente şi au apărut după intervale libere de administrare a Remicade de mai puţin de 1 an. În studiile privind psoriazisul, reacţiile de hipersensibilitate de tip întârziat au apărut precoce în timpul tratamentului. Semnele şi simptomele au inclus mialgii şi/sau artralgii, febră şi/sau erupţii tranzitorii cutanate, iar unii pacienţi au prezentat prurit, edem facial, edem al mâinilor sau al buzelor, disfagie, urticarie, dureri în gât şi cefalee.

Nu sunt disponibile date suficiente privind incidenţa reacţiilor de hipersensibilitate de tip întîrziat după intervale libere de administrare a Remicade de peste 1 an dar datele limitate din studii clinice sugerează un risc crescut de apariţie a hipersensibilităţii de tip întârziat, odată cu creşterea intervalului liber de administrare a Remicade (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu clinic de 1 an cu perfuzii repetate administrate la pacienţii cu boală Crohn (studiul ACCENT I), incidenţa reacţiilor asemănătoare bolii serului a fost de 2,4%.

Imunogenitate

Pacienţii care au prezentat anticorpi la infliximab au fost mai predispuşi (aproximativ de 2‑3 ori) la reacţii legate de perfuzie. Utilizarea concomitentă a imunosupresoarelor se pare că a scăzut frecvenţa reacţiilor legate de perfuzie.

În studiile clinice în care s-au utilizat doze unice şi multiple de infliximab, variind între 1 şi 20 mg/kg, anticorpii faţă de infliximab au fost detectaţi la 14% dintre pacienţi, cărora li s-a administrat orice tip de terapie imunosupresoare şi la 24% dintre pacienţi care nu au utilizat terapie imunosupresoare. Dintre pacienţii cu poliartrită reumatoidă la care s-au utilizat în schemele terapeutice recomandate doze repetate de metotrexat, 8% dintre pacienţi au dezvoltat anticorpi faţă de infliximab. La pacienţii cu artrită psoriazică care au primit 5 mg/kg cu sau fără metotrexat, au apărut anticorpi în total la 15% dintre pacienţi (anticorpii au apărut la 4% dintre pacienţii care au primit metotrexat şi la 26% dintre pacienţii care nu au primit metotrexat la start). La pacienţii cu boală Crohn care au utilizat tratament de întreţinere, au apărut anticorpi faţă de infliximab la 3,3% dintre pacienţii cărora li s‑a administrat imunosupresoare şi la 13,3% dintre pacienţii cărora nu li s‑a administrat imunosupresoare. Incidenţa apariţiei anticorpilor a fost de 2–3 ori mai mare la pacienţii care au fost trataţi episodic. Datorită metodologiei limitate, o dozare negativă nu poate exclude prezenţa anticorpilor faţă de infliximab. La unii pacienţi care au prezentat titruri crescute de anticorpi faţă de infliximab s-a evidenţiat o eficacitate scăzută. La pacienţii cu psoriazis, trataţi cu infliximab ca tratament de întreţinere în absenţa tratamentului imunomodulator concomitent, aproximativ 28% au dezvoltat anticorpi faţă de infliximab (vezi pct. 4.4: ,,Reacţii legate de perfuzie şi hipersensibilitatea”).

Infecţii

La pacienţii care au primit Remicade s-au observat tuberculoză, infecţii bacteriene, inclusiv sepsis şi pneumonie, infecţii fungice invazive, virale şi alte infecţii cu germeni oportunişti. Unele dintre acestea au evoluat cu deces: cel mai frecvent s-au raportat infecţiile oportunistice cu o rată a mortalităţii de > 5% incluzând pneumocistoza, candidoza, listerioza şi aspergiloza (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice, 36% dintre pacienţii trataţi cu infliximab au fost trataţi pentru infecţii, comparativ cu 25% dintre cei trataţi cu placebo.

În studiile clinice pentru poliartrită reumatoidă, incidenţa infecţiilor grave, inclusiv pneumonie, a fost mai mare la pacienţii trataţi cu infliximab în asociere cu metotrexat comparativ cu cei trataţi cu metotrexat în monoterapie, în special în doze de 6 mg/kg sau mai mari (vezi pct. 4.4).

Infecţiile reprezintă cea mai frecventă reacţie adversă gravă semnalată în raportările spontane de după punerea pe piaţă a medicamentului. În unele cazuri au evoluat cu deces. Aproape 50% dintre decesele raportate, au fost asociate cu infecţii. Au fost raportate cazuri de tuberculoză, uneori letală, incluzând tuberculoză miliară şi tuberculoză cu localizare extrapulmonară (vezi pct. 4.4).

Tulburări limfoproliferative şi maligne

În studiile clinice cu infliximab în care au fost trataţi 5780 pacienţi, reprezentând 5494 pacient‑ani, au fost detectate 5 cazuri de limfom şi 26 cazuri de afecţiuni maligne non‑limfom, comparativ cu neapariţia niciunui limfom şi a unui caz de afecţiune malignă non‑limfom în rândul celor 1600 pacienţi trataţi cu placebo, reprezentând 941 pacient‑ani.

În studiile clinice cu infliximab de urmărire pe termen lung până la 5 ani reprezentând 6234 pacient‑ani (3210 pacienţi), au fost raportate 5 cazuri de limfom şi 38 cazuri de afecţiuni maligne non‑limfom.

Cazuri de afecţiuni maligne, incluzând limfomul, au fost de asemenea raportate în perioada după punerea pe piaţă (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu clinic explorator care a inclus pacienţi cu BPOC moderat până la sever, care sunt fumători sau au fost, 157 pacienţi adulţi au fost trataţi cu Remicade în doze similare cu cele utilizate în poliartrita reumatoidă şi boala Crohn. Nouă dintre aceşti pacienţi au dezvoltat afecţiuni maligne incluzând un caz de limfom. Durata mediană de urmărire a fost de 0,8 ani (incidenţă 5,7% [IÎ 95% 2,65%‑10,6%]). Dintre 77 de pacienţi din lotul control s-a raportat un caz de malignitate (durata mediană de urmărire a fost de 0,8 ani; incidenţă 1,3% [IÎ 95% 0,03%‑7,0%]). Majoritatea acestor afecţiuni maligne s-au dezvoltat la nivelul plămânului, capului şi gâtului.

Într-un studiu populațional de cohortă, retrospectiv a fost descoperită o creștere a incidenței cancerului cervical la femeile cu poliartrită reumatoidă tratate cu infliximab, comparativ cu pacientele netratate cu medicamente biologice sau cu populația generală, inclusiv cele cu vârsta de peste 60 ani (vezi pct. 4.4).

În plus, după punerea pe piaţă, au fost raportate cazuri de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienţi tratați cu Remicade, majoritatea cazurilor apărând în cazul bolii Crohn şi a colitei ulcerative și cei mai mulți pacienţi fiind adolescenţi sau adulţi tineri, bărbaţi (vezi pct. 4.4).

Insuficienţă cardiacă

Într-un studiu de fază II care a avut drept scop evaluarea administrării Remicade în caz de ICC, s-a observat o incidenţă crescută a mortalităţii datorate agravării insuficienţei cardiace, la pacienţii trataţi cu Remicade, în special la cei trataţi cu cea mai mare doză de 10 mg/kg (adică de 2 ori doza maximă admisă). În acest studiu, 150 pacienţi cu ICC clasele III‑IV NYHA (fracţie de ejecţie a ventriculului stâng ≤ 35%) au fost trataţi cu 3 perfuzii cu Remicade 5 mg/kg, 10 mg/kg sau placebo, timp de 6 săptămâni. La 38 săptămâni, 9 dintre cei 101 pacienţi trataţi cu Remicade (2 cu 5 mg/kg şi 7 cu 10 mg/kg) au decedat comparativ cu un deces înregistrat printre cei 49 pacienţi trataţi cu placebo.

La pacienţii care utilizează Remicade, au existat după punerea pe piaţă raportări de agravare a insuficienţei cardiace, cu sau fără identificarea unor factori precipitanţi. De asemenea, au existat după punerea pe piaţă raportări de apariţie a insuficienţei cardiace, inclusiv insuficienţă cardiacă la pacienţii fără boli cardiovasculare preexistente cunoscute. Unii dintre aceşti pacienţi aveau vârsta sub 50 de ani.

Evenimente hepatobiliare

În studiile clinice s-au observat creşteri uşoare până la moderate ale valorilor ALT şi AST la pacienţii care au utilizat Remicade, fără progresie la boală hepatică severă. Au fost observate creşteri ale ALT ≥ 5 x limita superioară a valorilor normale (LSN) (vezi tabelul 2). Când Remicade a fost utilizat în monoterapie şi când a fost utilizat în asociere cu alte imunosupresoare, s-au observat creşteri ale aminotransferazelor (ALT mai frecvent decât AST), într-o proporţie mai mare la pacienţii care au utilizat Remicade comparativ cu lotul control. Majoritatea valorilor anormale ale aminotransferazelor au fost tranzitorii; cu toate acestea, un număr mic de pacienţi au prezentat valori crescute timp îndelungat. În general, pacienţii care au prezentat creşteri ale ALT şi AST au fost asimptomatici, iar aceste valori anormale au scăzut sau au dispărut la oprirea sau continuarea tratamentului cu Remicade sau la modificarea terapiilor concomitente. În studiile după punerea pe piaţă, au fost raportate cazuri de icter şi hepatită, unele cu caracter de hepatită autoimună, la pacienţi care au utilizat Remicade (vezi pct. 4.4).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabelul 2**  **Proporţia pacienţilor care au prezentat o activitate crescută a ALT în cadrul studiilor clinice** | | | | | | | | |
| Indicaţie | Numărul pacienţilor3 | | Perioada mediană de urmărire (săptămâni)4 | | ≥ 3 x LSN | | ≥ 5 x LSN | |
| placebo | infliximab | placebo | infliximab | placebo | infliximab | placebo | infliximab |
| Polirtrita reumatoidă1 | 375 | 1087 | 58,1 | 58,3 | 3,2% | 3,9% | 0,8% | 0,9% |
| Boala Crohn2 | 324 | 1034 | 53,7 | 54,0 | 2,2% | 4,9% | 0,0% | 1,5% |
| Boala Crohn la copii | N/A | 139 | N/A | 53,0 | N/A | 4,4% | N/A | 1,5% |
| Colita ulcerativă | 242 | 482 | 30,1 | 30,8 | 1,2% | 2,5% | 0,4% | 0,6% |
| Colita ulcerativă la copii şi adolescenţi | N/A | 60 | N/A | 49,4 | N/A | 6,7% | N/A | 1,7% |
| Spondilita anchilozantă | 76 | 275 | 24,1 | 101,9 | 0,0% | 9,5% | 0,0% | 3,6% |
| Artrita psoriazică | 98 | 191 | 18,1 | 39,1 | 0,0% | 6,8% | 0,0% | 2,1% |
| Placa psoriazică | 281 | 1175 | 16,1 | 50,1 | 0,4% | 7,7% | 0,0% | 3,4% |
| 1 Pacienţii din grupul placebo au primit metotrexat, în timp ce pacienţii din grupul infliximab au primit atât infliximab, cât şi metotrexat.  2 Pacienţii din grupul placebo din cele 2 studii de Fază III cu boală Crohn, ACCENT I şi ACCENT II, au primit o doză iniţială de 5 mg/kg de infliximab la iniţierea studiului şi apoi au primit placebo în perioada de menţinere. Pacienţii care au fost alocaţi grupului cu placebo în perioada de menţinere şi care au fost ulterior trecuţi pe infliximab sunt incluşi în grupul infliximab, în ceea ce priveşte analiza ALT. În studiul clinic SONIC, de fază IIIb, efectuat la pacienţii cu boală Crohn, pacienţilor din grupul placebo li s‑a administrat AZA 2,5 mg/kg/zi ca şi control activ asociat la perfuziile placebo cu infliximab.  3 Numărul pacienţilor evaluaţi pentru ALT.  4 Perioada mediană de urmărire se bazează pe pacienţii trataţi. | | | | | | | | |

Anticorpi antinucleari (ANA)/Anticorpi anti‑ADN dublu catenar (ADNdc)

Aproximativ jumătate dintre pacienţii trataţi cu infliximab în studiile clinice şi care au avut ANA negativ iniţial, au devenit ANA pozitiv în timpul studiului, comparativ cu aproximativ o cincime dintre pacienţii trataţi cu placebo. Anticorpii anti‑ADNdc au fost nou detectaţi la aproximativ 17% dintre pacienţii trataţi cu infliximab, comparativ cu 0% dintre pacienţi trataţi cu placebo. La ultima evaluare, 57% pacienţi trataţi cu infliximab au rămas anti‑ADNdc pozitivi. Raportările privind apariţia lupusului sau sindroame asemănătoare lupusului au fost, totuşi, mai puţin frecvente (vezi pct. 4.4).

**Copii şi adolescenţi**

Pacienţii cu artrită reumatoidă juvenilă:

Remicade a fost evaluat într-un studiu clinic cu 120 pacienţi (cu vârsta cuprinsă între 4 şi 17 ani) cu artrită reumatoidă juvenilă activă în pofida tratamentului cu metotrexat. Pacienţii au primit 3 sau 6 mg/kg de infliximab sub forma unui tratament de inducţie cu 3 doze (în săptămânile 0, 2, 6 sau, respectiv, în săptămânile 14, 16, 20) urmat de tratament de întreţinere o dată la 8 săptămâni, în combinaţie cu metotrexat.

Reacţii legate de perfuzie

Reacţiile legate de perfuzie au apărut la 35% dintre pacienţii cu artrita reumatoidă juvenilă care au primit 3 mg/kg comparativ cu 17,5% dintre pacienţii care au primit 6 mg/kg. În grupul cu Remicade 3 mg/kg, 4 pacienţi din 60 au prezentat o reacţie gravă legată de perfuzie şi 3 pacienţi au raportat o posibilă reacţie anafilactică (2 dintre aceştia erau dintre cei cu reacţii grave legate de perfuzie). În grupul cu 6 mg/kg, 2 pacienţi din 57 au prezentat o reacţie gravă legată de perfuzie, dintre care unul a avut o posibilă reacţie anafilactică (vezi pct. 4.4).

Imunogenitate

Au apărut anticorpi la infliximab la 38% dintre pacienţii care au primit 3 mg/kg comparativ cu 12% dintre pacienţii care au primit 6 mg/kg. Titrul de anticorpi a fost semnificativ mai mare în cazul lotului cu 3 mg/kg comparativ cu cel cu 6 mg/kg.

Infecţii

Infecţiile au apărut la 68% (41/60) dintre copiii care au primit 3 mg/kg timp de 52 săptămâni, la 65% (37/57) dintre copiii care au primit infliximab 6 mg/kg timp de 38 săptămâni şi la 47% (28/60) dintre copiii care au primit placebo timp de 14 săptămâni (vezi pct. 4.4).

Copii şi adolescenţi cu boală Crohn

Următoarele reacţii adverse au fost raportate cu frecvenţă mai mare în rândul copiilor şi adolescenţilor cu boală Crohn incluşi în studiul REACH, decât în cel al adulţilor (vezi pct. 5.1): anemie (10,7%), melenă (9,7%), leucopenie (8,7%), înroşirea tegumentelor cu senzaţie de căldură locală (8,7%), infecţii virale (7,8%), neutropenie (6,8%), infecţii bacteriene (5,8%) şi reacţii alergice la nivelul tractului respirator (5,8%). Suplimentar, au fost raportate fracturi osoase (6,8%) dar nu a fost stabilită o relaţie de cauzalitate. Alte consideraţii speciale sunt discutate mai jos.

Reacţii legate de perfuzie

În cadrul studiului REACH, 17,5% dintre pacienţii împărţiţi aleatoriu au prezentat 1 sau mai multe reacţii la perfuzie. Nu au existat reacţii grave la perfuzie, iar 2 subiecţi din studiul REACH au prezentat reacţii anafilactice uşoare.

Imunogenitate

Anticorpii anti-infliximab au fost depistaţi în 3 cazuri (2,9%) la copii şi adolescenţi.

Infecţii

În studiul REACH, infecţiile au fost raportate la 56,3% dintre subiecţii care au primit tratament cu infliximab. Infecţiile au fost raportate mai frecvent în rândul subiecţilor care primeau tratamentul o dată la 8 săptămâni, comparativ cu cei care primeau tratamentul o dată la 12 săptămâni (73,6%, respectiv 38,0%), în timp ce infecţiile grave au fost raportate la 3 pacienţi care primeau tratamentul o dată la 8 săptămâni şi la 4 pacienţi care primeau tratamentul o dată la 12 săptămâni. Cele mai frecvente infecţii raportate au fost infecţiile căilor respiratorii superioare şi faringitele, în timp ce infecţia gravă raportată cel mai frecvent a fost abcesul. Au fost raportate trei cazuri de pneumonie (dintre care unul grav) şi două cazuri de herpes zoster (ambele uşoare).

Copii şi adolescenţi cu colită ulcerativă

La nivel global, reacţiile adverse raportate în timpul studiilor clinice efectuate la copiii şi adolescenţii cu colită ulcerativă (C0168T72) şi la adulţii cu colită ulcerativă (ACT 1 şi ACT 2) au fost în general în concordanţă. În C0168T72, reacţiile adverse cele mai frecvente au fost infecţia căilor respiratorii superioare, faringita, durearea abdominală, febra şi cefaleea. Cea mai frecventă reacţie adversă a fost agravarea colitei ulcerative, a cărei incidenţe a fost mai mare la pacienţii la care se administrează schema o dată la 12 săptămâni comparativ cu cei la care se administrează tratament o dată la 8 săptămâni.

Reacţii legate de perfuzie

La nivel global, 8 (13,3%) dintre cei 60 de pacienţi trataţi au prezentat una sau mai multe reacţii legate de perfuzie, cu 4 din 22 (18,2%) în grupul de tratament de întreţinere la fiecare 8 săptămâni şi 3 din 23 (13,0%) în grupul de tratament de întreţinere la fiecare 12 săptămâni. Nu au fost raportate reacţii grave legate de perfuzie. Toate reacţiile legate de perfuzie au fost uşoare până la moderate în intensitate.

Imunogenitate

A fost detectată prezenţa anticorpilor la infliximab la 4 (7,7%) pacienţi până la săptămâna 54.

Infecţii

Infecţiile au fost raportate la 31 (51,7%) din 60 de pacienţi trataţi în C0168T72 şi 22 (36,7%) au necesitat tratament antibiotic oral sau parenteral. Procentul de pacienţi cu infecţii în studiul C0168T72 a fost similar cu cel din studiul efectuat la copii şi adolescenţi cu boală Crohn (REACH), dar mai mare decât procentul din studiile efectuate la adulţi cu colită ulcerativă (ACT 1 şi ACT 2). Incidenţa globală a infecţiilor în C0168T72 a fost 13/22 (59%) în grupul cu tratament de întreţinere la fiecare 8 săptămâni şi 14/23 (60,9%) în grupul cu tratament de întreţinere la fiecare 12 săptămâni. Infecţia căilor respiratorii superioare (7/60 [12%]) şi faringita (5/60 [8%]) au fost cele mai frecvente infecţii ale sistemului respirator raportate. Infecţii grave au fost raporate la 12% (7/60) din toţi pacienţii trataţi.

În acest studiu au fost mai mulţi pacienţi din grupa de vârstă cuprinsă între 12 şi 17 ani faţă de grupa de vârstă cuprinsă între 6 şi 11 ani (45/60 [75,0%]) versus 15/60[25,0%]). În timp ce numărul de pacienţi din fiecare subgrup este prea mic pentru a obţine concluzii definitive privind efectul vârstei asupra evenimentelor legate de siguranţă, a existat un procent mai mare a pacienţilor cu reacţii adverse grave şi cu întreruperea tratamentului din cauza reacţiilor adverse la grupul de vârstă mai mic faţă de grupul de vârstă mai mare. În timp ce procentul de pacienţi cu infecţii a fost, de asemenea, mai mare în grupul de vârstă mai mic, pentru infecţiile grave, procentul a fost similar la cele două grupuri de vârstă. Procentele globale ale reacţiilor adverse şi ale reacţiilor legate de perfuzie sunt similare între grupele de vârstă cuprinse între 6 şi 11 ani şi 12 şi 17 ani.

Experienţa după punerea pe piaţă

Reacţiile adverse spontane grave apărute după punerea pe piaţă a infliximab la copii şi adolescenţi, au inclus afecţiuni maligne printre care limfoamele cu celule T hepatosplenice, anomalii tranzitorii ale enzimelor hepatice, sindroame asemănătoare lupusului şi autoanticorpi pozitivi (vezi pct. 4.4 şi 4.8).

**Informaţii suplimentare despre grupe speciale de pacienţi**

*Vârstnici*

În studiile clinice pentru poliartrită reumatoidă, incidenţa infecţiilor grave a fost mai mare la pacienţii trataţi cu infliximab asociat cu metotrexat şi care aveau vârstă mai mare sau egală cu 65 de ani (11,3%) comparativ cu toţi cei cu vârste sub 65 de ani (4,6%). În cazul pacienţilor trataţi cu metotrexat în monoterapie, incidenţa infecţiilor grave a fost de 5,2% la pacienţii cu vârstă egală sau mai mare de 65 de ani comparativ cu 2,7% la pacienţii cu vârstă sub 65 de ani (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj. S-au administrat doze unice de până la 20 mg/kg, fără a se constata efecte toxice.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNFα), cod ATC: L04AB02.

**Mecanism de acţiune**

Infliximab este un anticorp monoclonal chimeric uman‑murinic, care se leagă cu o afinitate mare de formele solubile şi de cele transmembranare ale TNFα, dar nu şi de limfotoxinaα (TNFβ).

**Efecte farmacodinamice**

Infliximabul inhibă activitatea funcţională a TNFα într-o mare varietate de teste biologice *in vitro*. Infliximab a prevenit boala la şoarecii transgenici care prezintă poliartrită, ca o consecinţă a exprimării TNFα uman constituţional, iar când a fost administrat după debutul bolii, a permis vindecarea articulaţiilor erodate. *In vivo*, infliximab formează rapid complexe stabile cu TNFα uman, proces care merge paralel cu pierderea bioactivităţii TNFα.

În articulaţiile pacienţilor cu poliartrită reumatoidă, s-au observat concentraţii mari de TNFα care s-au corelat cu o activitate crescută a bolii. În poliartrita reumatoidă, tratamentul cu infliximab a redus infiltrarea celulelor inflamatorii în zonele inflamate ale articulaţiei, precum şi expresia moleculelor care mediază adeziunea celulară, chemotactismul şi degradarea tisulară. După tratamentul cu infliximab, pacienţii au prezentat niveluri plasmatice scăzute de interleukină 6 (IL‑6) şi de proteină C reactivă (PCR), precum şi concentraţii crescute ale hemoglobinei la pacienţii cu poliartrită reumatoidă având concentraţii plasmatice scăzute de hemoglobină, în comparaţie cu valorile iniţiale. Limfocitele din sângele periferic nu au prezentat o scădere numerică semnificativă sau a răspunsurilor proliferative la stimularea mitogenă *in vitro*, comparativ cu celulele pacienţilor netrataţi. La pacienţii cu psoriazis trataţi cu infliximab s-a obţinut scăderea inflamaţiei epidermale şi normalizarea diferenţierii keratinocitelor la nivelul plăcii psoriazice. În artrita psoriazică, tratamentul pe termen scurt cu Remicade a redus numărul celulelor T şi a vaselor de sânge în sinovială şi pielea psoriazică.

Evaluarea histologică a biopsiilor de colon, obţinute înainte şi la 4 săptămâni de la administrarea de infliximab, a evidenţiat o diminuare substanţială a TNFα detectabil. Tratamentul cu infliximab administrat pacienţilor cu boală Crohn a fost, de asemenea, asociat cu o reducere substanţială a markerului seric de inflamaţie, PCR, care în mod obişnuit este crescut. Numărul total de leucocite a fost foarte puţin afectat la pacienţii trataţi cu infliximab, cu toate acestea, modificările de la nivelul limfocitelor, monocitelor şi neutrofilelor au reflectat treceri spre valorile normale. Celulele mononucleare din sângele periferic (PBMC) ale pacienţilor trataţi cu infliximab au evidenţiat un răspuns proliferativ la stimuli nediminuat, comparativ cu pacienţii netrataţi; după tratamentul cu infliximab nu s-a observat nicio modificare substanţială în sinteza de citokine de către PBMC stimulate. Analiza celulelor laminei propria din celulele mononucleare, obţinute prin biopsie de la nivelul mucoasei intestinale, a arătat că tratamentul cu infliximab a determinat o scădere a numărului de celule capabile să exprime TNFα şi interferon γ. Studii histologice suplimentare au demonstrat că tratamentul cu infliximab diminuează infiltrarea cu celule inflamatorii în zonele afectate ale intestinului, precum şi prezenţa markerilor inflamaţiei la acest nivel. Examinarea endoscopică a mucoasei intestinale a evidenţiat vindecarea mucoasei la pacienţii trataţi cu infliximab.

**Eficacitate şi siguranţă clinică**

Poliartrită reumatoidă la adulţi

Eficacitatea infliximabului a fost evaluată în două studii clinice pivotale, multicentrice, randomizate, dublu‑orb: ATTRACT şi ASPIRE. În ambele studii a fost permisă utilizarea concomitentă a unor doze stabile de acid folic, corticosteroizi orali (≤ 10 mg/zi) şi/sau a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Obiectivele primare au fost reducerea semnelor şi a simptomelor, în conformitate cu criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR20 pentru ATTRACT, landmark ACR‑N pentru ASPIRE), prevenirea leziunilor structurale articulare precum şi îmbunătăţirea funcţiei fizice. O reducere a semnelor şi a simptomelor a fost definită ca fiind cel puţin o ameliorare cu 20% (ACR20) atât a numărului articulaţiilor dureroase cât şi a numărului articulaţiilor tumefiate şi a cel puţin 3 dintre următoarele 5 criterii: (1) estimarea globală a evaluatorului, (2) evaluarea generală a pacientului, (3) evaluarea funcţionalităţii/invalidităţii, (4) scala vizuală analogă a durerii şi (5) valorile vitezei de sedimentare a hematiilor sau proteinei C reactivă. ACR‑N utilizează aceleaşi criterii ca şi ACR20, calculate prin considerarea celui mai mic procent de îmbunătăţire în numărătoarea articulaţiilor tumefiate, a celor dureroase şi media celor 5 componente rămase ale răspunsului ACR. Leziunile structurale articulare (prezenţa eroziunilor şi a îngustării spaţiului articular) atât la nivelul mâinii cât şi al piciorului au fost măsurate prin evaluarea faţă de valoarea iniţială a scorului total Sharp modificat de van der Heijde (0–440). Chestionarul de Evaluare a Sănătăţii (HAQ; scala 0–3) a fost utilizat pentru a măsura în timp modificarea medie faţă de valoarea iniţială a scorului funcţiei fizice.

Studiul ATTRACT a evaluat răspunsurile la 30, 54 şi 102 săptămâni, obţinute într-un studiu controlat cu placebo, la 428 pacienţi care prezentau poliartrită reumatoidă activă, deşi utilizaseră tratament cu metotrexat. Aproximativ 50% dintre pacienţi au aparţinut Clasei funcţionale III. Pacienţii au utilizat placebo, infliximab 3 mg/kg sau 10 mg/kg în săptămânile 0, 2 şi 6, iar apoi la fiecare 4 sau 8 săptămâni. Tuturor pacienţilor li s-au administrat doze stabile de metotrexat (în medie 15 mg/săptămână), timp de 6 luni înainte de includerea în studiu, doze care s-au păstrat constante pe toată durata studiului.

Rezultatele din săptămâna 54 (ACR20, scorul total Sharp modificat de van der Heijde şi HAQ) sunt prezentate în Tabelul 3. Grade înalte de răspuns clinic (ACR50 şi ACR70) au fost observate la toate grupurile tratate cu infliximab la 30 şi 54 săptămâni, comparativ cu grupul tratat cu metotrexat în monoterapie.

Reducerea ratei de progresie a leziunilor structurale articulare (eroziuni şi îngustarea spaţiului articular) a fost observată în săptămâna 54 la toate grupurile de pacienţi trataţi cu infliximab (Tabelul 3).

Efectele observate în săptămâna 54 s-au menţinut pe perioada a 102 săptămâni. Datorită unui număr de retrageri din studiu, magnitudinea diferenţelor de efect între grupurile tratate cu infliximab şi monoterapie cu metotrexat, nu poate fi evaluată.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 3**  **Efecte asupra ACR20, Leziunilor Structurale Articulare şi Funcţiei Fizice la săptămâna 54, ATTRACT** | | | | | | |
|  | Controla | infliximabb | | | | Întreg grupul cu infliximabb |
| 3 mg/kg  q 8 săpt | 3 mg/kg  q 4 săpt | 10 mg/kg  q 8 săpt | 10 mg/kg  q 4 săpt |
| Pacienţii cu răspuns ACR20/  Pacienţii evaluaţi (%)c | 15/88 (17%) | 36/86 (42%) | 41/86 (48%) | 51/87 (59%) | 48/81 (59%) | 176/340 (52%) |
|  | | | | | | |
| Scor totald (scor Sharp-modificat de van der Heijde) |  |  |  |  |  |  |
| Modificare faţă de valoarea iniţială (Medie ± DSc ) | 7,0 ± 10,3 | 1,3 ± 6,0 | 1,6 ± 8,5 | 0,2 ± 3,6 | ‑0,7 ± 3,8 | 0,6 ± 5,9 |
| Medianăc  (Interval de intercuartilic) | 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) |
| Pacienţi fără deteriorare/pacienţi evaluaţi (%)c | 13/64 (20%) | 34/71 (48%) | 35/71 (49%) | 37/77 (48%) | 44/66 (67%) | 150/285 (53%) |
|  | | | | | | |
| Modificare HAQ faţă de valoarea iniţială în timpe (pacienţi evaluaţi) | 87 | 86 | 85 | 87 | 81 | 339 |
| Medie ± DSc | 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 control = Toţi pacienţii prezentau AR activă deşi se aflau în tratament cu doze stabile de metotrexat timp de 6 luni înainte de înrolare, doze care au rămas stabile pe întreaga perioadă a studiului. A fost permisă administrarea concomitentă a unor doze stabile de corticosteroizi orali (≤ 10 mg/zi) şi/sau AINS, precum şi suplimentarea cu acid folic.  b toate dozele de infliximab administrate în asociere cu metotrexat şi acid folic dintre care unele cu corticosteroizi şi/sau AINS  c p < 0,001, pentru fiecare grup de tratament cu infliximab comparativ cu grupul de control  d valori mai înalte au indicat leziuni articulare mai mari.  e HAQ = Health Assessment Questionnaire; valori mai înalte au indicat grad de disabilitate mai scăzut. | | | | | | |

Studiul ASPIRE a evaluat răspunsurile la 54 săptămâni la 1004 pacienţi care nu au fost trataţi anterior cu metotrexat (durata bolii ≤ 3 ani, media 0,6 ani) cu poliartrită reumatoidă activă precoce (numărul mediu de articulaţii tumefiate şi dureroase de 19 şi respectiv, 31). Toţi pacienţii au utilizat metotrexat (optimizat la 20 mg/săptămână începând cu săptămâna 8) şi fie placebo sau fie infliximab 3 mg/kg sau 6 mg/kg în săptămânile 0, 2 şi 6 şi apoi la fiecare 8 săptămâni. Rezultatele din săptămâna 54 sunt prezentate în Tabelul 4.

După 54 săptămâni de tratament, dozele de infliximab + metotrexat au arătat o ameliorare semnificativ mai mare statistic a semnelor şi simptomelor comparativ cu metotrexatul în monoterapie, măsurate prin proporţia de pacienţi care prezintă răspuns ACR20, 50 şi 70.

În studiul ASPIRE, peste 90% din pacienţi au avut cel puţin două radiografii evaluabile. Scăderea ratei progresiei afectării structurale a fost observată în săptămânile 30 şi 54 la grupurile cu infliximab + metotrexat comparativ cu metotrexatul în monoterapie.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 4**  **Efecte asupra ACRn, Leziunilor Structurale Articulare şi Funcţiei Fizice în săptămâna 54, ASPIRE** | | | | |
|  | Placebo + MTX | Infliximab + MTX | | |
| 3 mg/kg | 6 mg/kg | Combinat |
| Subiecţi randomizaţi | 282 | 359 | 363 | 722 |
| Procent de ameliorare |  |  |  |  |
| Media ± DSa | 24,8 ± 59,7 | 37,3 ± 52,8 | 42,0 ± 47,3 | 39,6 ± 50,1 |
| Modificare faţă de valoarea iniţială a scorului total Sharpb modificat de van der Heijde |  |  |  |  |
| Medie ± DSa | 3,70 ± 9,61 | 0,42 ± 5,82 | 0,51 ± 5,55 | 0,46 ± 5,68 |
| Mediană | 0,43 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Ameliorare faţă de valoarea iniţială a HAQ medie din săptămâna 30 până în săptămâna 54c |  |  |  |  |
| Medie ± DSd | 0,68 ± 0,63 | 0,80 ± 0,65 | 0,88 ± 0,65 | 0,84 ± 0,65 |
| a p < 0,001, pentru fiecare grup de tratament cu infliximab comparativ cu grupul de control.  b valori mai înalte au indicat leziuni articulare mai mari.  c HAQ = Health Assessment Questionnaire; valori mai înalte au indicat grad de disabilitate mai scăzut.  d p = 0,030 şi < 0,001 pentru grupurile de tratament cu 3 mg/kg şi respectiv, 6 mg/kg comparativ cu placebo + MTX. | | | | |

Datele care susţin creşterea treptată a dozei în poliartrita reumatoidă provin din studiile ATTRACT, ASPIRE şi START. START a fost un studiu randomizat, multicentric, dublu‑orb, cu 3 braţe, pe grupe paralele, pentru evaluarea siguranţei. Într-unul dintre braţele studiului (lotul 2, nr = 329), la pacienţii cu un răspuns inadecvat s-a permis creşterea treptată a dozei cu câte 1,5 mg/kg, de la 3 până la 9 mg/kg. Majoritatea acestor pacienţi (67%) nu au necesitat nicio creştere a dozei. Dintre pacienţii care au necesitat o creştere a dozei, la 80% s-a obţinut răspuns clinic şi majoritatea acestor pacienţi (64%) au necesitat doar o creştere de 1,5 mg/kg.

Boala Crohn la adulţi

*Tratamentul de inducţie în boala Crohn activă moderată până la severă*

Eficacitatea tratamentului cu o singură doză de infliximab a fost evaluată la 108 pacienţi cu boală Crohn activă, (Indicele de Activitate a Bolii Crohn (CDAI) ≥ 220 ≤ 400) într-un studiu doză‑răspuns, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo. Dintre aceşti 108 pacienţi, 27 au fost trataţi cu doza recomandată de 5 mg infliximab/kg. Toţi pacienţii au prezentat anterior un răspuns inadecvat la terapia convenţională. A fost permisă utilizarea concomitentă a unor medicamente convenţionale în doze stabile, 92% dintre pacienţi continuând să utilizeze aceste terapii.

Obiectivul final primar a fost proporţia pacienţilor care au prezentat un răspuns clinic, definit ca o scădere a CDAI cu ≥ 70 puncte faţă de valoarea iniţială, în cursul evaluării efectuate după 4 săptămâni, fără o creştere a utilizării medicamentelor sau a intervenţiilor chirurgicale pentru boala Crohn. Pacienţii care au răspuns în săptămâna a 4-a au fost urmăriţi până în săptămâna a 12-a. Obiective finale secundare ale studiului au inclus proporţia de pacienţi în remisie clinică în săptămâna a 4-a (CDAI < 150) şi răspunsul clinic în timp.

În săptămâna a 4-a, după administrarea unei doze unice, 22/27 (81%) dintre pacienţii trataţi cu infliximab 5 mg/kg au prezentat un răspuns clinic, faţă de 4/25 (16%) dintre pacienţii trataţi cu placebo (p < 0,001). De asemenea, în săptămâna a 4-a, 13/27 (48%) dintre pacienţii trataţi cu infliximab au obţinut o remisie clinică (CDAI < 150) faţă de 1/25 (4%) dintre pacienţii trataţi cu placebo. Răspunsul a apărut în decurs de două săptămâni şi a fost maxim la 4 săptămâni. În cursul ultimei observaţii efectuate la 12 săptămâni, 13/27 (48%) dintre pacienţii trataţi cu infliximab continuau să răspundă la tratament.

*Tratamentul de întreţinere în boala Crohn activă moderată până la severă la adulţi*

Eficacitatea perfuziilor repetate cu infliximab au fost studiate într-un studiu clinic cu durata de 1 an (ACCENT I). Un număr de 573 pacienţi cu boală Crohn activă moderată până la severă (CDAI ≥ 220 ≤ 400) au primit o singură perfuzie de 5 mg/kg în săptămâna 0. 178 dintre cei 580 de pacienţi incluşi în studiu (30,7%) au avut boală Crohn severă (scorul CDAI > 300 şi corticosteroid şi/sau imunosupresor concomitent) au corespuns populaţiei precizată în indicaţii (vezi pct. 4.1). În săptămâna 2, toţi pacienţii au fost evaluaţi în privinţa răspunsului clinic şi au fost repartizaţi aleatoriu într-unul din cele 3 grupuri de tratament; un grup de tratament de întreţinere cu placebo, un grup de tratament de întreţinere cu 5 mg/kg şi un grup de tratament de întreţinere cu 10 mg/kg. Toate cele 3 grupuri au primit perfuzii repetate în săptămânile 2, 6 şi apoi la fiecare 8 săptămâni.

Dintre cei 573 de pacienţi randomizaţi, la 335 (58%) s-a înregistrat răspuns clinic până în săptămâna 2. Aceşti pacienţi au fost clasificaţi ca pacienţi care au răspuns la tratament până în săptămâna 2 şi au fost incluşi în analiza primară (vezi Tabel 5). Dintre pacienţii clasificaţi ca nerăspunzând la tratament până în săptămâna 2, la 32% (26/81) din grupul de întreţinere cu placebo şi la 42% (68/163) din grupul cu infliximab, s-a înregistrat răspuns clinic până în săptămâna 6. Nu a existat nicio diferenţă între grupuri, în ceea ce priveşte numărul de pacienţi care au răspuns tardiv la tratament după acest moment.

Obiectivele finale primare au fost procentul de pacienţi în remisie clinică (CDAI < 150) la săptămâna 30 şi intervalul de timp până la pierderea răspunsului la săptămâna 54. Scăderea treptată a dozei de corticosteroizi a fost permisă după săptămâna 6.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 5**  **Efectele asupra ratei de răspuns şi remisie, datele din studiul ACCENT I (pacienţi care au răspuns la tratament până în săptămâna 2)** | | | |
|  | ACCENT I (pacienţi care au răspuns la tratament până în săptămâna 2)  % de pacienţi | | |
| Întreţinere Placebo  (nr = 110) | Întreţinere  Infliximab  5 mg/kg  (nr = 113)  (valoare p) | Întreţinere  Infliximab  10 mg/kg  (nr = 112)  (valoare p) |
| Durata de timp mediană până la dispariţia răspunsului până la finalul săptămânii 54 | 19 săptămâni | 38 de săptămâni  (0,002) | > 54 săptămâni  (< 0,001) |
| **Săptămâna 30** | | | |
| Răspuns clinica | 27,3 | 51,3  (< 0,001) | 59,1  (< 0,001) |
| Remisiune clinică | 20,9 | 38,9  (0,003) | 45,5  (< 0,001) |
| Remisiune fără steroizi | 10,7 (6/56) | 31,0 (18/58)  (0,008) | 36,8 (21/57)  (0,001) |
| **Săptămâna 54** | | | |
| Răspuns clinica | 15,5 | 38,1  (< 0,001) | 47,7  (< 0,001) |
| Remisiune clinică | 13,6 | 28,3  (0,007) | 38,4  (< 0,001) |
| Remisiune susţinută fără steroizib | 5,7 (3/53) | 17,9 (10/56)  (0,075) | 28,6 (16/56)  (0,002) |
| a Reducerea CDAI (Indicele de Activitate al Bolii Crohn) ≥ 25% şi ≥ 70 puncte.  b CDAI < 150 atât în săptămâna 30 şi 54 şi care nu au primit corticosteroizi în ultimele 3 luni anterioare săptămânii 54 la pacienţii care primeau corticoterapie la momentul iniţial. | | | |

Începând cu săptămâna 14, pacienţilor care au răspuns la tratament, dar la care ulterior efectul benefic clinic a dispărut, li s-a permis să treacă la o doză de infliximab cu 5 mg/kg mai mare decât doza care le-a fost repartizată iniţial. Optzeci şi nouă de procente (50/56) dintre pacienţii la care s-a înregistrat dispariţia răspunsului clinic cu terapia de întreţinere cu infliximab 5 mg/kg după săptămâna 14, au răspuns la tratamentul cu infliximab 10 mg/kg.

Ameliorări ale parametrilor calităţii vieţii, o reducere a internărilor legate de boală şi o reducere a utilizării de corticosteroizi, au fost observate în grupurile cu infliximab ca tratament de întreţinere comparativ cu grupul care a primit placebo ca întreţinere în săptămânile 30 şi 54.

Tratamentul cu infliximab în asociere sau nu cu AZA a fost evaluat într‑un studiu (SONIC), dublu‑orb, randomizat, cu comparator activ, efectuat la 508 pacienţi adulţi cu boală Crohn moderată până la severă (CDAI ≥ 220 ≤ 450) care nu au urmat niciodată tratament cu imunosupresoare sau cu medicamente biologice şi care au avut o durată mediană a bolii de 2,3 ani. Iniţial la 27,4% dintre pacienţi s‑au administrat corticosteroizi sistemici, la 14,2% s‑a administrat budesonid, şi la 54,3% dintre pacienţi s‑au administrat compuşi 5‑ASA. Pacienţii au fost randomizaţi în grupuri la care s‑a administrat AZA în monoterapie, infliximab în monoterapie, şi respectiv tratament cu infliximab în asociere cu AZA. Infliximab a fost administrat în doză de 5 mg/kg în săptămânile 0, 2, 6 şi apoi la fiecare 8 săptămâni. AZA a fost administrat în doză de 2,5 mg/kg zilnic.

Obiectivul principal al studiului a fost remisiunea clinică fără tratament cu corticosteroizi la săptămâna 26, definit ca remisiunea clinică (CDAI < 150) la pacienţii care, pentru cel puţin 3 săptămâni, nu li s‑a administrat corticosteroid sistemic oral (prednison sau echivalent) sau budesonid în doze > 6 mg/zi. Pentru rezultate vezi Tabelul 6. Proporţia de pacienţi care prezentau vindecare la nivelul mucoasei în săptămâna 26 a fost semnificativ mai mare la grupul la care s‑a administrat tratamentul asociat cu infliximab şi AZA (43,9%, p < 0,001) şi la grupul cu infliximab în monoterapie (30,1%, p = 0,023) comparativ cu grupul cu AZA în monoterapie (16,5%).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 6**  **Proporţia de pacienţi care prezentau remisiune clinică fără tratament cu corticosteroizi la săptămâna 26, SONIC** | | | |
|  | AZA în monoterapie | Infliximab în monoterapie | Tratament asociat Infliximab + AZA |
| **Săptămâna 26** | | | |
| Toţi pacienţii randomizaţi | 30,0% (51/170) | 44,4% (75/169)  (p = 0,006)\* | 56,8% (96/169)  (p < 0,001)\* |
| \* valorile‑p reprezintă fiecare grup de tratament cu infliximab versus grupul cu AZA în monoterapie. | | | |

Tendinţe similare în realizarea remisiunii clinice fără tratament cu corticosteroizi au fost observate la săptămâna 50. În plus, la tratamentul cu infliximab s‑a observat îmbunătăţirea calităţii vieţii, măsurată cu IBDQ.

*Tratamentul de inducţie în boala Crohn activă fistulizată*

Eficacitatea a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu‑orb, controlat cu placebo, efectuat la un număr de 94 pacienţi cu boală Crohn fistulizată care prezentau fistule de cel puţin 3 luni. Treizeci şi unu dintre aceşti pacienţi au fost trataţi cu infliximab 5 mg/kg. Aproximativ 93% dintre pacienţi primiseră anterior antibiotice sau tratament imunosupresor.

A fost permisă utilizarea concomitentă a unor doze stabile de medicamente convenţionale şi 83% din pacienţi au continuat să primească cel puţin unul dintre aceste medicamente. Pacienţii au primit trei doze de placebo sau infliximab în săptămânile 0, 2 şi 6. Pacienţii au fost urmăriţi timp de până la 26 săptămâni. Parametrul principal a fost proporţia de pacienţi care au răspuns clinic, definit ca reducerea cu ≥ 50% faţă de valoarea iniţială, a numărului de fistule care drenau la o compresiune uşoară, în decursul a cel puţin două vizite consecutive (la distanţă de 4 săptămâni), fără creşterea utilizării medicamentelor sau o intervenţie chirurgicală pentru boala Crohn.

Şaizeci şi opt la sută (21/31) dintre pacienţii trataţi cu 5 mg/kg infliximab au prezentat răspuns clinic, comparativ cu 26% (8/31) dintre pacienţii care au utilizat placebo (p = 0,002). În grupul de pacienţi trataţi cu infliximab, timpul median pentru apariţia răspunsului a fost de 2 săptămâni. Durata mediană a răspunsului a fost de 12 săptămâni. În plus, la 55% dintre pacienţii trataţi cu infliximab s-a produs închiderea tuturor fistulelor, în comparaţie cu 13% la cei care au utilizat placebo (p = 0,001).

*Tratamentul de întreţinere în boala Crohn activă fistulizată*

Eficacitatea perfuziilor repetate cu infliximab la pacienţii cu boală Crohn fistulizată au fost studiate într-un studiu clinic cu durata de 1 an (ACCENT II). Un total de 306 pacienţi au primit 3 doze de infliximab de 5 mg/kg în săptămânile 0, 2 şi 6. Iniţial, 87% dintre pacienţi au prezentat fistule perianale, 14% au prezentat fistule abdominale, iar 9% au prezentat fistule rectovaginale. Scorul CDAI median a fost 180. În săptămâna 14, 282 pacienţi au fost evaluaţi în ceea ce priveşte răspunsul clinic şi au fost randomizaţi pentru a primi fie placebo, fie 5 mg/kg infliximab la fiecare 8 săptămâni până în săptămâna 46.

Pacienţii care au răspuns la tratament până în săptămâna 14 (195/282) au fost analizaţi în ceea ce priveşte criteriul principal de evaluare, care a fost reprezentat de durata de timp de la randomizare până la dispariţia răspunsului (vezi Tabelul 7). Scăderea treptată a dozelor de corticosteroizi a fost permisă după săptămâna 6.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabelul 7**  **Efectele asupra ratei de răspuns, datele din studiul ACCENT II (pacienţii care au răspuns la tratament până în săptămâna 14)** | | | |
|  | ACCENT II (pacienţii care au răspuns la tratament până în săptămâna 14) | | |
| Întreţinere placebo  (nr = 99) | Întreţinere infliximab  (5 mg/kg)  (nr = 96) | Valoarea‑p |
| Durata de timp mediană până la dispariţia răspunsului până la finalul săptămânii 54 | 14 săptămâni | > 40 săptămâni | < 0,001 |
| **Săptămâna 54** | | | |
| Răspunsul privind fistula (%)a | 23,5 | 46,2 | 0,001 |
| Răspuns complet privind fistula (%)b | 19,4 | 36,3 | 0,009 |
| a O reducere ≥ 50% faţă de momentul iniţial în ceea ce priveşte numărul de fistule care prezintă drenaj într-o perioadă ≥ 4 săptămâni.  b Absenţa oricărei fistule care prezintă drenaj. | | | |

Începând cu săptămâna 22, pacienţii la care iniţial s-a înregistrat răspunsul la tratament, iar apoi nu au mai răspuns, au fost eligibili pentru trecerea la readministrarea tratamentului activ, o dată la 8 săptămâni, într-o doză cu 5 mg/kg mai mare decât doza care le-a fost repartizată iniţial. Dintre pacienţii din grupul cu infliximab 5 mg/kg care au trecut pe noua doză din cauza dispariţiei răspunsului privind fistula după săptămâna 22, 57% (12/21) au răspuns la readministrarea tratamentului cu infliximab 10 mg/kg la fiecare 8 săptămâni.

Nu s-a observat nicio diferenţă semnificativă între placebo şi infliximab în ceea ce priveşte procentul pacienţilor la care s-au închis fistulele până la săptămâna 54 pentru simptome cum sunt proctalgia, abcese şi infecţii ale tractului urinar sau pentru numărul de fistule noi dezvoltate în timpul tratamentului.

Tratamentul de întreţinere cu infliximab la fiecare 8 săptămâni a redus numărul de spitalizări în legătură cu afecţiunea şi intervenţiile chirurgicale comparativ cu placebo. Mai mult, s‑a observat o scădere a utilizării de corticosteroizi şi o îmbunătăţire a calităţii vieţii.

Colita ulcerativă la adulţi

Siguranţa şi eficacitatea Remicade au fost stabilite în două studii randomizate, dublu‑orb, placebo controlate (ACT 1 şi ACT 2) la pacienţii adulţi cu colită ulcerativă moderată sau severă (scor Mayo 6 până la 12; subscor Endoscopic ≥ 2) cu răspuns inadecvat la terapia convenţională [corticosteroizi orali, aminosalicilaţi şi/sau imunomodulatoare (6‑MP, AZA)]. Au fost permise doze stabile concomitente de aminosalicilaţi oral, corticosteroizi şi/sau imunomodulatoare. Pacienţii au fost randomizaţi în ambele studii pentru a primi fie placebo, fie 5 mg/kg Remicade, fie 10 mg/kg Remicade la săptămâna 0, 2, 6, 14 şi 22, şi în ACT 1 la săptămâna 30, 38 şi 46. Scăderea treptată a dozelor de corticosteroizi a fost permisă după săptămâna 8.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 8**  **Efectul asupra răspunsului clinic, remisiei clinice şi vindecări ale mucoasei la săptămânile 8 şi 30.**  **Date combinate din ACT 1 & 2** | | | | |
|  | Placebo | Infliximab | | |
| 5 mg/kg | 10 mg/kg | Combinat |
| Subiecţi randomizaţi | 244 | 242 | 242 | 484 |
| **Procentul subiecţilor în răspunsul clinic şi răspunsul clinic susţinut** | | | | |
| Răspuns clinic la săptămâna 8a | 33,2% | 66,9% | 65,3% | 66,1% |
| Răspuns clinic la săptămâna 30a | 27,9% | 49,6% | 55,4% | 52,5% |
| Răspuns susţinut  (răspuns clinic atât la  săptămâna 8 cât şi la săptămâna 30)a | 19,3% | 45,0% | 49,6% | 47,3% |
| **Procentul subiecţilor în remisie clinică şi remisie susţinută** | | | | |
| Remisie clinică la săptămâna 8a | 10,2% | 36,4% | 29,8% | 33,1% |
| Remisie clinică la săptămâna 30a | 13,1% | 29,8% | 36,4% | 33,1% |
| Remisie susţinută  (remisie atât la săptămâna 8 cât şi la săptămâna 30)a | 5,3% | 19,0% | 24,4% | 21,7% |
| **Procentul subiecţilor cu vindecarea mucoasei** | | | | |
| Vindecarea mucoasei la săptămâna 8a | 32,4% | 61,2% | 60,3% | 60,7% |
| Vindecarea mucoasei la săptămâna 30a | 27,5% | 48,3% | 52,9% | 50,6% |
| a p < 0,001, pentru fiecare grup tratat cu infliximab vs. placebo. | | | | |

Eficacitatea Remicade până la săptămâna 54 a fost stabilită în studiul ACT 1.

La săptămâna 54, 44,9% dintre pacienţii din grupul de tratament asociat cu infliximab au avut răspuns clinic, faţă de 19,8% în grupul de tratament placebo (p < 0,001). Remisia clinică şi vindecarea mucoasei au apărut la o proporţie mai mare de pacienţi în grupul de tratament asociat cu infliximab faţă de grupul de tratament placebo la săptămâna 54 (34,6% vs. 16,5%, p < 0,001 şi, respectiv, 46,1% vs. 18,2%, p < 0,001). Proporţia de pacienţi cu răspuns susţinut şi remisie susţinută la săptămâna 54 a fost mai mare în grupul de tratament asociat cu infliximab faţă de grupul de tratament placebo (37,9% vs. 14,0%, p < 0,001 şi respectiv 20,2% vs. 6,6%, p < 0,001).

O proporţie mai mare de pacienţi din grupul de tratament asociat cu infliximab au putut să întrerupă tratamentul cu corticosteroizi şi să rămână în acelaşi timp în remisie clinică, faţă de grupul de tratament cu placebo atât la săptămâna 30 (22,3% vs. 7,2%, p < 0,001, date comasate din ACT 1 şi ACT 2) cât şi la săptămâna 54 (21,0% vs. 8,9%, p = 0,022, date din ACT 1).

Analiza comasată a datelor din studiile ACT 1 şi ACT 2 şi a extensiilor lor, analizate de la iniţierea studiului timp de 54 săptămâni, a demonstrat o reducere a spitalizărilor şi a intervenţiilor chirurgicale datorate colitei ulcerative, pe perioada tratamentului cu infliximab. Numărul spitalizărilor datorate colitei ulcerative a fost semnificativ mai scăzut în cadrul grupurilor de tratament cu infliximab în doze de 5 şi 10 mg/kg comparativ cu grupul care a primit placebo (numărul mediu de spitalizări per 100 subiect‑ani; 21 şi 19 vs 40 în cadrul grupului placebo; p = 0,019 şi, respectiv p = 0,007). Numărul de intervenţii chirurgicale datorate CU a fost, de asemenea, mai scăzut în cadrul grupurilor de tratament cu infliximab în doze de 5 şi 10 mg/kg comparativ cu grupul care a primit placebo (numărul mediu de intervenţii chirurgicale per 100 subiect‑ani; 22 şi 19 vs. 34 în cadrul grupului placebo; p = 0,145 şi respectiv p = 0,022).

Proporţia subiecţilor care au suferit o colectomie în orice moment în intervalul de 54 săptămâni care au urmat primei perfuzii cu agentul din studiu, a fost colectată şi comasată pentru studiile ACT 1 şi ACT 2 şi pentru extensiile lor. Mai puţini subiecţi au suferit o colectomie în cadrul grupurilor cu infliximab în doze de 5 mg/kg (28/242 sau 11,6% [N.S]) şi 10 mg/kg (18/242 sau 7,4% [ p = 0,011]), comparativ cu grupul care a primit placebo (36/244; 14,8%).

Reducerea incidenţei colectomiei a fost examinată, de asemenea, şi într-un alt studiu randomizat, dublu‑orb ( C0168Y06) efectuat la pacienţi spitalizaţi (n = 45) cu colită ulcerativă activă moderată până la severă care nu au răspuns la tratamentul intravenos cu corticosteroizi şi care aveau, prin urmare, un risc crescut de colectomie. Colectomiile au fost semnificativ mai puţine pe perioada celor 3 luni de administrare de perfuzii din studiu, în cazul pacienţilor care au primit o singură doză de 5 mg/kg infliximab, comparativ cu pacienţii care au primit placebo (29,2% vs. 66,7%, p = 0,017)

În studiile ACT 1 şi ACT 2, infliximab a ameliorat calitatea vieţii, confirmată prin ameliorarea semnificativ statistic atât a măsurii specifice a bolii, IBDQ, cât şi a ameliorării rezultatelor chestionarului scurt cu 36 puncte, SF‑36.

Spondilita anchilozantă la adulţi

Eficacitatea şi siguranţa infliximab au fost evaluate în două studii multicentrice, dublu‑orb, placebo‑controlate, la pacienţi cu spondilită anchilozantă activă (Indexul Bath de Activitate a Spondilitei Anchilozante [BASDAI] scor ≥ 4 şi durere spinală ≥ 4 pe o scală de la 1‑10).

În primul studiu (P01522), care a avut o fază de 3 luni, dublu‑orb, 70 pacienţi au primit fiecare 5 mg/kg infliximab sau placebo în săptămânile 0, 2, 6 (35 pacienţi în fiecare grup). Din săptămâna 12, pacienţii din grupul placebo au fost trecuţi pe infliximab 5 mg/kg la intervale de 6 săptămâni până în săptămâna 54. După primul an de studiu, 53 pacienţi au continuat într-o extensie deschisă a studiului, până în săptămâna 102.

În al doilea studiu clinic (ASSERT), 279 pacienţi care au fost randomizaţi să primească fie placebo (grupul 1, nr. = 78) sau 5 mg/kg infliximab (grupul 2, nr. = 201) în săptămânile 0, 2 şi 6 şi la intervale de 6 săptămâni până în săptămâna 24. După aceea, toţi subiecţii au continuat cu infliximab la intervale de 6 săptămâni până în săptămâna 96. Grupul 1 a primit 5 mg/kg infliximab. În grupul 2, începând cu perfuzia din săptămâna 36, pacienţii care au avut BASDAI ≥ 3, la 2 vizite consecutive, au primit 7,5 mg/kg infliximab la intervale de 6 săptămâni până în săptămâna 96.

În ASSERT, îmbunătăţirea semnelor şi simptomelor a fost observată începând cu săptămâna 2. În săptămâna 24, numărul de pacienţi care au răspuns ASAS 20 a fost de 15/78 (19%) în grupul placebo şi 123/201 (61%) în grupul care a primit 5 mg/kg infliximab (p < 0,001 ). Au existat 95 subiecţi din grupul 2 care au continuat cu 5 mg/kg la intervale de 6 săptămâni. În săptămâna 102 au existat 80 subiecţi care continuau tratamentul cu infliximab şi dintre aceştia, 71 (89%) au avut răspuns ASAS 20.

În P01522, îmbunătăţirea semnelor şi simptomelor a fost observată începând din săptămâna 2. În săptămâna 12, numărul de pacienţi care au răspuns BASDAI 50 a fost de 3/35 (9%) în grupul placebo, şi de 20/35 (57%) în grupul care a primit 5 mg/kg infliximab (p < 0,01). Au existat 53 subiecţi care au continuat cu 5 mg/kg la intervale de 6 săptămâni. În săptămâna 102 au existat 49 subiecţi care continuau tratamentul cu infliximab şi dintre aceştia, 30 (61%) au avut răspuns BASDAI 50.

În ambele studii, funcţia fizică şi calitatea vieţii măsurate prin BASFI şi scorul de componentă fizică a SF‑36, s-au îmbunătăţit semnificativ.

Artrita psoriazică la adulţi

Eficacitatea şi siguranţa au fost studiate în două studii multicentrice dublu‑orb, placebo‑controlate, la pacienţi cu artrită psoriazică activă.

În primul studiu clinic (IMPACT), eficacitatea şi siguranţa infliximab au fost studiate la 104 pacienţi cu artrită psoriazică activă poliarticulară. În decursul celor 16 săptămâni ale fazei dublu‑orb, pacienţii au utilizat fie 5 mg/kg infliximab sau placebo în săptămânile 0, 2, 6 şi 14 (52 pacienţi în fiecare grup). Începând cu săptămâna 16, pacienţii din grupul placebo au fost trecuţi pe infliximab şi toţi pacienţii au utilizat deci 5 mg/kg infliximab la fiecare 8 săptămâni până în săptămâna 46. După primul an de studiu, 78 pacienţi au prelungit în mod deschis tratamentul până la săptămâna 98.

În al doilea studiu clinic (IMPACT 2), eficacitatea şi siguranţa infliximab au fost studiate la 200 pacienţi cu artrită psoriazică activă (≥ 5 articulaţii tumefiate şi ≥ 5 articulaţii dureroase). Patruzeci şi şase de procente din pacienţi au continuat tratamentul cu o doză stabilă de metotrexat (≤ 25 mg/săptămână). Pe durata fazei dublu‑orb de 24‑săptămâni pacienţii au primit fie 5 mg/kg infliximab sau placebo la săptămânile 0, 2, 6, 14, şi 22 (100 pacienţi în fiecare grup). La săptămâna 16, 47 pacienţi la care s‑a administrat placebo, cu ameliorare atât a articulaţiilor tumefiate cât şi a celor dureroase de < 10% faţă de start, au fost trecuţi pe inducţie cu infliximab (evadare timpurie). La săptămâna 24, toţi pacienţii trataţi cu placebo au fost trecuţi pe inducţie cu infliximab. Dozarea a continuat pentru toţi pacienţii până la săptămâna 46.

Rezultatele cheie privind eficacitatea pentru studiile IMPACT şi IMPACT 2 sunt prezentate în tabelul 9 mai jos:

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 9**  **Efecte pe ACR şi PASI în studiile IMPACT şi IMPACT 2** | | | | | | | |
|  | IMPACT | | | | IMPACT 2\* | | |
|  | Placebo (săptămâna 16) | Infliximab (săptămâna 16) | Infliximab  (săptămâna 98) | Placebo  (săptămâna 24) | | Infliximab (săptămâna 24) | Infliximab  (săptămâna 54) |
| Pacienţi randomizaţi | 52 | 52 | N/Aa | 100 | | 100 | 100 |
|  |  |  |  |  | |  |  |
| Răspuns ACR  (% pacienţi) |  |  |  |  | |  |  |
| N | 52 | 52 | 78 | 100 | | 100 | 100 |
| Răspuns\*ACR 20 | 5(10%) | 34 (65%) | 48 (62%) | 16 (16%) | | 54 (54%) | 53 (53%) |
| Răspuns\*ACR 50 | 0(0%) | 24 (46%) | 35 (45%) | 4 (4%) | | 41(41%) | 33 (33%) |
| Răspuns\*ACR 70 | 0(0%) | 15 (29%) | 27 (35%) | 2 (2%) | | 27 (27%) | 20 (20%) |
| Răspuns PASI  (% pacienţi)b |  |  |  |  | |  |  |
| N |  |  |  | 87 | | 83 | 82 |
| Răspuns\*\* PASI 75 |  |  |  | 1 (1%) | | 50 (60%) | 40 (48,8%) |
| \* analiza ITT unde subiecţii cu date incomplete au fost incluşi ca non‑respondenţi.  a Săptămâna 98 pentru IMPACT include încrucişare combinată pentru pacienţii cu placebo şi infliximab care au avut prelungire a tratamentului în sistem deschis.  b Bazat pe pacienţii cu PASI ≥ 2,5 la start pentru IMPACT, şi pacienţi cu ≥ 3% BSA implicare a tegumentelor psoriazice la start în IMPACT 2.  \*\* Răspunsul PASI 75 pentru IMPACT nu a fost inclus datorită N scăzut; p < 0,001 pentru infliximab vs. placebo la săptămâna 24 pentru IMPACT 2. | | | | | | | |

În IMPACT şi IMPACT 2, răspunsurile clinice au fost observate precoce chiar în săptămâna 2 şi s-au menţinut până la săptămâna 98 şi, respectiv 54. Eficacitatea a fost demonstrată cu sau fără utilizarea concomitentă a metotrexatului. Scăderea parametrilor activităţii periferice caracteristice artritei psoriazice (cum sunt numărul de articulaţii tumefiate, numărul de articulaţii dureroase/sensibile, dactilită şi prezenţa entezopatiei) au fost observate la pacienţii trataţi cu infliximab.

Modificările radiografice au fost evaluate în studiul IMPACT 2. Au fost colectate radiografii ale mâinilor şi picioarelor la momentul iniţial, la săptămâna 24 şi 54. Tratamentul cu infliximab a redus rata de progresie a afectării articulare periferice comparativ cu tratamentul cu placebo, obiectivul final primar la săptămâna 24, măsurat prin modificarea faţă de momentul iniţial a scorului vdH‑S modificat total (scorul mediu ± DS a fost de 0,82 ± 2,62 în grupul cu placebo comparativ cu ‑0,70 ± 2,53 în grupul cu infliximab; p < 0,001). În grupul cu infliximab, modificarea medie a scorului vdH-S modificat total a rămas sub 0 la momentul săptămâna 54.

La pacienţii trataţi cu infliximab s-a demonstrat o îmbunătaţire semnificativă a stării fizice conform evaluării HAQ. În IMPACT 2 ameliorarea semnificativă a calităţii vieţii legată de sănătate a fost de asemenea demonstrată prin măsurători ale componentelor fizice şi mentale ale scorului SF‑36.

Psoriazis la adulţi

Eficacitatea infliximabului a fost evaluată în două studii multicentrice randomizate dublu‑orb: SPIRIT şi EXPRESS. În ambele studii pacienţii prezentau plăci psoriazice (Suprafaţa Corporală [BSA] ≥ 10% şi Arii de Psoriazis şi Indexul de Severitate (Scor [PASI] ≥ 12). Obiectivul final primar în ambele studii l-a reprezentat procentul de pacienţi care au obţinut o ameliorare a PASI ≥ 75% în săptămâna 10 faţă de momentul iniţial.

SPIRIT a evaluat eficacitatea terapiei de inducţie cu infliximab la 249 pacienţi cu plăci psoriazice care au utilizat anterior PUVA sau tratament sistemic. La pacienţi s-au efectuat perfuzii cu 3 sau cu 5 mg infliximab/kg sau cu placebo în săptămânile 0, 2 şi 6. Pacienţii cu un scor PGA ≥ 3 au îndeplinit condiţiile pentru a li se administra o perfuzie suplimentară cu acelaşi tratament în săptămâna 26.

În SPIRIT, proporţia de pacienţi care au obţinut PASI 75 în săptămâna 10 a fost de 71,7% în grupul care a utilizat 3 mg infliximab/kg, 87,9% în grupul care a utilizat 5 mg infliximab/kg şi 5,9% în grupul care a utilizat placebo (p < 0,001). În săptămâna 26, la 20 săptămâni după ultima doză de inducţie, 30% dintre pacienţii din grupul tratat cu 5 mg/kg şi 13,8% din grupul tratat cu 3 mg/kg au obţinut PASI 75. Între săptămânile 6 şi 26 simptomele de psoriazis au revenit treptat cu un interval mediu de recădere a bolii > 20 săptămâni. Nu s-au observat fenomene de rebound.

EXPRESS a evaluat eficacitatea terapiei de inducţie şi de întreţinere cu infliximab la 378 pacienţi cu psoriazis în plăci. Pacienţilor li s-au administrat perfuzii cu 5 mg infliximab/kg sau placebo în săptămânile 0, 2 şi 6 urmate de terapie de întreţinere la fiecare 8 săptămâni până în săptămâna 22 în grupul tratat cu placebo şi până în săptămâna 46 în grupul tratat cu infliximab. În săptămâna 24, grupul tratat cu placebo a fost trecut pe terapie de inducţie cu infliximab (5 mg/kg), urmat de terapie de întreţinere cu infliximab (5 mg/kg). Leziunile psoriazice la nivelul unghiilor au fost evaluate folosind Scala de Severitate a Psoriazisului Unghiilor (NAPSI – Nail Psoriazis Severity Index). Cu toate că nu au prezentat rezistenţă, 71,4% dintre pacienţi utilizaseră anterior tratament cu PUVA, metotrexat, ciclosporină sau acitretină. Rezultatele principale sunt prezentate în Tabelul 10. La subiecţii trataţi cu infliximab răspunsuri semnificative PASI 50 au apărut la prima vizită medicală (săptămâna 2) şi răspunsuri PASI 75 la a doua vizită medicală (săptămâna 6). Eficacitatea a fost similară în subgrupul de pacienţi care au utilizat anterior terapii sistemice comparativ cu populaţia de studiu totală.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabel 10**  **Rezumatul răspunsului PASI, scorului PGA şi procentului de pacienţi la care au dispărut leziunile unghiilor, la săptămânile 10, 24 şi 50. EXPRESS.** | | |
|  | Placebo → Infliximab  5 mg/kg  (la săptămâna 24) | Infliximab  5 mg/kg |
| **Săptămâna 10** | | |
| N | 77 | 301 |
| ameliorare ≥ 90% | 1 (1,3%) | 172 (57,1%)a |
| ameliorare ≥ 75% | 2 (2,6%) | 242 (80,4%)a |
| ameliorare ≥ 50% | 6 (7,8%) | 274 (91,0%) |
| Scor PGA fără leziuni (0) sau cu leziuni minime (1) | 3 (3,9%) | 242 (82,9%)ab |
| Scor PGA fără leziuni (0) sau cu leziuni minime (1) sau cu leziuni moderate (2) | 14 (18,2%) | 275 (94,2%)ab |
| **Săptămâna 24** | | |
| N | 77 | 276 |
| ameliorare ≥ 90% | 1 (1,3%) | 161 (58,3%)a |
| ameliorare ≥ 75% | 3 (3,9%) | 227 (82,2%)a |
| ameliorare ≥ 50% | 5 (6,5%) | 248 (89,9%) |
| Scor PGA fără leziuni (0) sau cu leziuni minime (1) | 2 (2,6%) | 203 (73,6%)a |
| Scor PGA fără leziuni (0) sau cu leziuni minime (1) sau cu leziuni moderate (2) | 15 (19,5%) | 246 (89,1%)a |
| **Săptămâna 50** | | |
| N | 68 | 281 |
| ameliorare ≥ 90% | 34 (50,0%) | 127 (45,2%) |
| ameliorare ≥ 75% | 52 (76,5%) | 170 (60,5%) |
| ameliorare ≥ 50% | 61 (89,7%) | 193 (68,7%) |
| Scor PGA fără leziuni (0) sau cu leziuni minime (1) | 46 (67,6%) | 149 (53,0%) |
| Scor PGA fără leziuni (0), sau cu leziuni minime (1) sau cu leziuni moderate (2) | 59 (86,8%) | 189 (67,3%) |
| **Toate unghiile curatec** | | |
| Săptămâna 10 | 1/65 (1,5%) | 16/235 (6,8%) |
| Săptămâna 24 | 3/65 (4,6%) | 58/223 (26,0%) |
| Săptămâna 50 | 27/64 (42,2%) | 92/226 (40,7%) |
| a p < 0,001, pentru fiecare grup tratat cu infliximab comparativ cu grupul control.  b n = 292.  c Analiza a avut la bază subiecţii cu psoriazis al unghiilor la iniţierea studiului (81,8% din subiecţi). Scorurile medii NAPSI la iniţierea studiului au fost de 4,6 în cadrul grupului cu infliximab, respectiv 4,3 în cadrul grupului cu placebo. | | |

Au fost demonstrate îmbunătăţiri semnificative faţă de momentul iniţierii în ceea ce priveşte scorurile DLQI (p < 0,001) şi scorurile componentei fizice şi mentale ale SF 36 ( p < 0,001 pentru fiecare componentă în parte).

**Copii şi adolescenţi**

Boala Crohn la copii şi adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani)

În studiul REACH, 112 pacienţi (cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani, cu vârsta medie de 13 ani), cu boală Crohn moderată până la severă, activă (PCDAI mediu 40) şi cu răspuns inadecvat la terapia convenţională, au fost trataţi cu 5 mg/kg infliximab în săptămânile 0, 2 şi 6. Toţi pacienţii trebuiau să primească o doză stabilă de 6‑MP, AZA sau MTX (35% dintre ei primeau de asemenea şi corticosteroizi la iniţierea studiului). Pacienţii care au fost evaluaţi de către investigator ca prezentând un răspuns clinic la tratament în săptămâna 10, au fost împărţiţi aleatoriu şi au fost trataţi cu 5 mg/kg infliximab fie la un interval de 8 săptămâni, fie la 12 săptămâni, ca tratament de întreţinere. Dacă răspunsul clinic dispărea pe parcursul tratamentului de întreţinere, era permisă trecerea pe o doză mai mare (10 mg/kg) şi/sau scurtarea intervalului de administrare (8 săptămâni). Treizeci şi doi (32) dintre copii şi adolescenţi au trecut pe o doză mai mare (9 subiecţi din grupul cu tratament de întreţinere o dată la 8 săptămâni şi 23 subiecţi din grupul cu tratament de întreţinere o dată la 12 săptămâni). Douăzeci şi patru dintre aceşti pacienţi (75%) au recuperat răspunsul clinic după trecerea pe doza mai mare.

Proporţia subiecţilor care prezentau răspuns clinic în săptămâna 10-a fost de 88,4% (99/112). Proporţia subiecţilor care au intrat în remisiune clinică în săptămâna 10 a fost de 58,9% (66/112).

În săptămâna 30, proporţia subiecţilor în remisiune clinică a fost mai mare în grupul cu tratament de întreţinere o dată la 8 săptămâni (59,6%, 31/52), decât în cea cu tratament de întreţinere o dată la 12 săptămâni (35,3%, 18/51; p = 0,013). În săptămâna 54, valorile au fost de 55,8% (29/52) şi 23,5% (12/51) pentru grupul cu tratament de întreţinere o dată la 8 săptămâni, respectiv pentru cel cu tratament o dată la 12 săptămâni (p < 0,001).

Datele despre fistule au provenit din scorurile PCDAI. Din 22 subiecţi care aveau fistule la începerea studiului, 63,6% (14/22), 59,1% (13/22) şi 68,2% (15/22) se aflau în remisiune completă a fistulei în săptămâna 10, 30, şi respectiv 54, în cadrul grupurilor cu tratament de întreţinere o dată la 8 săptămâni şi la 12 săptămâni, combinate.

În plus, s-au observat îmbunătăţiri semnificative din punct de vedere statistic şi clinic în ceea ce priveşte calitatea vieţii şi înălţimea, cât şi o reducere semnificativă a utilizării corticosteroizilor, faţă de momentul începerii studiului.

Copii şi adolescenţi cu colită ulcerativă (vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani)

Siguranţa şi eficacitatea infliximab au fost evaluate într‑un studiu clinic, multicentric, randomizat, de tip deschis, cu grup paralel de studiu (C0168T72) efectuat la 60 de copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani (vârsta medie 14,5 ani) cu colită ulcerativă activă moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12; subscore endoscopic ≥ 2) cu un răspuns inadecvat la tratamentul convenţional. Iniţial la 53% dintre pacienţi s‑a administrat tratament imunomodulator (6‑MP, AZA şi/sau MTX) şi la 62% dintre pacienţi s‑a administrat corticosteroizi. Intreruperea tratamentului cu imunomodulatoare şi reducerea treptată a corticosteroizilor au fost permise după săptămâna 0.

Tuturor pacienţilor li s‑a administrat o terapie de inducţie de 5 mg/kg în săptămânile 0, 2, şi 6. Pacienţilor care nu au răspuns la infliximab în săptămâna 8 (n = 15), nu li s‑a mai administrat niciun medicament şi au revenit la măsurile de urmărire de siguranţă. În săptămâna 8, 45 de pacienţi au fost randomizaţi şi li s‑a administrat infliximab 5 mg/kg la fiecare 8 săptămâni sau 12 săptămâni ca şi schemă de tratament de întreţinere.

Procentul pacienţilor cu răspuns clinic în săptămâna 8 a fost 73,3% (44/60). Răspunsul clinic în săptămâna 8 a fost similar între cei cu sau fără tratament imunomodulator iniţial. Remisiunea clinică în săptămâna 8 a fost 33,3% (17/51) măsurată cu scorul indicelui de activitate a colitei ulcerative la copii şi adolescenţi (PUCAI).

În săptămâna 54, procentul de pacienţi în remisiune clinică măsurată cu scorul PUCAI a fost 38% (8/21) în grupul cu tratament de întreţinere la fiecare 8 săptămâni şi 18% (4/22) în grupul de tratament de întreţinere la fiecare 12 săptămâni. Pentru pacienţii la care s‑a administrat iniţial corticosteroizi, procentul pacienţilor în remisiune şi la care nu li se administrează corticosteroizi în săptămâna 54 a fost 38,5% (5/13) pentru grupul de tratament de întreţinere la fiecare 8 săptămâni şi 0% (0/13) pentru grupul de tratament de întreţinere la fiecare 12 săptămâni.

În acest studiu, au fost mai mulţi pacienţi în grupa de vârstă cuprinsă între 12 şi 17 ani faţă de grupa de vârstă cuprinsă între 6 şi 11 ani (45/60 vs 15/60). În timp ce numărul de pacienţi în fiecare subgrup este prea mic pentru a trage concluzii definitive privind efectul vârstei, a existat un număr mai mare în grupul de vârstă mai mică, care au crescut doza sau au întrerupt tratamentul datorită eficacităţii necorespunzătoare.

Alte indicaţii pentru copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor clinice cu Remicade efectuate la toate subgrupele de copii şi adolescenţi, în poliartrită reumatoidă, poliartrită juvenilă idiopatică, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă, psoriazis şi Boală Crohn (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Administrarea unor perfuzii intravenoase unice de 1, 3, 5, 10 sau 20 mg/kg infliximab a produs creşteri ale concentraţiei plasmatice maxime (Cmax) şi ale ariei de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp (ASC) proporţionale cu doza. Volumul de distribuţie (Vd median de 3 - 4,1 litri) la starea de echilibru nu a fost dependent de doza administrată şi a indicat distribuţia infliximab cu preponderenţă în compartimentul vascular. Nu s-a observat o dependenţă de timp a farmacocineticii. Căile de eliminare a infliximab nu au fost caracterizate. În urină nu s-a detectat infliximab nemodificat. La pacienţii cu poliartrită reumatoidă, nu s-au observat diferenţe majore în clearance-ul sau volumul de distribuţie dependente de vârstă sau greutate. Nu a fost studiată farmacocinetica infliximabului la pacienţii vârstnici. Nu s-au efectuat studii la pacienţii cu afecţiuni hepatice sau renale.

La doze unice de 3,5 sau 10 mg/kg, valorile mediane ale Cmax au fost de 77, 118 şi, respectiv 277 micrograme/ml. Timpii mediani de înjumătăţire prin eliminare la aceste doze au variat între 8 şi 9,5 zile. La majoritatea pacienţilor, infliximab a putut fi detectat în ser timp de cel puţin 8 săptămâni după administrarea dozei unice recomandate de 5 mg/kg pentru boala Crohn şi doza de întreţinere de 3 mg/kg, o dată la 8 săptămâni pentru poliartrita reumatoidă.

Administrarea repetată de infliximab (5 mg/kg în săptămânile 0, 2 şi 6, în boala Crohn cu fistule, 3 sau 10 mg/kg, o dată la 4 sau 8 săptămâni, în poliartrita reumatoidă) a avut drept consecinţă o acumulare slabă a infliximabului în ser, după cea de-a doua doză. Nu s-au observat acumulări relevante din punct de vedere clinic. La majoritatea pacienţilor care prezentau boala Crohn cu fistule, infliximab a fost detectat în ser timp de 12 săptămâni (între 4 şi 28 săptămâni) după administrarea tratamentului.

*Copii şi adolescenţi*

Analizele farmacocinetice populaţionale bazate pe datele obţinute de la pacienţi cu colită ulcerativă (N = 60), boală Crohn (N = 112), artrită reumatoidă juvenilă (N = 117) şi boală Kawasaki (N = 16) cu un interval de vârstă global cuprins între 2 luni şi 17 ani, a indicat că expunerea la infliximab a fost dependentă de greutatea corporală într‑un mod nelinear. După administrarea a 5 mg/kg Remicade la fiecare 8 săptămâni expunerea mediană, estimată la starea de echilibru la infliximab, (aria de sub curbă‑curba timp la starea de echilibru, ASCSC) la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 ani şi 17 ani a fost cu aproximativ 20% mai mică decât expunerea mediană, estimată la starea de echilibru la medicament la adulţi. ASCSE mediană la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 2 ani şi sub 6 ani a fost estimată a fi cu aproximativ 40% mai mică decât cea la adulţi, cu toate că numărul de pacienţi care să susţină această estimare este limitat.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Infliximab nu reacţionează încrucişat cu TNFα aparţinând altor specii decât cea umană şi cea a cimpanzeilor. De aceea, datele preclinice de siguranţă convenţionale privind infliximab sunt limitate. Studiile de toxicitate asupra dezvoltării, efectuate la şoareci, prin utilizarea unui anticorp analog care inhibă selectiv activitatea funcţională a TNFα de şoarece, nu au indicat efecte toxice la mamă, embriotoxicitate sau teratogenitate. Într-un studiu privind fertilitatea şi funcţia generală de reproducere, numărul de femele de şoarece gestante a fost redus după administrarea aceluiaşi anticorp analog. Nu se cunoaşte dacă această constatare s-a datorat efectelor asupra masculilor şi/sau femelelor. Într-un studiu de toxicitate după doze repetate la şoarece, cu durată de 6 luni, folosind acelaşi anticorp analog împotriva TNFα de şoarece, s-au observat depuneri pe capsula cristalinului la o parte a populaţiei masculine tratate. Nu s-au efectuat examene oftalmologice specifice pentru a investiga relevanţa acestui efect la om.

Nu au fost efectuate studii pe termen lung de evaluare a potenţialului carcinogen al infliximabului. Studiile efectuate la şoarece cu deficit de TNFα nu au demonstrat o creştere a tumorilor la stimularea cu iniţiatori şi/sau promotori tumorali cunoscuţi.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Fosfat de sodiu dibazic

Polisorbat 80 (E433)

**6.2 Incompatibilităţi**

În absenţa studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

**6.3 Perioada de valabilitate**

Înainte de reconstituire:

3 ani la 2°C–8°C.

Remicade poate fi păstrat la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la 6 luni, dar fără a depăși data de expirare originală. Noua dată de expirare trebuie scrisă pe cutie. După scoaterea din depozitarea frigorifică, Remicade nu trebuie reintrodus în frigider.

După reconstituire și diluare:

Stabilitatea fizico-chimică pentru soluţia diluată în uz, s-a demonstrat pentru până la 28 zile la 2°C‑8°C și pentru încă 24 ore la 25°C, după ce este scos de la frigider. Din punct de vedere microbiologic, soluţia perfuzabilă trebuie administrată imediat, timpul şi condiţiile de păstrare înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului şi în mod normal nu trebuie să depăşească 24 ore la 2°C–8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C–8°C).

Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului de până la 25°C înainte de reconstituire, vezi pct. 6.3.

Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Flacon din sticlă tip 1 cu dop din cauciuc şi capsă de aluminiu, protejate cu capac din plastic.

Remicade este disponibil în cutii cu 1, 2, 3, 4 sau 5 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauţii speciale privind manipularea şi eliminarea reziduurilor**

1. Se calculează doza şi numărul de flacoane de Remicade necesare. Fiecare flacon de Remicade conţine 100 mg infliximab. Se calculează volumul total necesar de soluţie reconstituită de Remicade.

2. În condiţii aseptice, se reconstituie în fiecare flacon de Remicade, 10 ml apă pentru preparate injectabile, utilizând o seringă prevăzută cu un ac de calibrul 21 (0,8 mm) sau mai mic. Se îndepărtează sigiliul flaconului şi se şterge suprafaţa cu un tampon îmbibat cu alcool 70%. Se introduce acul seringii în flacon prin partea centrală a dopului de cauciuc şi se îndreaptă jetul de apă pentru preparate injectabile către peretele de sticlă al flaconului. Se agită uşor soluţia, cu o mişcare circulară, pentru dizolvarea liofilizatului. Se evită agitarea prelungită sau energică. A NU SE SCUTURA FLACONUL. Spumarea soluţiei reconstituite nu este neobişnuită. Se lasă soluţia reconstituită în repaus timp de 5 minute. Se verifică dacă soluţia este incoloră până la galben deschis şi opalescentă. În soluţie pot apărea câteva particule fine translucide, deoarece infliximab este o proteină. Nu se utilizează soluţia dacă prezintă particule opace în suspensie, modificări de culoare sau alte particule străine.

3. Se diluează volumul total al dozei de soluţie reconstituită de Remicade până la 250 ml cu soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Nu se diluează soluția reconstituită de Remicade cu niciun alt solvent. Diluarea se poate realiza prin extragerea unui volum de soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) din flaconul sau punga pentru perfuzie de 250 ml egal cu volumul de soluţie reconstituită de Remicade. Se adaugă uşor întregul volum de soluţie reconstituită de Remicade la cei 250 ml soluţie perfuzabilă din flacon sau punga pentru perfuzie. Se agită uşor. Pentru volume mai mari de 250 ml, utilizați fie o pungă de perfuzie mai mare (cum ar fi de 500 ml, 1000 ml), fie mai multe pungi de perfuzie de 250 ml pentru a vă asigura că concentrația soluției perfuzabile nu depășește 4 mg/ml. Dacă este păstrată la frigider după reconstituire și diluare, soluția perfuzabilă trebuie lăsată să se echilibreze la temperatura camerei la 25°C timp de 3ore înainte de Pasul 4 (perfuzie). Depozitarea pentru mai mult de 24 ore la 2°C‑8°C se aplică doar preparatului de Remicade din punga de perfuzie.

4. Se administrează soluţia perfuzabilă într-un interval de timp cel puţin egal cu durata recomandată (vezi pct. 4.2). Se utilizează un set de perfuzie cu filtru steril, apirogen, care leagă puţin proteinele (dimensiunea porilor de 1,2 micrometri sau mai puţin). Întrucât soluţia nu conţine conservanţi, se recomandă ca administrarea perfuziei să fie începută cât mai repede posibil, în decurs de 3 ore de la momentul reconstituirii şi al diluării. Dacă nu este utilizată imediat, timpul şi condiţiile de păstrare înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului şi în mod normal nu trebuie să depăşească 24 ore la 2°C–8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate (vezi pct. 6.3 de mai sus). A nu se păstra niciun rest de soluţie perfuzabilă în vederea reutilizării.

5. Nu au fost efectuate studii de compatibilitate fizică şi biochimică pentru evaluarea posibilităţii administrării Remicade în asociere cu alte substanţe. Nu se administrează Remicade în asociere cu alte substanţe în aceeaşi linie intravenoasă.

6. Înaintea administrării, se inspectează vizual Remicade pentru a putea identifica prezenţa particulelor suspendate sau a modificărilor de culoare. Nu se utilizează soluţia dacă se observă particule opace, modificări de culoare sau particule străine.

7. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Olanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/99/116/001

EU/1/99/116/002

EU/1/99/116/003

EU/1/99/116/004

EU/1/99/116/005

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 13 august 1999.

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 2 iulie 2009.

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a

Medicamentului <https://www.ema.europa.eu>

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL(FABRICANŢII) SUBSTANŢEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL(FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANŢII) SUBSTANŢEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL(FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului(fabricanţilor) substanţei biologic active

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

Janssen Biotech Inc., 200 Great Valley Parkway Malvern, Pennsylvania 19355‑1307, Statele Unite ale Americii

Numele şi adresa fabricantului(fabricanţilorilor) responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene a Medicamentului.
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).
* **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Programul educațional constă într-un card de reamintire al pacientului care trebuie să fie păstrat de către acesta. Cardul are atât scopul de a reaminti pacientului să noteze datele și rezultatele testelor specifice, cât și de a facilita schimbul de informații speciale dintre pacient și profesionistul (profesioniștii) din domeniul sănătății (PDS) care tratează pacientul, cu privire la tratamentul în curs cu medicamentul.

**Cardul de reamintire al pacientului** trebuie să conţină următoarele mesaje cheie:

* reamintire adresată pacienților de a arăta cardul de reamintire al pacientului tuturor PDS care îi tratează, inclusiv în situații de urgență, și un mesaj pentru a informa PDS despre faptul că pacientul utilizează Remicade
* mențiune conform căreia denumirea comercială și numărul de serie trebuie înregistrate
* Prevederea de a înregistra tipul, data și rezultatele evaluărilor pentru TBC
* Faptul că tratamentul cu Remicade poate crește riscurile de infecție gravă/septicemie, infecții oportuniste, tuberculoză, reactivarea hepatitei B și exacerbarea infecției BCG la sugarii expuși *in utero* sau prin alăptare la infliximab și în ce moment trebuie solicitată asistenţă din partea unui PDS
* Detalii de contact ale medicului prescriptor

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Remicade 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

infliximab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conţine infliximab 100 mg.

După reconstituire un ml conține infliximab 10 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienţi: fosfat de sodiu dibazic, fosfat de sodiu monobazic, polisorbat 80 (E433) şi zahăr.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1 flacon a 100 mg

2 flacoane a 100 mg

3 flacoane a 100 mg

4 flacoane a 100 mg

5 flacoane a 100 mg

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă.

A se reconstitui şi dilua înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

EXP, dacă nu este păstrat la frigider \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă de până la 6 luni, dar fără a depăși data de expirare originală.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/99/116/001 1 flacon 100 mg

EU/1/99/116/002 2 flacoane 100 mg

EU/1/99/116/003 3 flacoane 100 mg

EU/1/99/116/004 4 flacoane 100 mg

EU/1/99/116/005 5 flacoane 100 mg

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Remicade 100 mg pulbere pentru concentrat

infliximab

infliximabum

i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire şi diluare

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Serie

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

100 mg

**6. ALTELE**

|  |  |
| --- | --- |
| **Remicade**  infliximab  **Card de Reamintire al Pacientului**  Nume pacient:  Nume medic:  Numărul de telefon al medicului:  Acest card de reamintire al pacientului conţine informaţii importante legate de siguranţa produsului pe care trebuie să le ştiţi înainte şi în timpul tratamentului cu Remicade.  Prezentaţi acest card oricărui medic care vă tratează.  Vă rugăm citiţi cu atenţie „Prospectul pentru Pacient” pentru Remicade înainte de a începe utilizarea acestui medicament.  Data iniţierii tratamentului cu Remicade:  Administrări curente:  Este important ca dumneavoastră și medicul dumneavoastră să notați numele și numărul seriei medicamentului.  Solicitaţi medicului să înregistreze mai jos tipul şi data ultimei evaluări pentru tuberculoză (TBC):  Test Test  Data Data  Rezultat: Rezultat:  Vă rugăm să vă asiguraţi că aveţi la dumneavoastră când vă prezentaţi la medic o listă completă cu toate medicamentele pe care le utilizaţi.  Lista alergiilor:  Lista altor medicamente: | **Infecţii**  **Înainte de a începe tratamentul cu Remicade:**   * Spuneţi medicului dacă aveţi o infecţie, chiar dacă este minoră. * Este foarte important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă aţi avut vreodată TBC sau dacă aţi fost în contact cu o persoană care a avut TBC. Medicul vă va testa pentru a vedea dacă aveţi TBC. Solicitaţi medicului să consemneze mai jos pe card tipul şi datele ultimelor investigaţii pentru TBC * Spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi hepatită B sau dacă ştiţi sau suspectaţi că sunteţi purtător al virusului hepatitei B   **În timpul tratamentului cu Remicade:**   * Informaţi imediat medicul dacă aveţi simptome de infecţie. Aceste simptome includ febră, senzaţie de oboseală, tuse (persistentă), respiraţie dificilă, scădere în greutate, transpiraţii nocturne, diaree, răni, probleme dentare, arsuri când urinaţi sau simptome asemănătoare gripei.   **Sarcină, alăptare și vaccinări**   * În cazul în care vi s-a administrat Remicade în timpul sarcinii sau dacă alăptați, este important să îl informați pe medicul copilului dumneavoastră despre aceasta, înainte ca acestuia să îi fie administrat orice vaccin. Copilului dumneavoastră nu trebuie să îi fie administrat un „vaccin cu germeni vii”, cum ar fi BCG (folosit pentru a preveni tuberculoza) timp de 12 luni de la naștere sau în timp ce alăptați, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră recomandă altfel.   Păstraţi cu dumneavoastră acest card timp de 4 luni de la administrarea ultimei dozei de Remicade, sau în cazul sarcinii, timp de 12 luni de la nașterea copilului. Reacţiile adverse pot apărea mult timp după ultima dumneavoastră doză. |

B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Remicade 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

infliximab (infliximabum)

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Medicul vă va înmâna un card de reamintire al pacientului, care conţine informaţii importante de siguranţă pe care trebuie să le ştiţi înainte şi în timpul tratamentului cu Remicade.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse adresaţi‑vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Remicade şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Remicade

3. Cum se administrează Remicade

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Remicade

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Remicade şi pentru ce se utilizează**

Remicade conţine substanţa activă infliximab. Infliximab este un anticorp monoclonal – un tip de proteină care se leagă de o anumită structură din organism numită TNF (factor de necroză tumorală) alfa.

Remicade aparţine unui grup de medicamente numite „blocante ale TNF”. Este utilizat la adulţi pentru următoarele afecţiuni inflamatorii:

* Poliartrita reumatoidă
* Artrita psoriazică
* Spondilita anchilozantă (boala Bechterew)
* Psoriazis

Remicade este de asemenea utilizat la pacienţi adulţi şi copii cu vârsta mai mare de 6 ani pentru:

* Boala Crohn
* Colita ulcerativă

Remicade funcţionează prin legarea selectivă de TNF alfa și blocarea acțiunii acesteia. TNF alfa este implicată în procesele inflamatorii din corp, deci blocarea acesteia poate reduce inflamaţia din organism.

**Poliartrita reumatoidă**

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulaţiilor. Dacă aveţi poliartrită reumatoidă activă, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Remicade pe care îl veţi lua în asociere cu alt medicament numit metotrexat pentru:

* Diminuarea semnelor şi a simptomelor bolii dumneavoastră
* Încetinirea deteriorării articulaţiilor dumneavoastră
* Îmbunătăţirea stării dumneavoastră fizice.

**Artrita psoriazică**

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulaţiilor, de obicei asociată psoriazisului. Dacă aveţi artrită psoriazică activă, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Remicade pentru:

* Diminuarea semnelor şi a simptomelor bolii dumneavoastră
* Încetinirea deteriorării articulaţiilor dumneavoastră
* Îmbunătăţirea stării dumneavoastră fizice.

**Spondilita anchilozantă (Boala Bechterew)**

Spondilita anchilozantă este o boală inflamatorie a coloanei vertebrale. Dacă aveţi spondilită anchilozantă, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Remicade pentru:

* Diminuarea semnelor şi simptomelor bolii dumneavoastră
* Îmbunătăţirea stării dumneavoastră fizice.

**Psoriazis**

Psoriazisul este o boală inflamatorie a pielii. Dacă aveţi psoriazis în plăci, moderat până la sever, vi se vor administra mai întâi alte medicamente sau tratamente cum ar fi fototerapie. Dacă aceste medicamente sau tratamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Remicade pentru diminuarea semnelor şi simptomelor bolii dumneavoastră.

**Colită ulcerativă**

Colita ulcerativă este o boală inflamatorie a intestinului. Dacă aveţi colită ulcerativă, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Remicade pentru tratamentul bolii dumneavoastră.

**Boala Crohn**

Boala Crohn este o boală inflamatorie a intestinului. Dacă aveţi boală Crohn vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Remicade pentru:

* A trata boala Chron activă
* A diminua numărul de orificii anormale (fistule) dintre intestin şi tegument care nu au fost controlate prin administrarea altor medicamente sau prin intervenţie chirurgicală.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Remicade**

**Nu trebuie să vi se administreze Remicade dacă:**

* Sunteţi alergic la infliximab sau la oricare dintre celelalte componente ale Remicade (enumerate la punctul 6).
* Sunteţi alergic (hipersensibil) la proteinele obţinute de la şoarece.
* Aveţi tuberculoză (TBC) sau altă infecţie severă cum sunt pneumonia sau sepsisul.
* Aveţi insuficienţă cardiacă care este moderată sau severă.

Nu utilizați Remicade dacă aveţi oricare dintre cele de mai sus. Dacă nu sunteţi sigur, discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte să vi se administreze Remicade.

**Atenţionări şi precauţii**

Înaintea sau în timpul tratamentului cu Remicade, adresaţi‑vă medicului dumneavoastră dacă aveţi:

Tratament anterior cu Remicade

* Spuneţi medicului dumneavoastră dacă aţi avut tratament anterior cu Remicade şi acum reîncepeţi tratamentul cu Remicade.

Dacă aţi avut o pauză în administrarea Remicade mai mare de 16 săptămâni, există un risc mai mare de reacţii alergice la reluarea tratamentului.

Infecţii

* Spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Remicade dacă aveţi o infecţie, chiar dacă este minoră.
* Spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Remicade dacă aţi locuit sau călătorit vreodată într-o zonă unde sunt întâlnite frecvent boli numite histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză,. Aceste infecţii sunt cauzate de tipuri specifice de ciuperci care pot afecta plămânii sau alte părţi ale corpului.
* Este posibil să faceţi mai uşor infecţii atunci când urmaţi tratament cu Remicade. Dacă sunteţi în vârstă de 65 de ani sau mai mult, aveţi un risc mai mare.
* Aceste infecţii pot fi grave şi includ tuberculoza, infecţiile cauzate de viruşi, fungi, bacterii sau alte organisme din mediu şi sepsis care pot pune viaţa în pericol.

Informaţi medicul dumneavoastră imediat dacă aveţi orice simptome de infecţie în timpul tratamentului cu Remicade. Aceste simptome includ febră, tuse, simptome asemănătoare gripei, stare de rău, piele roşie sau fierbinte, răni sau probleme dentare. Medicul dumneavoastră ar putea decide oprirea temporară a tratamentului cu Remicade.

Tuberculoză (TBC)

* Este foarte important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă aţi avut vreodată TBC sau dacă aţi venit în contact apropiat cu cineva care a avut sau are TBC.
* Medicul dumneavoastră vă va face teste pentru a vedea dacă aveţi TBC. La pacientii trataţi cu Remicade au fost raportate cazuri de TBC, chiar și la pacienții care au fost deja tratați cu medicamente pentru TBC. Medicul dumneavoastră va consemna aceste teste pe cardul de reamintire al pacientului.
* Dacă medicul dumneavoastră crede că aveţi un risc de a avea TBC, este posibil să primiţi medicamente pentru tratamentul TBC înainte de a vi se administra Remicade.

Informaţi imediat medicul dumneavoastră dacă aveţi simptome de TBC în timpul tratamentului cu Remicade. Aceste simptome includ tuse persistentă, scădere în greutate, senzaţie de oboseală, febră, transpiraţii nocturne.

Virusul hepatitei B

* Spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Remicade dacă sunteţi purtător al hepatitei B sau dacă aţi avut vreodată hepatită B.
* Spuneţi medicului dumneavoastră dacă bănuiţi că aveţi un risc de a contacta hepatita B.
* Medicul dumneavoastră trebuie să vă testeze pentru prezenţa hepatita B.
* Tratamentul cu medicamente blocante ale TNF cum ar fi Remicade pot determina reactivarea virusului hepatitei B la pacienţii purtători ai acestui virus, ceea ce în unele cazuri poate pune în pericol viaţa.

Probleme cardiace

* Informaţi medicul dumneavoastră dacă aveţi orice probleme cardiace, cum ar fi insuficienţa cardiacă uşoară.
* Medicul dumneavoastră va dori să vă supravegheze îndeaproape inima.

Informaţi imediat medicul dumneavoastră dacă aveţi simptome noi sau simptomele existente de insuficienţă cardiacă se înrăutăţesc în timpul tratamentului cu Remicade. Simptomele includ respiraţie dificilă sau umflarea picioarelor.

Cancere şi limfoame

* Spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Remicade dacă aveţi sau aţi avut limfom (un tip de cancer al sângelui) sau orice alt tip de cancer.
* Pacienţii cu poliartrită reumatoidă severă care au afecţiunea de mult timp, pot avea un risc mai mare de a dezvolta limfoame.
* Copiii şi adulţii cărora li se administrează Remicade pot avea un risc crescut de apariţie a limfomului sau a unui alt tip de cancer.
* Unii pacienţi cărora li s-au administrat blocanți‑TNF, inclusiv Remicade, au dezvoltat un tip rar de cancer denumit limfom hepatosplenic cu celule T. Din aceşti pacienţi, cei mai mulţi erau adolescenţi băieți sau bărbaţi tineri și cei mai mulți aveau fie boală Crohn sau colită ulcerativă. Acest tip de cancer a dus de obicei la deces. Aproape toţi pacienţii au primit medicamente conținând azatioprină sau 6‑mercaptopurină în asociere cu blocanți‑TNF.
* Unii pacienţi tratați cu infliximab au dezvoltat anumite tipuri de cancer de piele. În cazul în care apar orice modificări la nivelul pielii sau excrescenţe pe piele în timpul tratamentului sau după acesta, spuneţi medicului dumneavoastră.
* Unele femei tratate cu Remicade pentru poliartrită reumatoidă au dezvoltat cancer cervical. Pentru femeile care utilizează Remicade, inclusiv cele cu vârsta peste 60 ani, medicul dumneavoastră vă poate recomanda examinarea periodică pentru cancer cervical.

Afecţiuni pulmonare sau fumatul intensiv

* Informaţi medicul dumneavoastră înainte de a vi se admninistra Remicade dacă aveţi o boală a plămânilor numită Boală Pulmonară Obstructivă Cronică (BPOC) sau dacă fumaţi mult.
* Pacienţii cu BPOC şi pacienţii care fumează mult pot avea un risc crescut de a avea cancer în timpul tratamentului cu Remicade.

Afecţiuni ale sistemului nervos

* Înainte de a vi se administra Remicade informaţi medicul dumneavoastră dacă aveţi sau aţi avut vreodată o afecţiune a sistemului nervos. Acestea includ scleroza multiplă, sindromul Guillain‑Barre, convulsiile sau dacă aţi fost diagnosticat cu „nevrită optică”.

Informaţi imediat medicul dumneavoastră dacă în timpul tratamentului cu Remicade aveţi simptome de afectare a nervilor. Aceste simptome includ modificări ale vederii, slăbiciune în braţe sau picioare, amorţeli sau înţepături în orice parte a corpului.

Orificii anormale la nivelul pielii

* Înainte de a vi se administra Remicade informaţi medicul dumneavoastră dacă aveţi orice fel de deschidere anormală la nivelul pielii (fistulă).

Vaccinări

* Informaţi medicul dumneavoastră dacă aţi avut recent sau sunteţi programat pentru un vaccin.
* Trebuie să vi se administreze vaccinurile recomandate înainte de a începe tratamentul cu Remicade. Vi se pot administra unele vaccinuri în timpul tratamentului cu Remicade, dar nu trebuie să vi se administreze vaccinuri cu virus viu (vaccinuri care conțin un agent infecțios viu, dar slăbit) în timp ce utilizați Remicade deoarece acestea pot determina infecţii.
* Dacă vi s-a administrat Remicade în timpul sarcinii, și copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare de a face infecţii, ca urmare a administrării unui vaccin cu virus viu, pe parcursul primului an de viață. Este important să spuneţi medicilor copilului dumneavoastră şi altor profesionişti din domeniul sănătății despre utilizarea Remicade, astfel încât ei să poată decide asupra momentelor când anumite vaccinuri i se pot administra copilului dumneavoastră, inclusiv vaccinuri cu germeni vii, cum este vaccinul BCG (folosit pentru a preveni tuberculoza).
* Dacă alăptați, este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea Remicade, înainte să îi fie administrat orice vaccin copilului dumneavoastră. Pentru mai multe informații, vezi pct. „Sarcina și alăptarea”.

Agenți infecțioși terapeutici

* Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vi s-a administrat recent sau sunteți programat pentru administrarea tratamentului cu un agent infecțios terapeutic (cum ar fi instilații BCG pentru tratamentul cancerului).

Operaţii sau proceduri dentare

* Informaţi medicul dumneavoastră dacă trebuie să urmaţi anumite operaţii sau proceduri dentare.
* Spuneţi chirurgului sau medicului stomatolog că urmaţi tratament cu Remicade arătându-le cardul de reamintire al pacientului.

Afecțiuni ale ficatului

* Unii pacienți tratați cu Remicade au dezvoltat probleme grave ale ficatului.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați simptome de probleme ale ficatului în timpul tratamentului cu Remicade. Semnele includ colorarea în galben a pielii sau a ochilor, urină de culoare maro închis, durere sau umflare în partea dreaptă superioară a zonei stomacului, dureri articulare, erupții trecătoare pe piele, sau febră.

Număr redus de celule sanguine

* La unii pacienți cărora li se administrează Remicade, este posibil ca organismul să nu producă suficiente celulele sanguine care ajută la combaterea infecțiilor sau la oprirea sângerării.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome asociate scăderii numărului de celule sanguine în timpul tratamentului cu Remicade. Semnele includ febră persistentă, sângerări sau vânătăi care apar mai ușor decât în mod normal, pete roșii sau violet cauzate de sângerări sub piele, sau aveți aspect palid.

Tulburări ale sistemului imunitar

* Unii pacienți tratați cu Remicade au dezvoltat simptome ale unei afecţiuni a sistemului imunitar denumită lupus.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă dezvoltați semne de lupus în timpul tratamentului cu Remicade. Semnele includ durere articulară sau erupţie pe obraji sau pe braţe, care este sensibilă la expunerea la soare.

**Copii şi adolescenţi**

Informaţia de mai sus se aplică de asemenea, la copii şi adolescenţi. În plus:

* Unii pacienţi copii sau adolescenţi care au primit agenţi blocanţi ai TNF cum este Remicade au prezentat ulterior cancere, incluzând unele forme neobişnuite, care uneori au condus la deces.
* Mai mulţi copii la care s‑a administrat Remicade au prezentat infecţii prin comparaţie cu adulţii.
* Copiilor trebuie să li se administreze vaccinurile recomandate înainte de începerea tratamentului cu Remicade. Copiilor li se pot administra unele vaccinuri în timpul tratamentului cu Remicade, dar nu trebuie să li se administreze vaccinuri cu virus viu în timpul utilizării Remicade.

Dacă nu sunteţi sigur că oricare dintre cele prezentate mai sus vi se aplică, informaţi medicul dumneavoastră înainte să vi se administreze Remicade.

**Remicade împreună cu alte medicamente**

Pacienţii care au boli inflamatorii iau deja mai multe medicamente pentru tratarea problemei lor. Aceste medicamente pot determina reacţii adverse. Medicul vă va informa pe care dintre celelalte medicamente trebuie să le luaţi în continuare în timp ce luaţi Remicade.

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă utilizaţi sau aţi utilizat recent orice alte medicamente, inclusiv medicamente folosite pentru tratamentul bolii Crohn, poliartritei reumatoide, colitei ulcerative, spondilitei anchilozante, artritei psoriazice, psoriazisului sau medicamente eliberate fără prescripţie medicală, cum sunt vitaminele şi medicamentele naturiste.

În special, informaţi medicul dacă utilizaţi oricare dintre următoarele medicamente:

* Medicamente care afectează sistemul imunitar.
* Kineret (anakinra). Remicade şi Kineret nu trebuie utilizate împreună.
* Orencia (abatacept). Remicade şi Orencia nu trebuie utilizate împreună.

În timpul utilizării Remicade nu trebuie să vi se administreze vaccinuri cu germeni vii. Dacă ați utilizat Remicade în timpul sarcinii sau dacă vi se administrează Remicade în timp ce alăptați, informați medicul copilului dumneavoastră și alți profesioniști din domeniul sănătății care au grijă de copilul dumneavoastră despre utilizarea Remicade, înainte ca acestuia să îi fie administrat orice vaccin.

Dacă nu sunteţi sigur că oricare dintre cele prezentate mai sus vi se aplică, informaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte să vi se administreze Remicade.

**Sarcina, alăptarea şi fertilitatea**

* Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Remicade trebuie utilizat în timpul sarcinii sau alăptării doar dacă medicul dumneavoastră consideră că este necesar pentru dumneavoastră.
* Trebuie să evitaţi să rămâneţi însărcinată când sunteţi tratată cu Remicade şi timp de 6 luni de la oprirea tratamentului. Discutați utilizarea metodelor contraceptive în tot acest timp cu medicul dumneavoastră.
* Dacă vi s-a administrat Remicade în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc mai mare pentru a face infecţii.
* Înainte de administrarea oricărui vaccin copilului dumneavoastră, este important să spuneţi medicilor copilului dumneavoastră şi altor profesionişti din domeniul sănătății despre utilizarea Remicade. Dacă vi s-a administrat Remicade în timpul sarcinii, administrarea vaccinului BCG (utilizat pentru a preveni tuberculoza) la copilul dumneavoastră într-un interval de 12 luni de la naștere poate duce la infecții cu complicații grave, inclusiv deces. Vaccinurile cu germeni vii, cum este vaccinul BCG, nu trebuie administrate copilului dumneavoastră timp de 12 luni de la naștere, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră recomandă altfel. Pentru mai multe informaţii, vezi pct. „Vaccinări”.
* Dacă alăptați, este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea Remicade, înainte să îi fie administrat orice vaccin copilului dumneavoastră. Vaccinurile cu germeni vii nu trebuie administrate copilului dumneavoastră în timp ce alăptați, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră recomandă altfel.
* La copiii născuți de femei care au fost tratate cu Remicade în timpul sarcinii a fost raportată scăderea severă a numărului de celule albe din sânge. În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă febră sau infecții continue, adresați-vă imediat medicului copilului dumneavoastră.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Este improbabil ca Remicade să afecteze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă vă simţiţi obosit, amețit sau dacă nu vă simţiţi bine după ce vi s-a administrat Remicade, nu conduceţi vehicule sau nu folosiţi instrumente sau utilaje.

**Remicade conține sodiu**

Remicade conţine mai puţin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe doză, adică practic „nu conţine sodiu”. Cu toate acestea, înainte de a vi se administra Remicade, acesta este amestecat cu o soluție care conține sodiu. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă utilizați o dietă cu conținut scăzut de sare.

**Remicade conține polisorbat 80**

Acest medicament conține polisorbat 80 (E433) 0,50 mg per doză, echivalent cu 0,05 mg/ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

**3. Cum se administrează Remicade**

**Poliartrită reumatoidă**

Doza obișnuită este de 3 mg/kg.

**Artrită psoriazică, spondilită anchilozantă (boala Bechterew), psoriazis, colită ulcerativă și boala Crohn**

Doza obișnuită este de 5 mg/kg.

**Cum se administrează Remicade**

* Remicade vi se va administra de către un medic sau o asistentă medicală.
* Medicul sau asistenta medicală vor pregăti medicamentul pentru perfuzie.
* Medicamentul va fi administrat prin perfuzare (într-o perioadă de 2 ore) în una dintre vene, de obicei la nivelul brațului. După al treilea tratament, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze doza de Remicade într-o perioadă de 1 oră.
* Veţi fi supravegheat în timp ce vi se administrează Remicade şi timp de 1 până la 2 ore după aceea.

**Cât de mult Remicade se administrează**

Medicul va decide doza şi cât de des vi se va administra Remicade. Aceasta depinde de afecţiunea de care suferiţi, greutate şi cât de bine răspundeţi la Remicade.

* Tabelul de mai jos vă prezintă cât de des se administrează de obicei acest medicament după prima doză.

|  |  |
| --- | --- |
| A doua doză | La 2 săptămâni după prima doză |
| A treia doză | La 6 săptămâni după prima doză |
| Doze ulterioare | La fiecare 6 sau 8 săptămâni în funcţie de afecţiune |

**Utilizarea la copii şi adolescenţi**

Remicade trebuie administrat la copii doar dacă sunt trataţi pentru boala Crohn sau colita ulcerativă. Aceşti copii trebuie să aibă vârsta de 6 ani sau peste.

**Dacă vi se administrează prea mult Remicade**

Deoarece acest medicament vă este administrat de către un medic sau o asistentă medicală este improbabil să vi se administreze prea mult. Nu se cunosc reacţii adverse ca urmare a administrării unei cantităţi prea mari de Remicade.

**Dacă uitaţi sau rataţi o perfuzie cu Remicade**

Dacă uitaţi sau rataţi o programare pentru administrarea Remicade, faceţi altă programare cât mai repede posibil.

Dacă aveţi orice întrebări cu privire la utilizarea acestui medicament, adresaţi‑vă medicului dumneavoastră.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea acestora sunt de intensitate uşoară până la moderată. Totuşi, unii pacienţi pot avea reacţii severe şi pot necesita tratament. Reacţiile adverse pot să apară şi după ce tratamentul cu Remicade a fost oprit.

**Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele:**

* **Simptome de reacţie alergică** cum ar fi umflarea feţei, buzelor, gurii sau gâtului, care pot determina dificultăţi la înghiţire sau respiraţie dificilă, erupţie trecătoare pe piele, urticarie, umflarea mâinilor, picioarelor sau încheieturilor. Unele dintre aceste reacții pot fi grave sau pot pune viața în pericol. O reacţie alergică poate să apară într-un interval de 2 ore de la injecţie sau mai târziu. Semne suplimentare de reacţii adverse alergice care pot să apară până la 12 zile de la administrare includ dureri musculare, febră, dureri ale încheieturilor sau maxilarului, dureri de gât sau dureri de cap.
* **Semne de afectare a inimii** cum ar fi disconfort sau durere la nivelul pieptului, dureri la nivelul brațului, dureri la nivelul stomacului, respiraţie dificilă, anxietate, senzație de leșin, amețeli, leșin, transpirație, greață, vărsături, vibrații sau bătăi puternice în piept, bătăi rapide sau încetinite ale inimii, și umflarea picioarelor.
* **Simptome de infecţie (inclusiv TBC)** cum ar fi febra, senzaţia de oboseală, tusea care poate fi persistentă, dificultăți de respirație, simptome asemănătoare gripei, scăderea în greutate, transpiraţii nocturne, diaree, răni, acumulare de puroi în intestin sau în jurul anusului (abces), probleme dentare sau senzație de arsură la urinare.
* **Semnele posibile de cancer** careinclud, dar nu se limitează la, umflarea ganglionilor limfatici, scăderea în greutate, febră, noduli neobișnuiți la nivelul pielii, modificări ale alunițelor sau culorii pielii, sau sângerări vaginale neobișnuite.
* **Semne de afectare a plămânilor** cum ar fi tusea, dificultăţi de respiraţie sau senzaţie de constricţie toracică.
* **Semne de afectare a sistemului nervos (inclusiv probleme oculare)** cum sunt semnele unui accident vascular cerebral (amorțeală sau slăbiciune apărute brusc la nivelul feței, brațului sau piciorului, în special pe o parte a corpului; confuzie, dificultăți de vorbire sau de înțelegere apărute brusc; dificultăți de vedere la unul sau la ambii ochi, dificultăți de mers, amețeli, pierderea echilibrului sau a coordonării, sau o durere de cap severă), convulsiile, furnicături/amorţeli în oricare parte a corpului, sau slăbiciune a braţelor sau a picioarelor, modificări ale vederii cum ar fi vederea dublă sau alte probleme ale ochilor.
* **Semne de afectare a ficatului** (inclusiv infecţie cu virusul hepatitic B atunci când aţi avut în trecut hepatită virală B) cum ar fi colorarea în galben a pielii sau a ochilor, urină de culoare maro închis, durere sau umflare în partea dreaptă şi superioară a zonei stomacului, dureri articulare, erupții trecătoare pe piele, sau febră.
* **Semne ale unei afecţiuni a sistemului imunitar** cum sunt durere articulară sau erupţie pe obraji sau pe braţe care este sensibilă la expunerea la soare (lupus) sau tuse, dificultăți de respirație, febră sau erupție pe piele (sarcoidoză).
* **Semne de scădere a numărului celulelor din sânge** cum ar fi febra persistentă, sângerări sau vânătăi care apar mai uşor, pete roșii sau violet cauzate de sângerări sub piele sau paloare.
* **Semne ale unor probleme grave ale pielii** cum sunt puncte roșii cu formă de țintă sau pete circulare, adesea cu vezicule centrale la nivelul trunchiului, zone mari de piele cu scuame și descuamare (exfoliere), ulcerații ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor sau umflături mici care conțin puroi, care se pot răspândi pe corp. Aceste reacții pe piele pot fi însoțite de febră.

Informaţi imediat medicul dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre cele de mai sus.

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul tratamentului cu Remicade:

**Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane**

* Durere de stomac, greaţă
* Infecţii virale cum sunt herpesul sau gripa
* Infecţii ale căilor respiratorii superioare cum este sinuzita
* Durere de cap
* Reacţii adverse legate de perfuzie
* Durere

**Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane**

* Modificări în modul de funcţionare a ficatului, creşterea nivelului enzimelor hepatice (demonstrată în testele de sânge)
* Infecţii ale plămânilor sau pieptului cum ar fi bronşita sau pneumonia
* Respiraţie dificilă sau dureroasă, durere de piept
* Sângerări la nivelul stomacului sau a intestinelor, diaree, indigestie, arsuri în capul pieptului, constipaţie
* Erupţie pe piele asemănătoare urzicării (urticarie), erupţie trecătoare pe piele cu mâncărime sau piele uscată
* Probleme de menţinere a echilibrului sau senzaţie de ameţeală
* Febră, transpiraţii amplificate
* Probleme circulatorii cum sunt tensiune arterială mare sau mică
* Vânătăi, bufeuri sau sângerare la nivelul nasului, senzaţie de căldură, piele roşie, (înroşire la nivelul feţei)
* Senzaţie de oboseală sau slăbiciune
* Infecţii bacteriene cum sunt infectarea sângelui, abcese sau infecţii ale pielii (celulită)
* Infecție a pielii cauzată de o ciupercă
* Probleme ale sângelui cum sunt anemia sau numărul scăzut de celule albe din sânge
* Umflarea ganglionilor limfatici
* Depresie, tulburări de somn
* Probleme oculare, incluzând înroşirea ochilor şi infecţii
* Bătăi rapide ale inimii (tahicardie) sau palpitaţii
* Durere la nivelul articulaţiilor, muşchilor sau spatelui
* Infecţii ale tractului urinar
* Psoriazis, probleme la nivelul pielii cum sunt eczeme şi căderea părului
* Reacţii la nivelul locului de injectare cum sunt durere, umflare, înroşire sau mâncărime
* Frisoane, o acumulare de lichid sub piele care determină umflarea acesteia
* Senzaţie de amorţeală sau senzaţie de furnicături.

**Mai puţin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane**

* Reducerea fluxului de sânge, umflarea unei vene
* Acumulare de sânge în afara vaselor de sânge (hematom) sau vânătăi
* Probleme ale pielii cum ar fi apariţia veziculelor, negi, colorare sau pigmentare anormală a pielii sau umflarea buzelor, sau îngroșarea pielii, sau piele înroșită și descuamată
* Reacţii alergice severe (de exemplu anafilaxie), o tulburare a sistemului imunitar numită lupus, reacţii alergice la proteine străine
* Creşterea duratei de vindecare a rănilor
* Inflamaţia ficatului (hepatită) sau a vezicii biliare, lezare a ficatului
* Senzaţie de uitare, iritabilitate, confuzie, nervozitate
* Probleme oculare inclusiv vedere redusă sau înceţoşată, ochi umflaţi sau urcioare la nivelul ochilor
* Apariţia sau înrăutăţirea insuficienţei cardiace, bătăi lente ale inimii
* Leşin
* Convulsii, probleme la nivelul nervilor
* O gaură la nivelul intestinului sau blocaj al intestinului, dureri sau crampe ale stomacului
* Inflamaţia pancreasului (pancreatită)
* Infecţii fungice cum ar fi infecţiile cu ciuperci sau infecții fungice ale unghiilor
* Probleme ale plămânilor (cum ar fi edemul)
* Lichid în jurul plămânilor (revărsat pleural)
* Îngustarea căilor respiratorii din plămâni, determinând dificultăți de respirație
* Inflamarea stratului care învelește plămânii, determinând dureri puternice la nivelul toracelui care se înrăutățesc atunci când respirați (pleurezie)
* Tuberculoză
* Infecţii la nivelul rinichiului
* Număr mic de plachete în sânge, prea multe globule albe sanguine
* Infecţii ale vaginului
* Rezultate ale testelor de sânge care arată existența „anticorpilor” împotriva propriului corp
* Schimbări ale nivelurilor de colesterol și de grăsime din sânge
* Creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică).

**Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane**

* Un tip de cancer al sângelui (limfom)
* Sângele nu asigură corpului suficient oxigen, probleme circulatorii cum sunt îngustarea unui vas de sânge
* Inflamaţie a membranei care acoperă creierul (meningită)
* Infecţii datorate slăbirii sistemului imunitar
* Infecţie cu virusul hepatitic B atunci când aţi avut în trecut hepatită virală B
* Inflamație a ficatului determinată de o problemă a sistemului imunitar (hepatită autoimună)
* Problemă a ficatului care determină îngălbenirea pielii sau ochilor (icter)
* Umflare sau creştere anormală a ţesuturilor
* Reacție alergică severă care poate duce la pierderea conștienței și care poate pune viața în pericol (șoc anafilactic)
* Inflamaţia vaselor mici de sânge (vasculită)
* Tulburări ale sistemului imunitar care pot afecta plămânii, pielea şi nodulii limfatici (cum este sarcoidoza)
* Acumulări de celule imunitare rezultate dintr‑un răspuns inflamator (leziuni granulomatoase)
* Lipsa interesului sau a emoţiilor
* Probleme grave la nivelul pielii cum sunt necroliză epidermică toxică, sindromul Stevens‑Johnson și pustuloză exantematoasă generalizată acută
* Alte probleme la nivelul pielii, cum sunt eritem polimorf, reacții lichenoide (erupție pe piele de culoare roșie‑purpurie, însoțită de mâncărimi și/sau linii întretăiate de culoare albă‑gri pe mucoase), vezicule sau descuamare a pielii, sau furuncule (furunculoză)
* Tulburări grave ale sistemului nervos cum sunt mielita transversă, afecţiune asemănătoare sclerozei multiple, nevrită optică şi sindromul Gullain‑Barré
* Inflamație la nivelul ochiului care poate determina modificări ale vederii, inclusiv orbire
* Lichid la nivelul membranei inimii (revărsat pericardic)
* Probleme grave la nivelul plămânului (cum este boală pulmonară interstiţială)
* Melanom (un tip de cancer de piele)
* Cancer cervical
* Număr scăzut de celule sanguine, inclusiv scădere severă a numărului de celule albe din sânge
* Pete mici, roșii sau violet cauzate de sângerări sub piele
* Valori anormale ale unei proteine din sânge numită „factor de complement” care face parte din sistemul imunitar.

**Cu frecvenţă necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile**

* Cancer la copii şi adulţi
* Un tip rar de cancer care afectează în principal băieți adolescenți și bărbați tineri (limfomul hepatosplenic cu celule T)
* Insuficienţă hepatică
* Carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
* Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele.
* Agravarea unei afecţiuni numită dermatomiozită (manifestată ca o erupţie trecătoare pe piele însoţită de slăbiciune musculară)
* Infarct miocardic
* Accident vascular cerebral
* Pierderea temporară a vederii în timpul perfuziei sau în decurs de 2 ore de la aceasta
* Infecție cauzată de un vaccin cu virus viu din cauza unui sistem imunitar slăbit
* Probleme în urma unei proceduri medicale (inclusiv probleme infecțioase și neinfecțioase).

**Reacţii adverse suplimentare la copii şi adolescenţi**

Copiii care au luat Remicade pentru boala Crohn au prezentat unele diferenţe în reacţiile adverse comparativ cu adulţii care au luat Remicade pentru boala Crohn. Reacţiile adverse care au apărut mai frecvent la copii au fost: număr scăzut de celule roşii sanguine (anemie), prezenţa de sânge în scaun, număr global scăzut de celule albe sanguine (leucopenie), roşeaţă sau îmbujorare (înroşire a feţei), infecţii virale, număr scăzut de celule albe sanguine care luptă împotriva infecţiei (neutropenie), fractură osoasă, infecţie bacteriană şi reacţie alergică la nivelul căilor respiratorii.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Remicade**

Remicade va fi păstrat în general de către profesioniştii din domeniul sănătăţii. Pentru cazul în care aveţi nevoie, detaliile de păstrare ale produsului sunt următoarele:

* Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
* Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare care este înscrisă pe etichetă şi cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
* A se păstra la frigider (2°C–8°C).
* Acest medicament poate fi păstrat, de asemenea, în cutia originală, în afara frigiderului la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la șase luni, dar fără a depăși data de expirare originală. În această situație, medicamentul nu trebuie introdus din nou în depozitare frigorifică. Scrieți noua dată de expirare pe cutie, incluzând ziua/luna/anul. Aruncați acest medicament dacă nu este folosit până la noua dată de expirare sau până la data de expirare înscrisă pe cutie, oricare dintre acestea este prima.
* Atunci când este pregătită soluţia de Remicade este recomandat ca aceasta să fie utilizată de îndată ce este posibil (în decurs de 3 ore). Totuşi, dacă soluţia este pregătită în condiţii care nu conţin bacterii, poate fi păstrată în frigider între 2°C şi 8°C până la 28 zile și timp de 24 ore la 25°C după ce este scos de la frigider.
* Nu utilizaţi acest medicament dacă observaţi culoarea modificată sau dacă prezintă particule.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Remicade**

* Substanţa activă este infliximab. Fiecare flacon conţine infliximab 100 mg. După pregătire, fiecare ml conţine 10 mg infliximab.
* Celelalte componente sunt fosfat de sodiu dibazic, fosfat de sodiu monobazic, polisorbat 80 (E433) şi zahăr (vezi pct. 2 „Remicade conține polisorbat 80”).

**Cum arată Remicade şi conţinutul ambalajului**

Remicade este furnizat în flacon de sticlă care conţine o pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă. Pulberea este o peletă albă liofilizată.

Remicade este furnizat în cutii cu 1, 2, 3, 4 sau 5 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Olanda

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţii locali ai deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Janssen-Cilag NV  Tel/Tél: +32 14 64 94 11  janssen@jacbe.jnj.com | **Lietuva**  UAB "JOHNSON & JOHNSON"  Tel: +370 5 278 68 88  lt@its.jnj.com |
| **България**  „Джонсън & Джонсън България” ЕООД  Тел.: +359 2 489 94 00  jjsafety@its.jnj.com | **Luxembourg/Luxemburg**  Janssen-Cilag NV  Tél/Tel: +32 14 64 94 11  janssen@jacbe.jnj.com |
| **Česká republika**  Janssen-Cilag s.r.o.  Tel: +420 227 012 227 | **Magyarország**  Janssen-Cilag Kft.  Tel.: +36 1 884 2858  janssenhu@its.jnj.com |
| **Danmark**  Janssen-Cilag A/S  Tlf.: +45 4594 8282  jacdk@its.jnj.com | **Malta**  AM MANGION LTD  Tel: +356 2397 6000 |
| **Deutschland**  Janssen-Cilag GmbH  Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  jancil@its.jnj.com | **Nederland**  Janssen-Cilag B.V.  Tel: +31 76 711 1111  janssen@jacnl.jnj.com |
| **Eesti**  UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  Tel: +372 617 7410  ee@its.jnj.com | **Norge**  Janssen-Cilag AS  Tlf: +47 24 12 65 00  jacno@its.jnj.com |
| **Ελλάδα**  Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  Tηλ: +30 210 80 90 000 | **Österreich**  Janssen-Cilag Pharma GmbH  Tel: +43 1 610 300 |
| **España**  Janssen-Cilag, S.A.  Tel: +34 91 722 81 00  contacto@its.jnj.com | **Polska**  Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 237 60 00 |
| **France**  Janssen-Cilag  Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  medisource@its.jnj.com | **Portugal**  Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  Tel: +351 214 368 600 |
| **Hrvatska**  Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  Tel: +385 1 6610 700  jjsafety@JNJCR.JNJ.com | **România**  Johnson & Johnson România SRL  Tel: +40 21 207 1800 |
| **Ireland**  Janssen Sciences Ireland UC  Tel: 1 800 709 122  medinfo@its.jnj.com | **Slovenija**  Johnson & Johnson d.o.o.  Tel: +386 1 401 18 00  JNJ-SI-safety@its.jnj.com |
| **Ísland**  Janssen-Cilag AB  c/o Vistor hf.  Sími: +354 535 7000  janssen@vistor.is | **Slovenská republika**  Johnson & Johnson, s.r.o.  Tel: +421 232 408 400 |
| **Italia**  Janssen-Cilag SpA  Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  [janssenita@its.jnj.com](mailto:janssenita@its.jnj.com) | **Suomi/Finland**  Janssen-Cilag Oy  Puh/Tel: +358 207 531 300  jacfi@its.jnj.com |
| **Κύπρος**  Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  Τηλ: +357 22 207 700 | **Sverige**  Janssen-Cilag AB  Tfn: +46 8 626 50 00  jacse@its.jnj.com |
| **Latvija**  UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  Tel: +371 678 93561  lv@its.jnj.com |  |

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}**

**Alte surse de informații**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web‑site-ul Agenţiei Europene a Medicamentului: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:

Pacienților tratați cu Remicade trebuie să li se ofere cardul de reamintire al pacientului.

***Instrucţiuni privind utilizarea şi manipularea medicamentului – condiții de păstrare***

A se păstra la 2°C–8°C.

Remicade poate fi păstrat la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la 6 luni, dar fără a depăși data de expirare originală. Noua dată de expirare trebuie scrisă pe cutie. După scoaterea din depozitarea frigorifică, Remicade nu trebuie reintrodus în frigider.

***Instrucţiuni privind utilizarea şi manipularea medicamentului – reconstituire, diluare şi administrare***

În scopul îmbunătăţirii trasabilităţii medicamentelor biologice, denumirea înregistrată şi numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate clar.

1. Calculaţi doza şi numărul de flacoane de Remicade necesare. Fiecare flacon de Remicade conţine 100 mg infliximab. Calculaţi volumul total necesar de soluţie reconstituită Remicade.

2. În condiţii aseptice, reconstituiţi fiecare flacon de Remicade cu 10 ml apă pentru preparate injectabile, utilizând o seringă prevăzută cu un ac de calibrul 21 (0,8 mm) sau mai mic. Îndepărtaţi sigiliul flaconului şi ştergeţi suprafaţa cu un tampon îmbibat cu alcool 70%. Introduceţi acul seringii în flacon prin centrul dopului de cauciuc şi îndreptaţi jetul de apă pentru preparate injectabile către peretele de sticlă al flaconului. Agitaţi uşor soluţia, cu o mişcare circulară, pentru dizolvarea pulberii liofilizate. Evitaţi agitarea prelungită sau energică. NU SCUTURAŢI FLACONUL. Spumarea soluţiei reconstituite nu este neobişnuită. Lăsaţi soluţia reconstituită în repaus timp de 5 minute. Verificaţi dacă soluţia este incoloră până la galben deschis şi opalescentă. În soluţie pot apărea câteva particule fine translucide, deoarece infliximab este o proteină. Nu utilizaţi soluţia dacă prezintă particule opace în suspensie, modificări de culoare sau alte particule străine.

3. Diluaţi volumul total al dozei de soluţie reconstituită de Remicade până la 250 ml cu soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Nu diluați soluția reconstituită de Remicade cu niciun alt solvent. Diluarea se poate realiza prin extragerea unui volum de soluţie perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) din flaconul sau punga pentru perfuzie de 250 ml, egal cu volumul de soluţie reconstituită de Remicade. Adăugaţi uşor întregul volum de soluţie reconstituită de Remicade la cei 250 ml soluţie perfuzabilă din flacon sau punga pentru perfuzie. Agitaţi uşor. Pentru volume mai mari de 250 ml, utilizați fie o pungă de perfuzie mai mare (cum ar fi de 500 ml, 1000 ml), fie mai multe pungi de perfuzie de 250 ml pentru a vă asigura că concentrația soluției perfuzabile nu depășește 4 mg/ml. Dacă este păstrată la frigider după reconstituire și diluare, soluția perfuzabilă trebuie lăsată să se echilibreze la temperatura camerei la 25°C timp de 3 ore înainte de Pasul 4 (perfuzie). Depozitarea pentru mai mult de 24 ore la 2°C‑8°C se aplică doar preparatului de Remicade din punga de perfuzie.

4. Administraţi soluţia perfuzabilă într-un interval de timp de cel puţin durata recomandată. Utilizaţi un set de perfuzie cu filtru steril, apirogen, care leagă puţin proteinele (dimensiunea porilor de 1,2 micrometri sau mai puţin). Deoarece soluţia nu conţine conservanţi, se recomandă ca administrarea perfuziei să fie începută cât mai repede posibil, în decurs de 3 ore după momentul reconstituirii şi al diluării. Dacă nu este utilizată imediat, timpul şi condiţiile de păstrare înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului şi în mod normal nu trebuie să depăşească 24 ore la 2°C–8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate. Nu păstraţi nicio cantitate de soluţie perfuzabilă pentru a o utiliza mai târziu.

5. Nu s-au efectuat studii de compatibilitate fizică şi biochimică pentru evaluarea posibilităţii administrării Remicade în asociere cu alte substanţe. Nu administraţi Remicade în asociere cu alte substanţe în aceeaşi linie de perfuzie intravenoasă.

6. Înaintea administrării, inspectaţi vizual Remicade pentru a putea identifica prezenţa particulelor în suspensie sau a modificărilor de culoare. Nu utilizaţi soluţia dacă observaţi particule opace, modificări de culoare sau particule străine.

7. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.