

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Remsima 100 mg prášok na infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg infliximabu*. Po rekonštitúcii obsahuje každý mililiter 10 mg infliximabu.

* Infliximab je chimérická ľudsko-myšia monoklonálna protilátka triedy IgG1, vyrobená z hybridómových buniek myší technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát (prášok na koncentrát).

Prášok je biely.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Remsima je v kombinácii s metotrexátom indikovaná na redukcii znakov a príznakov, ako aj na zlepšenie fyzických funkcií:

- dospelým pacientom s aktívnym ochorením, u ktorých nedošlo k adekvátnej odpovedi na antireumatiká (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) ovplyvňujúce ochorenie, vrátane metotrexátu.
- dospelým pacientom s ťažkým, aktívnym a postupujúcim ochorením ešte neliečeným metotrexátom alebo inými DMARD.

V týchto populáciách pacientov sa RTG vyšetrením preukázalo zníženie rýchlosti progresie poškodenia kĺbov (pozri časť 5.1).

Crohnova choroba u dospelých

Remsima je indikovaná na:

- liečbu stredne závažnej až závažnej aktívnej Crohnovej choroby dospelým pacientom, ktorí neodpovedali napriek úplnej a primeranej liečebnej kúre kortikosteroidom a/alebo imunosupresívom, alebo pacientom, ktorí takéto liečby netolerujú alebo sú u nich kontraindikované.
- liečbu fistulizujúcej, aktívnej Crohnovej choroby dospelým pacientom, ktorí neodpovedali napriek úplnej a primeranej liečebnej kúre konvenčnej terapie (vrátane antibiotík, drenáže a imunosupresívnej liečby).

Crohnova choroba v pediatrickej populácii

Remsima je indikovaná na liečbu závažnej, aktívnej Crohnovej choroby deťom a dospievajúcim vo veku 6 až 17 rokov, ktorí neodpovedali na konvenčnú liečbu vrátane kortikosteroidov, imunomodulátorov a primárnej nutričnej liečby, alebo ktorí takéto liečby netolerujú alebo sú u nich kontraindikované. Infliximab sa skúmal iba v kombinácii s konvenčnou imunosupresívnou liečbou.

Ulcerózna kolitída

Remsima je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej aktívnej ulceróznej kolitídy dospelým pacientom, u ktorých nedošlo k adekvátnej odpovedi na bežnú liečbu vrátane kortikosteroidov a 6-merkaptopurínu (6-MP) alebo azatioprinu (AZA), alebo pacientom, ktorí takéto liečby netolerujú alebo sú u nich kontraindikované.

Ulcerózna kolitída v pediatrickej populácii

Remsima je indikovaná na liečbu závažnej aktívnej ulceróznej kolitídy deťom a dospievajúcim vo veku 6 až 17 rokov, u ktorých nedošlo k adekvátnej odpovedi na bežnú liečbu, vrátane kortikosteroidov a 6-MP alebo AZA, alebo pacientom, ktorí takéto liečby netolerujú alebo sú u nich kontraindikované.

Ankylozujúca spondylitída

Remsima je indikovaná na liečbu závažnej, aktívnej ankylozujúcej spondylitídy dospelým pacientom, ktorí adekvátne neodpovedali na konvenčnú liečbu.

Psoriatická artritída

Remsima je indikovaná na liečbu aktívnej a progresívnej psoriatickej artritídy dospelým pacientom, u ktorých sa nedosiahla dostatočná odpoveď na predchádzajúcu liečbu DMARD.

Remsima sa má podávať:

- v kombinácii s metotrexátom,
- alebo samotná pacientom, ktorí metotrexát neznášajú alebo je u nich kontraindikovaný.

RTG vyšetrenie u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými podtypmi ochorenia ukázalo, že infliximab zlepšil telesné funkcie u pacientov s psoriatickou artritídou a znížil rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov (pozri časť 5.1).

Psoriáza

Remsima je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej plakovej psoriázy dospelým pacientom, ktorí neodpovedali na inú systémovú liečbu vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo psoralenu s ultrafialovým žiarením A (PUVA), alebo u ktorých je takéto liečba kontraindikovaná alebo ju neznášajú (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Remsimou majú začať a viesť lekári špecialisti, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou reumatoidnej artritídy, zápalových ochorení čreva, ankylozujúcej spondylitídy, psoriatickej artritídy alebo psoriázy. Remsima sa má podávať intravenózne. Infúzie Remsimy majú podávať kvalifikovaní zdravotnícki pracovníci vyškolení na to, aby ihneď odhalili akékoľvek problémy súvisiace s infúziou. Pacienti, ktorí sú liečení Remsimou, majú dostať písomnú informáciu pre používateľa a kartu s pripomienkami pre pacienta.

Počas liečby Remsimou sa majú iné súčasné liečby, napr. kortikosteroidmi a imunosupresívami, optimalizovať.

Je dôležité skontrolovať označenie lieku, aby ste sa uistili, že sa pacientovi podáva správna predpísaná lieková forma (intravenózna alebo subkutánna). Subkutánna lieková forma Remsimy nie je určená na intravenózne podanie a má sa podávať iba subkutánnou injekciou.

Dávkovanie

Dospelí (vo veku ≥ 18 rokov)

Reumatoidná artritída

3 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 3 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 8 týždňov.

Remsima sa musí podávať súbežne s metotrexátom.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12-týždňovej liečby. Ak pacient po tomto období na liečbu adekvátne neodpovedá alebo prestane odpovedať, je možné zvážiť postupné zvyšovanie dávky o približne 1,5 mg/kg až do maximálnej dávky 7,5 mg/kg každých 8 týždňov. Alternatívou môže byť tiež podávanie dávky 3 mg/kg v intervaloch každé 4 týždne. Ak sa dosiahne adekvátna odpoveď, pacienti majú pokračovať v zvolenej dávke alebo frekvencii podávania. Pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa počas prvých 12 týždňov alebo po úprave dávky nepreukázal žiadny dôkaz terapeutického prínosu, je potrebné znovu starostlivo zvážiť.

Stredne závažná až závažná aktívna Crohnova choroba

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšou infúziou v dávke 5 mg/kg 2 týždne po prvej infúzii. Ak pacient po 2 dávkach neodpovedá, nemá sa mu podať ďalšia liečba infliximabom. Dostupné údaje nepodporujú ďalšiu liečbu infliximabom u pacientov, ktorí nereagujú do 6 týždňov po úvodnej infúzii.

Alternatívne stratégie pokračovania liečby u odpovedajúcich pacientov sú:

- udržiavacia: ďalšie infúzie 5 mg/kg, a to 6 týždňov po úvodnej dávke a potom infúzie každých 8 týždňov alebo
- opakované podanie: infúzia 5 mg/kg, ak sa prejavy a príznaky choroby vrátia (pozri „Opakované podanie“ nižšie a časť 4.4).

Hoci chýbajú porovnávacie údaje, obmedzené údaje u pacientov, ktorí spočiatku reagovali na 5 mg/kg, no stratili odpoveď ukazujú, že u niektorých pacientov sa môže znovu získať odpoveď so stupňovaním dávky (pozri časť 5.1). Pokračovanie liečby sa má starostlivo opätovne zvážiť u pacientov, ktorí po úprave dávky nevykazovali znaky terapeutického prínosu

Fistulizujúca, aktívna Crohnova choroba

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 5 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii. Ak pacient po 3 dávkach neodpovedá, ďalšia liečba infliximabom sa mu nemá podať.

Alternatívne stratégie pokračovania liečby u odpovedajúcich pacientov sú:

- udržiavacia: ďalšie infúzie 5 mg/kg každých 8 týždňov alebo
- opakované podanie: infúzia 5 mg/kg, ak sa znaky a príznaky choroby vrátia, s následnými infúziami 5 mg/kg každých 8 týždňov (pozri „Opakované podanie“ nižšie a časť 4.4).

Hoci chýbajú porovnávacie údaje, obmedzené údaje u pacientov, ktorí spočiatku reagovali na 5 mg/kg, no stratili odpoveď, ukazujú, že u niektorých pacientov sa môže znovu získať odpoveď so stupňovaním dávky (pozri časť 5.1). Pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa po úprave dávky nepreukázal žiadny dôkaz terapeutického prínosu, je potrebné znovu starostlivo zvážiť.

Pri Crohbovej chorobe sú skúsenosti s opakovaným podávaním, ak sa prejavy a príznaky choroby vrátia, obmedzené a chýbajú porovnateľné údaje o prínose a riziku alternatívnych stratégií pokračovania liečby.

Ulcerózna kolitída

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 5 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 8 týždňov.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 14-týždňovej liečby, teda troch dávok. Pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa počas tohto obdobia nepreukázal žiadny dôkaz terapeutického prínosu, je potrebné znovu starostlivo zvážiť.

Ankylozujúca spondylitída

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 5 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 6 až 8 týždňov. Ak pacient neodpovedá do 6 týždňov (t. j. po 2 dávkach), ďalšia liečba infliximabom sa mu nemá podať.

Psoriatická artritída

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 5 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 8 týždňov.

Psoriáza

5 mg/kg formou intravenózne infúzie; po nej nasledujú ďalšie infúzne dávky 5 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 8 týždňov. Ak pacient po 14 týždňoch (teda po 4 dávkach) neodpovedá, ďalšia liečba infliximabom sa mu nemá podať.

Opakované podanie pri Crohnovej chorobe a reumatoidnej artritíde

Ak sa prejavy a príznaky choroby vrátia, je možné opakovane podať infliximab v priebehu 16 týždňov, nasledujúcich po poslednej infúzii. V klinických skúšaní boli oneskorené reakcie z precitlivenosti menej časté a vyskytovali sa po obdobiach bez infliximabu kratších ako 1 rok (pozri časti 4.4 a 4.8). Bezpečnosť a účinnosť opakovaného podania po období bez infliximabu dlhšom ako 16 týždňov neboli stanovené. To platí tak pre pacientov s Crohnovou chorobou, ako aj pre pacientov s reumatoidnou artritídou.

Opakované podanie pri ulceróznej kolitíde

Bezpečnosť a účinnosť opakovaného podania inak ako každých 8 týždňov neboli stanovené (pozri časti 4.4 a 4.8).

Opakované podanie pri ankylozujúcej spondylitíde

Bezpečnosť a účinnosť opakovaného podania inak ako každých 6 až 8 týždňov neboli stanovené (pozri časti 4.4 a 4.8).

Opakované podanie pri psoriatickej artritíde

Bezpečnosť a účinnosť opakovaného podania inak ako každých 8 týždňov neboli stanovené (pozri časti 4.4 a 4.8).

Opakované podanie pri psoriáze

Obmedzené skúsenosti s opakovanou liečbou psoriázy jednou jednorazovou dávkou infliximabu po intervale 20 týždňov naznačujú zníženie účinnosti a vyššiu incidenciu miernych až stredne závažných reakcií na infúziu v porovnaní s úvodným indukčným režimom (pozri časť 5.1).

Obmedzené skúsenosti z opakovanej liečby po vzplanutí ochorenia z dôvodu opakovania indukčného režimu naznačujú vyšší výskyt reakcií na infúziu, vrátane závažných, v porovnaní s 8-týždňovou udržiavacou liečbou (pozri časť 4.8).

Opakované podávanie vo všetkých indikáciách

V prípade, že sa udržiavacia liečba preruší a je potrebné liečbu znovu začať, neodporúča sa použiť opakovaný indukčný režim (pozri časť 4.8). V tejto situácii sa má liečba infliximabom začať znovu vo forme jednorazovej dávky, po ktorej nasledujú udržiavacie dávky odporúčané vyššie.

Osobitné skupiny

Staršie osoby

Špecifické štúdie s infliximabom u starších pacientov sa nevykonali. Žiadne významné rozdiely v klírense alebo distribučnom objeme, súvisiace s vekom, sa v klinických skúšaní nepozorovali. Úprava dávky sa nevyžaduje (pozri časť 5.2). Ďalšie informácie o bezpečnosti infliximabu u starších pacientov (pozri časti 4.4 a 4.8).

Poškodenie funkcia obličiek a/alebo pečene

Infliximab sa neskúmal v tejto skupine pacientov. Odporúčanú dávku nie je možné stanoviť (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Crohnova choroba (vo veku 6 až 17 rokov)

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 5 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 8 týždňov. Dostupné údaje nepodporujú ďalšiu liečbu infliximabom u detí a dospelých, ktorí neodpovedali počas prvých 10 týždňov liečby (pozri časť 5.1).

U niektorých pacientov môže byť na udržanie klinického prínosu potrebný kratší interval medzi dávkami, kým u iných môže postačovať dlhší interval medzi dávkami. Pacienti s intervalom medzi dávkami skráteným na menej ako 8 týždňov môžu mať zvýšené riziko výskytu nežiaducich reakcií. Pokračovanie liečby so skráteným intervalom sa má starostlivo zvážiť u tých pacientov, u ktorých sa po zmene intervalu podávania dávky neobjavuje žiadny dôkaz ďalšieho terapeutického prínosu.

Bezpečnosť a účinnosť infliximabu sa neskúmali u detí s Crohnovou chorobou vo veku menej ako 6 rokov. V súčasnosti dostupné farmakokinetické údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie u detí mladších ako 6 rokov.

Ulcerózna kolitída (vo veku 6 až 17 rokov)

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 5 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 8 týždňov. Dostupné údaje nepodporujú ďalšiu liečbu infliximabom u pediatrických pacientov, ktorí neodpovedali počas prvých 8 týždňov liečby (pozri časť 5.1).

Bezpečnosť a účinnosť infliximabu sa neskúmali u detí s ulceróznou kolitídou vo veku menej ako 6 rokov. V súčasnosti dostupné farmakokinetické údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie u detí mladších ako 6 rokov.

Psoriáza

Bezpečnosť a účinnosť infliximabu u detí a dospelých vo veku menej ako 18 rokov pre indikáciu psoriáza neboli stanovené. V súčasnosti sú dostupné údaje opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Juvenilná idiopatická artritída, psoriatická artritída a ankylozujúca spondylitída

Bezpečnosť a účinnosť infliximabu u detí a dospelých vo veku menej ako 18 rokov pre indikáciu juvenilná idiopatická artritída, psoriatická artritída a ankylozujúca spondylitída neboli stanovené. V súčasnosti sú dostupné údaje opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Juvenilná reumatoidná artritída

Bezpečnosť a účinnosť infliximabu u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov pre indikáciu juvenilná reumatoidná artritída neboli stanovené. V súčasnosti sú dostupné údaje opísané v častiach 4.8 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Infliximab sa má podávať intravenózne počas 2 hodín. Všetci pacienti, ktorým sa podal infliximab, musia byť najmenej 1 - 2 hodiny po infúzii pozorovaní, či sa u nich nevyskytnú akútne reakcie súvisiace s infúziou. K dispozícii musí byť vybavenie na urgentné výkony, ako je adrenalín, antihistaminiká, kortikosteroidy a prístroj na umelú ventiláciu. Aby sa znížilo riziko reakcií súvisiacich s infúziou, zvlášť ak sa reakcie súvisiace s infúziou objavili v minulosti, môžu byť pacienti predliečení napr. antihistaminikom, hydrokortizónom a/alebo paracetamolom a rýchlosť infúzie možno spomaliť (pozri časť 4.4).

Skrátenie dĺžky trvania infúzie pri indikáciách u dospelých

U starostlivo vybraných dospelých pacientov, ktorí tolerovali najmenej 3 úvodné 2-hodinové infúzie infliximabu (indukčná fáza) a ktorí dostávajú udržiavaciu liečbu, možno zvážiť podávanie ďalších infúzií počas nie menej ako 1 hodiny. Ak sa vyskytne reakcia na infúziu v spojení so skrátením dĺžky trvania infúzie, možno pre ďalšie infúzie zvážiť nižšiu rýchlosť, ak má liečba pokračovať. Skrátenie dĺžky trvania infúzií s dávkami > 6 mg/kg sa neskúmalo (pozri časť 4.8).

Pokyny na prípravu a podanie, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, iné myšie proteíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s tuberkulózou alebo inými závažnými infekciami, ako sú sepsa, abscesy a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Pacienti so stredne závažným alebo závažným zlyhávaním srdca (NYHA trieda III/IV) (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie na infúziu a precitlivenosť

Podanie infliximabu bolo spojené s akútnymi reakciami súvisiacimi s infúziou, vrátane anafylaktického šoku a s oneskorenými reakciami z precitlivenosti (pozri časť 4.8).

Akútne reakcie na infúziu, vrátane anafylaktických reakcií, sa môžu rozvinúť v priebehu infúzie (do niekoľkých sekúnd) alebo počas niekoľkých hodín po jej podaní. Ak sa objavia akútne reakcie na infúziu, infúzia sa musí okamžite prerušiť. K dispozícii musí byť vybavenie na urgentné výkony, ako je adrenalín, antihistaminiká, kortikosteroidy a prístroj na arteficiálnu ventiláciu. Aby sa predišlo ľahkým a prechodným účinkom, pacienti môžu byť predliečení, napr. antihistaminikom, hydrokortizónom a/alebo paracetamolom.

Proti infliximabu sa môžu vytvoriť protilátky, ktoré boli spojené so zvýšenou frekvenciou reakcií na infúziu. Malá časť reakcií na infúziu boli závažné alergické reakcie. Pozorovalo sa spojenie medzi

tvorbou protilátok proti infliximabu a skráteným trvaním odpovede. Súčasné podanie imunomodulátorov bolo spojené s nižšou incidenciou protilátok proti infliximabu a znížením frekvencie reakcií na infúziu. Účinok súčasnej imunomodulačnej liečby bol intenzívnejší u pacientov liečených epizodicky, ako u pacientov, ktorí dostávali udržiavaciu liečbu. U pacientov, ktorí prerušia imunosupresívnu liečbu pred alebo počas liečby infliximabom, je väčšie riziko, že sa u nich takéto protilátky vytvoria. Protilátky proti infliximabu sa nie vždy dajú dokázať vo vzorkách séra. Ak sa objavia závažné reakcie, musí sa podať symptomatická liečba a ďalšie infúzie infliximabu sa nesmú podať (pozri časť 4.8).

V klinických štúdiách boli hlásené oneskorené reakcie z precitlivenosti. Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že riziko oneskorenej precitlivenosti narastá s predlžujúcim sa obdobím bez infliximabu. Pacienti majú byť upozornení na potrebu okamžite vyhľadať lekársku pomoc pri výskyte akejkoľvek oneskorenej nežiaducej reakcie (pozri časť 4.8). Ak sú pacienti opakovane liečení po dlhšom čase, musí sa u nich starostlivo sledovať výskyt znakov a príznakov oneskorenej precitlivenosti.

Infekcie

Pacienti musia byť pred liečbou, počas liečby a po liečbe infliximabom dôkladne sledovaní, či sa u nich neobjavuje infekcia, vrátane tuberkulózy. Pretože eliminácia infliximabu môže trvať až šesť mesiacov, sledovanie pacientov má pokračovať počas celého tohto obdobia. Ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia alebo sepsa, ďalšia liečba infliximabom sa nesmie podať.

Zvýšená opatrnosť je potrebná, keď sa použitie infliximabu zvažuje u pacientov s chronickou infekciou alebo s opakovanými infekciami v anamnéze, vrátane súbežnej imunosupresívnej liečby. Pacientov treba poučiť a je potrebné sa vyhýbať potenciálnym rizikovým faktorom pre infekcie.

Tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF_{α}) sprostredkuje zápal a moduluje bunkové imunitné odpovede. Experimentálne údaje ukazujú, že TNF_{α} je nevyhnutný pri odstraňovaní vnútrobunkových infekcií. Klinická skúsenosť ukazuje, že u niektorých pacientov liečených infliximabom, je obrana hostiteľa proti infekcii oslabená.

Je potrebné poznamenať, že supresia TNF_{α} môže maskovať symptómy infekcie, ako je horúčka. Veľmi dôležité je včasné rozpoznanie atypických klinických príznakov závažných infekcií a typických klinických príznakov zriedkavých alebo nezvyčajných infekcií, aby sa minimalizovalo oneskorenie stanovenia diagnózy a liečby.

Pacienti používajúci blokátory TNF sú na závažné infekcie náchylnejší.

U pacientov liečených infliximabom sa pozorovali tuberkulóza, bakteriálne infekcie, vrátane sepsy, a pneumónie, invazívne mykotické, vírusové a iné oportúnne infekcie. Niektoré z týchto infekcií boli fatálne; najčastejšie hlásené oportúnne infekcie s hodnotou mortality > 5 % zahŕňajú pneumocystózu, kandidózu, listeriózu a aspergilózu.

Pacienti, u ktorých sa vyvinula nová infekcia počas liečby infliximabom, majú byť starostlivo sledovaní a majú podstúpiť kompletne diagnostické vyšetrenie. Podávanie infliximabu sa má prerušiť, ak sa u pacienta vyvinie nová závažná infekcia alebo sepsa, a má sa začať vhodná antimikrobiálna alebo antimykotická liečba, pokiaľ nie je infekcia pod kontrolou.

Tuberkulóza

U pacientov dostávajúcich infliximab sa hlásili prípady aktívnej tuberkulózy. Treba poukázať na to, že vo väčšine týchto hlásení bola tuberkulóza extrapulmonálna, prebiehajúca buď ako lokálne alebo ako diseminované ochorenie.

Predtým, ako sa začne s liečbou infliximabom, musia byť všetci pacienti vyhodnotení tak na aktívnu, ako aj na neaktívnu („latentnú“) tuberkulózu. Toto vyhodnotenie má zahŕňať detailnú anamnézu s osobnou anamnézou tuberkulózy alebo možného predchádzajúceho kontaktu s tuberkulózou

a predchádzajúcu a/alebo súbežnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť vhodné skriningové testy (napr. tuberkulínový kožný test, RTG hrudníka a/alebo test uvoľňovania interferónu gama, Interferon Gamma Release Assay) (môžu sa na ne vzťahovať miestne odporúčania). Odporúča sa, aby sa vykonanie týchto testov zaznamenalo do karty s pripomienkami pre pacienta. Upozorňujeme predpisujúcich na riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulínových kožných testov, zvlášť u pacientov ťažko chorých alebo imunokompromitovaných.

Ak sa diagnostikuje aktívna tuberkulóza, liečba infliximabom sa nesmie začať (pozri časť 4.3).

Ak je podozrenie na latentnú tuberkulózu, treba to konzultovať s lekárom s odbornosťou v liečbe tuberkulózy. Vo všetkých situáciách popísaných nižšie sa má veľmi starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby infliximabom.

Ak sa diagnostikuje neaktívna („latentná“) tuberkulóza, musí sa, predtým ako sa iniciuje liečba infliximabom, začať s antituberkulóznou liečbou latentnej tuberkulózy, a táto liečba má byť v zhode s miestnymi odporúčaniami.

U pacientov, ktorí majú niekoľko rizikových faktorov alebo významné rizikové faktory pre vznik tuberkulózy a majú negatívny test na latentnú tuberkulózu, sa musí predtým ako sa iniciuje liečba infliximabom, zvážiť antituberkulóznou liečbu.

Použitie antituberkulózne liečby sa má tiež predtým ako sa iniciuje liečba infliximabom u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkúlozou v anamnéze, u ktorých nemožno potvrdiť postačujúci priebeh liečby.

Niektoré prípady aktívnej tuberkulózy sa hlásili u pacientov liečených infliximabom počas liečby a po liečbe latentnej tuberkulózy.

Všetci pacienti majú byť informovaní o tom, že musia vyhľadať lekársku pomoc, ak sa u nich počas liečby alebo po liečbe infliximabom objavia prejavy/príznaky, ktoré pripomínajú tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, zvýšená teplota).

Invazívne mykotické infekcie

U pacientov liečených infliximabom je potrebné myslieť na invazívne mykotické infekcie, ako je aspergilóza, kandidóza, pneumocystóza, histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza, ak sa u nich vyvinie závažné systémové ochorenie. Pri vyšetrení týchto pacientov sa má v ranom štádiu konzultovať s odborníkom v diagnostike a liečbe invazívnych mykotických infekcií.

Invazívne mykotické infekcie sa môžu prejaviť skôr ako diseminované než lokalizované ochorenie a testovanie na antigény a protilátky môže byť u niektorých pacientov s aktívnou infekciou negatívne. Kým prebieha vypracovanie diagnózy, má sa zvážiť vhodná empirická antimykotická liečba s prihliadnutím na riziko závažnej mykotickej infekcie a riziká antimykotickej liečby.

U pacientov, ktorí žili alebo cestovali do oblastí, kde sú invazívne mykotické infekcie ako histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza endemické, sa majú starostlivo zvážiť prínosy a riziká liečby Remsimou pred začatím liečby infliximabom.

Fistulizujúca Crohnova choroba

U pacientov s fistulizujúcou Crohnovou chorobou s akútnymi hnisavými fistulami sa nesmie začínať s liečbou infliximabom dovtedy, kým sa nevytlúči zdroj možnej infekcie, zvlášť absces (pozri časť 4.3).

Reaktivácia hepatitídy B (HBV)

Reaktivácia hepatitídy B sa objavila u pacientov liečených TNF-antagonistom vrátane infliximabu, ktorí sú chronickými nositeľmi tohto vírusu. Niektoré prípady mali fatálne následky.

Pred začatím liečby infliximabom majú byť pacienti testovaní na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom s odbornosťou na liečbu hepatitídy B. Nositeľov HBV, ktorí vyžadujú liečbu infliximabom, je potrebné starostlivo sledovať, či sa u nich nevyvíjajú prejavy a príznaky aktívnej HBV infekcie, a to počas celej liečby a niekoľko mesiacov po jej skončení. Nie sú dostupné dostatočné informácie o liečbe pacientov, ktorí sú nositeľmi HBV a dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s TNF-antagonistom, aby sa zabránilo reaktivácii HBV. U pacientov, u ktorých došlo k reaktivácii HBV, je potrebné liečbu infliximabom prerušiť a má sa začať s účinnou antivírusovou liečbou s príslušnou podpornou liečbou.

Hepatobiliárne udalosti

Počas skúseností s infliximabom po jeho uvedení na trh sa pozorovali prípady žltacky a neinfekčnej hepatitídy, niektoré s črtami autoimunitnej hepatitídy. Vyskytli sa ojedinelé prípady zlyhania pečene, ktoré viedli k transplantácii pečene alebo k úmrtiu. U pacientov s príznakmi alebo prejavmi poruchy funkcie pečene musí byť vyhodnotená prítomnosť dôkazov poškodenia pečene. Ak sa objaví žltacka a/alebo zvýšenia ALT ≥ 5 -násobku hornej hranice normálu, podávanie infliximabu sa má ukončiť a abnormalita sa má dôkladne vyšetriť.

Súbežné podávanie inhibítora TNF-alfa a anakinry

V klinických štúdiách so súbežným používaním anakinry a ďalšieho blokátora TNF α , etanerceptu, sa pozorovali závažné infekcie a neutropénia so žiadnym ďalším klinickým prínosom v porovnaní s použitím etanerceptu samotného. Vzhľadom k povahe nežiaducich reakcií, pozorovaných pri kombinovanej liečbe s etanerceptom a anakinrou, kombinácia s anakinrou a inými blokátormi TNF α môže mať podobné toxické účinky. Preto sa kombinácia infliximabu a anakinry neodporúča.

Súbežné podávanie inhibítora TNF-alfa a abataceptu

Klinické štúdie so súbežným podávaním TNF-antagonistov a abataceptu sa spájali so zvýšeným rizikom infekcií vrátane závažných infekcií v porovnaní so samotnými TNF-antagonistami, bez zvýšeného klinického prospechu. Kombinácia infliximabu a abataceptu sa neodporúča.

Súbežné podávanie s inými biologickými liečivami

Existujú nedostatočné informácie týkajúce sa súbežného používania infliximabu s inými biologickými liečivami používanými na liečbu rovnakých ochorení ako infliximab. Súbežné používanie infliximabu s týmito biologickými liečivami sa neodporúča vzhľadom na možnosť zvýšeného rizika vzniku infekcie a iných potenciálnych farmakologických interakcií.

Zámena jednotlivých biologických DMARD

Pri prechode z jedného biologického liečiva na iné sa má postupovať s opatrnosťou a pacienti majú byť naďalej monitorovaní, pretože prekryvanie biologického účinku môže ďalej zvyšovať riziko vzniku nežiaducich reakcií vrátane infekcie.

Očkovania

Ak je to možné, odporúča sa, aby boli u všetkých pacientov načas vykonané všetky očkovania v súlade s platnými nariadeniami týkajúcimi sa očkovaní, a to ešte pred začatím liečby Remsimou. Pacienti liečení infliximabom môžu dostať súbežné očkovania s výnimkou živých vakcín (pozri časti 4.5 a 4.6).

V podskupine 90 dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou v štúdi ASPIRE dosiahol účinné dvojnásobné zvýšenie titrov pri polyvalentnej pneumokokovej vakcíne v každej liečebnej skupine podobný podiel pacientov (metotrexát plus: placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] alebo 6 mg/kg infliximabu [n = 46]), čo naznačuje, že infliximab neinteragoval s humorálnymi imunitnými

odpoveďami nezávislými na T-bunkách. Štúdie z publikovanej literatúry pri rôznych indikáciách (napr. reumatoidná artritída, psoriáza, Crohnova choroba) však naznačujú, že neživé vakcíny podané počas liečby anti-TNF, vrátane infliximabu, môžu vyvolať nižšiu imunitnú odpoveď v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali anti-TNF liečbu.

Živé vakcíny/infekčné látky na terapeutické účely

U pacientov, ktorí dostávajú anti-TNF liečbu sú dostupné obmedzené údaje týkajúce sa odpovede na vakcináciu živými vakcínami alebo sekundárneho prenosu infekcie živými vakcínami. Použitie živých vakcín môže viesť k vzniku klinických infekcií vrátane diseminovaných infekcií. Súbežné podávanie živých vakcín infliximabom sa neodporúča.

Vystavenie dojčiat *in utero*

U dojčiat vystavených infliximabu *in utero* sa po podaní BCG vakcíny po narodení hlásilo úmrtie v dôsledku diseminovanej infekcie Bacillus Calmette Guérin (BCG). S podaním živých vakcín dojčatám vystaveným infliximabu *in utero* sa odporúča počkať počkať 12 mesiacov po narodení. Ak sú hladiny infliximabu v sére dojčiat nedetegovateľné alebo bolo podávanie infliximabu obmedzené na prvý trimester gravidity, podanie živej vakcíny je možné zvážiť v skoršom čase, pokiaľ existuje jasný klinický prínos pre jednotlivé dojča (pozri časť 4.6).

Vystavenie dojčiat cez materské mlieko

Podanie živej vakcíny dojčenému dieťaťu počas toho, ako matka dostáva infliximab, sa neodporúča, pokiaľ nie sú hladiny infliximabu v sére dojčiat nedetegovateľné (pozri časť 4.6).

Infekčné látky na terapeutické účely

Iné použitia infekčných látok na terapeutické účely, ako sú napr. atenuované baktérie (napr. BCG na instiláciu do močového mechúra na liečbu rakoviny) môžu viesť ku vzniku klinických infekcií vrátane diseminovaných infekcií. Odporúča sa, aby sa infekčné látky na terapeutické účely nepodávali súbežne s infliximabom.

Autoimunitné procesy

Anti-TNF liečbou vyvolaný relatívny deficit TNF α môže viesť k iniciácii autoimunitného procesu. Ak sa u pacienta po liečbe infliximabom vyvinú príznaky pripomínajúce lupusu podobný syndróm a ak má pacient pozitívne protilátky proti dvojvláknovej DNA, ďalšia liečba infliximabom sa nesmie podať (pozri časť 4.8).

Neurologické udalosti

Použitie blokátorov TNF vrátane infliximabu sa spájalo s prípadmi nového výskytu alebo exacerbácie klinických symptómov a/alebo rádiografického dôkazu demyelinizačných porúch centrálného nervového systému, vrátane roztrúsenej sklerózy a periférnych demyelinizačných porúch, vrátane Guillainov-Barrého syndrómu. U pacientov s už existujúcimi alebo nedávno vzniknutými demyelinizačnými poruchami sa majú pred začatím liečby infliximabom starostlivo zvážiť prínosy a riziká anti-TNF liečby. Ak sa tieto poruchy vyvinú, má sa zvážiť vysadenie liečby infliximabom.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických štúdií s blokátormi TNF sa medzi pacientmi, ktorí dostávali blokátor TNF, pozorovalo viac prípadov malignít, vrátane lymfómov, ako u pacientov v kontrolnej skupine. Počas klinických štúdií s infliximabom vo všetkých schválených indikáciách bola incidencia lymfómov u pacientov liečených infliximabom vyššia, ako sa očakáva v bežnej populácii; výskyt lymfómov bol však zriedkavý. Po uvedení lieku na trh sa hlásili prípady leukémie u pacientov liečených antagonistami TNF. U pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhotrvajúcim, vysoko

aktívnym zápalovým ochorením je zvýšený dôvod rizika vzniku lymfómov a leukémie, čo komplikuje odhad rizika.

V prieskumnej klinickej štúdií hodnotiacej používanie infliximabu u pacientov so stredne závažnou až závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) bolo u pacientov liečených infliximabom v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine hlásených viac malignít. Všetci pacienti mali v anamnéze intenzívne fajčenie. Pri zvažovaní liečby u pacientov so zvýšeným rizikom vývoja malignity z dôvodu silného fajčenia je potrebná zvýšená opatrnosť.

Podľa dnešných vedomostí nemožno u pacientov liečených blokátorom TNF vylúčiť riziko vzniku lymfómov alebo iných malignít (pozri časť 4.8). Keď sa zvažuje liečba s blokátorom TNF u pacientov s malignitou v anamnéze alebo pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa vyvinula malignita, je potrebná zvýšená opatrnosť.

Opatrnosť je potrebná aj u pacientov so psoriázou a extenzívnou imunosupresívnou liečbou alebo predĺženou PUVA liečbou v anamnéze.

Malignity, niektoré fatálne, sa hlásili u detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do veku 22 rokov) liečených blokátormi TNF (začatie liečby vo veku \leq 18 rokov) vrátane infliximabu po uvedení lieku na trh. Približne polovica týchto prípadov boli lymfómy. Ďalšie prípady predstavovali rôzne druhy iných malignít a zahŕňali zriedkavé malignity zvyčajne súvisiace s imunosupresiou. Riziko rozvoja malignít u pacientov liečených blokátormi TNF nemožno vylúčiť.

Po uvedení na trh sa hlásili prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu (hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL) u pacientov liečených blokátormi TNF vrátane infliximabu. Tento zriedkavý typ T-bunkového lymfómu má veľmi agresívny priebeh ochorenia a je zvyčajne smrteľný. Takmer všetci pacienti sa liečili AZA alebo 6-MP súbežne s blokátorom TNF alebo bezprostredne pred ním. Prevažná väčšina prípadov s infliximabom sa vyskytla u pacientov s Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou a väčšina sa hlásila u dospievajúcich a mladých dospelých mužov. Potenciálne riziko kombinácie AZA alebo 6-MP a infliximabu sa má starostlivo zvážiť. Riziko vývoja hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených infliximabom nemožno vylúčiť (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených blokátormi TNF vrátane infliximabu sa hlásil výskyt melanómu a karcinómu z Merkelových buniek (pozri časť 4.8). Odporúča sa vykonávať pravidelné vyšetrenie kože, najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik rakoviny kože.

V retrospektívnej populačnej kohortnej štúdií s údajmi zo Švédskych národných zdravotných registrov sa zistila zvýšená incidencia rakoviny krčka maternice u žien s reumatoidnou artritídou liečených infliximabom v porovnaní s pacientkami, ktoré sa predtým neliečili biologickými liekmi, alebo s bežnou populáciou vrátane tých vo veku nad 60 rokov. U žien liečených infliximabom vrátane tých vo veku nad 60 rokov sa má pokračovať v pravidelných vyšetreniach.

Všetci pacienti s ulceróznou kolitídou a so zvýšeným rizikom dysplázie alebo karcinómu hrubého čreva (napríklad pacienti s dlhoročnou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou) alebo s dyspláziou alebo karcinómom hrubého čreva v anamnéze musia byť v pravidelných intervaloch vyšetrení, či u nich nie je prítomná dysplázia a to pred začatím liečby a v priebehu choroby. Toto vyšetrenie má zahŕňať kolonoskopiu a biopsie v súlade s miestnymi odporúčaniami. Súčasný údaje nenaznačujú, že liečba infliximabom ovplyvňuje riziko vývoja dysplázie alebo karcinómu hrubého čreva (pozri časť 4.8).

Pretože možnosť zvýšeného rizika vývoja rakoviny u pacientov s novo diagnostikovanou dyspláziou liečených infliximabom nebola preukázaná, lekár má starostlivo zhodnotiť riziko a prínosy pokračovania v liečbe pre individuálneho pacienta.

Zlyhávanie srdca

Infliximab sa má použiť s opatnosťou u pacientov s miernym zlyhávaním srdca (NYHA trieda I/II). Pacienti, u ktorých sa rozvinú nové alebo zhoršené príznaky zlyhávanie srdca, majú byť dôkladne sledovaní a podávanie infliximabu nesmie pokračovať (pozri časti 4.3 a 4.8).

Hematologické reakcie

U pacientov, ktorí dostávali blokátory TNF, vrátane infliximabu, sa hlásili pancytopenia, leukopénia, neutropénia a trombocytopenia. Všetci pacienti majú byť upozornení na potrebu okamžite vyhľadať lekársku pomoc, ak sa u nich rozvinú prejavy a príznaky naznačujúce dyskrázie krvi (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). Ukončenie liečby infliximabom sa má zvážiť u pacientov s potvrdenými signifikantnými hematologickými abnormalitami.

Iné

Skúsenosti ohľadom bezpečnosti liečby infliximabom u pacientov, ktorí podstúpili chirurgické zákroky vrátane artroplastiky, sú obmedzené. Ak sa plánuje chirurgický zákrok, má sa zvážiť dlhý polčas infliximabu. Pacient, ktorý počas liečby infliximabom potrebuje chirurgický zákrok, má byť pozorne sledovaný kvôli infekciám a majú sa vykonať náležité opatrenia.

Neodpovedanie na liečbu pri Crohnovej chorobe môže poukazovať na prítomnosť fixných fibrotických striktúr, ktoré si môžu vyžadovať chirurgickú liečbu. Neexistuje dôkaz, ktorý by naznačoval, že infliximab zhoršuje alebo nespôsobuje fibrotické striktúry.

Osobitné skupiny populácie

Staršie osoby

U pacientov vo veku 65 rokov a starších liečených infliximabom bol vyšší výskyt závažných infekcií ako u pacientov mladších ako 65 rokov. Niektoré z nich mali fatálny koniec. Pri liečbe starších pacientov je potrebná mimoriadna pozornosť v súvislosti s rizikom infekcie (pozri časť 4.8).

Pediatrická populácia

Infekcie

V klinických štúdiách boli infekcie hlásené vo väčšej miere u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými pacientmi (pozri časť 4.8).

Očkovania

Ak je to možné, odporúča sa, aby boli u pediatrických pacientov načas vykonané všetky očkovania v súlade s platnými nariadeniami týkajúcimi sa očkovaní, a to ešte pred začatím liečby infliximabom. Pediatrickí pacienti liečení infliximabom môžu dostať súbežné očkovania s výnimkou živých vakcín (pozri časti 4.5 a 4.6).

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

Po uvedení lieku na trh sa u detí, dospievajúcich a mladších dospelých (do 22 rokov veku) liečených blokátormi TNF (iniciačná liečba \leq 18 rokov veku), vrátane infliximabu hlásili malignity, niektoré fatálne. Približne polovica prípadov boli lymfómy. Ostatné prípady predstavovali množstvo rozdielnych malignít a zahŕňali zriedkavé malignity zvyčajne spojené s imunosupresiou. Riziko rozvoja malignít u detí a dospievajúcich liečených blokátormi TNF nemožno vylúčiť.

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených blokátormi TNF vrátane infliximabu hlásili prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu. Tento zriedkavý typ T-bunkového lymfómu má veľmi agresívny priebeh a je zvyčajne smrteľný. Takmer všetci pacienti sa liečili AZA alebo 6-MP súbežne s blokátorom TNF alebo bezprostredne pred ním. Prevažná väčšina prípadov s infliximabom sa objavila u pacientov s Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou a väčšina bola hlásená

u dospievajúcich alebo mladších dospelých mužov. Potenciálne riziko kombinácie AZA alebo 6-MP a infliximabu sa má starostlivo zvážiť. Riziko vzniku hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených infliximabom nemožno vylúčiť (pozri časť 4.8).

Obsah sodíka

Remsima obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Remsima sa však riedi infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). To sa má vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka (pozri časť 6.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Ukazuje sa, že u pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou a Crohnovou chorobou súbežné užívanie metotrexátu a iných imunomodulátorov redukuje tvorbu protilátok proti infliximabu a zvyšuje jeho plazmatické koncentrácie. Výsledky sú však neisté z dôvodu obmedzení metód používaných na analýzu infliximabu a protilátok proti nemu v sére.

Nezdá sa, že by kortikosteroidy ovplyvňovali farmakokinetiku infliximabu v klinicky významnej miere.

Kombinácia infliximabu s inými biologickými liečivami používanými na liečbu rovnakých ochorení ako infliximab, vrátane anakinry a abataceptu, sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Odporúča sa, aby sa živé vakcíny nepodávali súbežne s infliximabom. Tiež sa odporúča nepodávať živé vakcíny dojčatám vystaveným infliximabu *in utero* počas 12 mesiacov po narodení. Ak sú hladiny infliximabu v sére dojčaťa nedetegovateľné alebo bolo podávanie infliximabu obmedzené na prvý trimester gravidity, podanie živej vakcíny je možné zvážiť v skoršom čase, pokiaľ existuje jasný klinický prínos pre jednotlivé dojča (pozri časť 4.4).

Podanie živej vakcíny dojčenému dieťaťu počas toho, ako matka dostáva infliximab, sa neodporúča, pokiaľ nie sú hladiny infliximabu v sére dojčaťa nedetegovateľné (pozri časti 4.4 a 4.6).

Odporúča sa, aby sa infekčné látky na terapeutické účely nepodávali súbežne s infliximabom (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú počas používania infliximabu zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby zabránili počatiu a majú pokračovať v jej používaní najmenej 6 mesiacov po poslednom podaní infliximabu.

Gravidita

Mierny počet prospektívne zachytených gravidít vystavených infliximabu so známymi výsledkami končiacich pôrodom živého plodu, vrátane približne 1 100 gravidít vystavených v priebehu prvého trimestra, nenaznačuje zvýšenie miery malformácií u novorodencov.

Na základe observačnej štúdie zo Severnej Európy sa u žien vystavených počas gravidity infliximabu (s imunomodulátormi/kortikosteroidmi alebo bez nich, 270 gravidít) pozorovalo zvýšené riziko (OR, 95% IS; p-hodnota) cisárskeho rezu (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), predčasného pôrodu (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024), menšieho dieťaťa na svoj gestačný vek (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007) a nízkej pôrodnej hmotnosti (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002) v porovnaní so ženami vystavenými len

imunomodulátorom a/alebo kortikosteroidom (6 460 gravidít). Možný príspevok expozície infliximabu a/alebo závažnosti základného ochorenia k týmto výsledkom ostáva nejasný.

Pretože infliximab inhibuje TNF α , ak sa podáva počas gravidity, mohol by ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. V štúdií skúmajúcej vývojovú toxicitu na myšiach s použitím analógnej protilátky, ktorá selektívne inhibuje funkčnú aktivitu myšieho TNF α , nič nepoukazovalo na toxicitu pre matku, embryotoxicitu alebo teratogenitu (pozri časť 5.3).

Dostupná klinická skúsenosť je obmedzená. Infliximab sa má počas gravidity používať len ak je to opodstatnené.

Infliximab prechádza placentou a bol zistený v sére dojčiat až 6 mesiacov po narodení. Po vystavení infliximabu *in utero* môže byť u týchto dojčiat zvýšené riziko infekcie vrátane závažnej diseminovanej infekcie, ktorá môže byť fatálna. Podanie živých vakcín (napr. BCG vakcíny) dojčatám vystaveným infliximabu *in utero*, sa neodporúča počas 12 mesiacov po narodení (pozri časti 4.4 a 4.5). Ak sú hladiny infliximabu v sére dojčiat nedetegovateľné alebo bolo podávanie infliximabu obmedzené na prvý trimester gravidity, podanie živej vakcíny je možné zvážiť v skoršom čase, pokiaľ existuje jasný klinický prínos pre jednotlivé dojča. (pozri časti 4.4 a 4.5). Hlásili sa tiež prípady agranulocytózy (pozri časť 4.8).

Dojčenie

Obmedzené množstvo údajov z publikovanej literatúry naznačuje, že v ľudskom mlieku boli detegované nízke hladiny infliximabu v koncentráciách až do 5 % hladiny v sére matky. Infliximab bol detegovaný v sére dojčiat aj po vystavení infliximabu cez materské mlieko. Zatiaľ čo sa očakáva, že systémová expozícia dojčeného dieťaťa bude nízka z dôvodu rozsiahlej degradácie infliximabu v gastrointestinálnom trakte, podanie živých vakcín dojčenému dieťaťu počas toho, ako matka dostáva infliximab, sa neodporúča, pokiaľ nie sú hladiny infliximabu v sére dojčiat nedetegovateľné. Použitie infliximabu sa môže zvážiť počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostatočné predklinické údaje na vytvorenie záverov o účinkoch infliximabu na fertilitu a celkovú reprodukčnú schopnosť (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Remsima môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní infliximabu sa môže objaviť závrat (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšou nežiaducou liekovou reakciou (adverse drug reaction, ADR) hlásenou v klinických skúškach bola infekcia horných dýchacích ciest vyskytujúca sa u 25,3 % pacientov liečených infliximabom v porovnaní so 16,5 % pacientov v kontrolnej skupine. Najzávažnejšie ADR spojené s používaním blokátorov TNF, ktoré boli hlásené pri infliximabe, zahŕňajú reaktiváciu HBV, kongestívne srdcové zlyhávanie (congestive heart failure, CHF), závažné infekcie (vrátane sepsy, oportúnnych infekcií a TBC), sérovú chorobu (oneskorené reakcie z precitlivenosti), hematologické reakcie, systémový lupus erythematosus/ lupusu podobný syndróm, demyelinizačné ochorenia, hepatobiliárne udalosti, lymfóm, HSTCL, leukémiu, karcinóm z Merkelových buniek, melanóm, malignity v pediatrickej populácii, sarkoidózu/reakciu podobnú sarkoidu, intestinálny alebo perianálny absces (pri Crohnovej chorobe) a závažné reakcie na infúziu (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 1 uvádza ADR podľa skúseností z klinických štúdií ako aj nežiaduce reakcie, niektoré s fatálnymi následkami, hlásenými po uvedení na trh. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie vymenované pod hlavičkami frekvencií výskytu s použitím nasledovných kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1
Nežiaduce účinky v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh

<i>Infekcie a nákazy</i>	
Veľmi časté:	vírusová infekcia (napr. chrípka, herpesová infekcia).
Časté:	bakteriálne infekcie (napr. sepsa, celulitída, absces).
Menej časté:	tuberkulóza, mykotické infekcie (napr. kandidóza, onychomykóza).
Zriedkavé:	meningitída, oportúnne infekcie (ako sú invazívne mykotické infekcie [pneumocystóza, histoplazmóza, aspergilóza, kokcidiodomykóza, kryptokokóza, blastomykóza], bakteriálne infekcie [atypické mykobakteriálne, listerióza, salmonelóza] a vírusové infekcie [cytomegalovírus]), parazitické infekcie, reaktivácia hepatitídy B
Neznáme:	prielomová infekcia spôsobená vakcínou (po vystavení infliximabu <i>in utero</i>)*.
<i>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</i>	
Zriedkavé:	lymfóm, non-Hodgkinov lymfóm, Hodgkinova choroba, leukémia, melanóm, rakovina krčka maternice.
Neznáme:	hepatosplenický T-bunkový lymfóm (predovšetkým u dospievajúcich a mladých dospelých mužov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou), karcinóm z Merkelových buniek, Kaposiho sarkóm.
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
Časté:	neutropénia, leukopénia, anémia, lymfadenopatia.
Menej časté:	trombocytopénia, lymfopénia, lymfocytóza (vrátane dojčiat vystavených infliximabu <i>in utero</i>).
Zriedkavé:	agranulocytóza (vrátane agranulocytózy u dojčiat vystavených infliximabu <i>in utero</i>), trombotická trombocytopenická purpura, pancytopénia, hemolytická anémia, idiopatická trombocytopenická purpura.
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
Časté:	symptóm respiračnej alergie.
Menej časté:	anafylaktická reakcia, lupusu podobný syndróm, sérová choroba alebo sérovej chorobe podobná reakcia.
Zriedkavé:	anafylaktický šok, vaskulitída, reakcia podobná sarkoidu.
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
Menej časté:	dyslipidémia.
<i>Psychické poruchy</i>	
Časté:	depresia, nespavosť.
Menej časté:	amnézia, agitácia, zmätenosť, somnolencia, nervozita.
Zriedkavé:	apatia.
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Veľmi časté:	bolesť hlavy.
Časté:	vertigo, závrat, hypestézia, parestézia.
Menej časté:	záchvat kŕčov, neuropatia.

Zriedkavé:	transverzná myelitída, demyelinizačné ochorenia centrálneho nervového systému (ochorenie podobné roztrúsenej skleróze a neuritída optického nervu), periférálne demyelinizačné poruchy (ako sú Guillainov-Barrého syndróm, chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia a multifokálna motorická neuropatia).
Neznáme:	cerebrovaskulárne príhody v úzkej časovej spojitosti s infúziou
<i>Poruchy oka</i>	
Časté:	konjunktivitída.
Menej časté:	keratitída, periorbitálny edém, hordeolum.
Zriedkavé:	endoftalmitída.
Neznáme:	prechodná strata videnia vyskytujúca sa počas infúzie alebo do 2 hodín po nej.
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	
Časté:	tachykardia, palpitácie.
Menej časté:	zlyhávanie srdca (nový nástup alebo zhoršenie), arytmia, synkopa, bradykardia.
Zriedkavé:	cyanóza, perikardiálny výpotok.
Neznáme:	ischémia myokardu/infarkt myokardu.
<i>Poruchy ciev</i>	
Časté:	hypotenzia, hypertenzia, ekchymóza, návaly horúčavy, sčervenanie.
Menej časté:	periférna ischémia, tromboflebitída, hematóm.
Zriedkavé:	zlyhanie cirkulácie, petéchia, vazospazmus.
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
Veľmi časté:	infekcia horných dýchacích ciest, sinusitída.
Časté:	infekcia dolných dýchacích ciest (napr. bronchitída, pneumónia), dýchavičnosť, epistaxa.
Menej časté:	edém pľúc, bronchospazmus, pleuritída, pleurálny výpotok.
Zriedkavé:	intersticiálne ochorenie pľúc (vrátane náhleho progresívneho ochorenia, fibrózy pľúc a pneumonitídy).
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Veľmi časté:	bolesť brucha, nauzea.
Časté:	gastrointestinálne krvácanie, hnačka, dyspepsia, gastroezofagálny reflux, zápcha.
Menej časté:	intestinálna perforácia, intestinálna stenóza, divertikulitída, pankreatitída, cheilitída.
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
Časté:	abnormálna funkcia pečene, zvýšené transaminázy.
Menej časté:	hepatitída, hepatocelulárne poškodenie, cholecystitída.
Zriedkavé:	autoimunitná hepatitída, žltáčka.
Neznáme:	zlyhanie pečene.

<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
Časté:	nová alebo zhoršená psoriáza vrátane pustulárnej psoriázy (najmä palmárna/plantárna), žihľavka, vyrážka, svrbenie, hyperhidróza, suchá koža, mykotická dermatitída, ekzém, alopecia.
Menej časté:	bulózna erupcia, seborea, rozacea, kožný papilóm, hyperkeratóza, abnormálna pigmentácia kože.
Zriedkavé:	toxická epidermálna nekrolýza, Stevens-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, furunkulóza, lineárna IgA bulózna dermatóza (linear IgA bullous dermatosis, LABD), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), lichenoidné reakcie.
Neznáme:	zhoršenie príznakov dermatomyozitídy.
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
Časté:	artralgia, myalgia, bolesť chrbta.
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
Časté:	infekcia močových ciest.
Menej časté:	pyelonefritída.
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
Menej časté:	vaginitída.
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
Veľmi časté:	reakcia súvisiaca s infúziou, bolesť.
Časté:	bolesť na hrudníku, únava, horúčka, reakcia v mieste injekcie, triaška, edém.
Menej časté:	zhoršené hojenie rán.
Zriedkavé:	granulomatózna lézia.
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	
Menej časté:	pozitívne autoprotilátky.
Zriedkavé:	abnormálny faktor komplementu.

* vrátane bovinnej tuberkulózy (diseminovaná BCG infekcia), pozri časť 4.4.

Popis vybraných nežiaducich liekových reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou

Reakcia súvisiaca s infúziou bola v klinických štúdiách definovaná ako akákoľvek nežiaduca udalosť, ktorá sa objaví počas infúzie alebo v priebehu 1 hodiny po infúzii. V klinických štúdiách fázy III sa reakcia súvisiaca s infúziou vyskytla u 18 % pacientov liečených infliximabom v porovnaní s 5 % pacientov liečených placebom. Celkovo sa reakcia súvisiaca s infúziou vyskytla u väčšieho percenta pacientov dostávajúcich infliximab v monoterapii v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi infliximab súbežne s imunomodulátormi. Približne 3 % pacientov ukončili liečbu kvôli reakciám súvisiacim s infúziou a všetci pacienti sa uzdravili s použitím liekov alebo bez nich. Zo skupiny pacientov liečených infliximabom, ktorí mali reakciu na infúziu počas obdobia od indukčnej fázy po 6. týždeň, sa u 27 % vyskytla reakcia na infúziu počas udržiavacej fázy v 7. až 54. týždni. Zo skupiny pacientov, ktorí nemali reakciu na infúziu počas indukčnej fázy, sa u 9 % vyskytla reakcia na infúziu počas udržiavacej fázy.

V klinickej štúdií s pacientmi s reumatoidnou artritídou (ASPIRE) boli prvé 3 infúzie podávané v priebehu 2 hodín. U pacientov, u ktorých sa nevyskytli závažné reakcie na infúziu, mohlo byť trvanie ďalších infúzií skrátené na nie menej ako 40 minút. V tejto štúdií dostalo šesťdesiatšesť percent pacientov (686 z 1 040) najmenej jednu skrátenú infúziu v trvaní 90 minút alebo menej a 44 % pacientov (454 z 1 040) najmenej jednu skrátenú infúziu v trvaní 60 minút alebo menej. U pacientov

liečených infliximabom, ktorí dostali aspoň jednu skrátenú infúziu, sa reakcie súvisiace s infúziou objavili u 15 % a závažné reakcie na infúziu u 0,4 % pacientov.

V klinickej štúdií pacientov s Crohnovou chorobou (SONIC) sa vyskytli reakcie súvisiace s infúziou u 16,6 % (27/163) pacientov dostávajúcich infliximab v monoterapii, 5 % (9/179) pacientov dostávajúcich infliximab v kombinácii s AZA a 5,6 % (9/161) pacientov dostávajúcich AZA v monoterapii. U pacienta s infliximabom v monoterapii sa vyskytla jedna závažná reakcia na infúziu (< 1 %).

S podaním infliximabu sa spájali, podľa skúseností po uvedení lieku na trh, prípady reakcií podobných anafylaktickým, vrátane laryngeálneho/faryngeálneho edému a závažného bronchospazmu, a záchvat kŕčov (pozri časť 4.4).

Hlásili sa prípady prechodnej straty videnia vyskytujúce sa počas infúzie infliximabu alebo do 2 hodín po nej. Hlásili sa prípady (niektoré fatálne) ischemie/infarktu myokardu a arytmie, niektoré v úzkej časovej spojitosti s infúziou infliximabu; tiež sa hlásili cerebrovaskulárne príhody v úzkej časovej spojitosti s infúziou infliximabu.

Reakcie na infúziu po opakovanom podaní infliximabu

Klinická štúdia s pacientmi so stredne závažnou až závažnou psoriázou bola navrhnutá tak, aby zhodnotila účinnosť a bezpečnosť dlhodobej udržiavacej liečby oproti opakovanej liečbe s indukčným režimom infliximabu (maximálne štyri infúzie v 0., 2., 6. a 14. týždni) po vzplanutí ochorenia. Pacienti neužívali žiadnu súbežnú imunosupresívnu liečbu. V skupine s opakovanou liečbou sa u 4 % (8/219) pacientov objavili závažné reakcie na infúziu voči < 1 % (1/222) v skupine s udržiavacou liečbou. Väčšina závažných reakcií na infúziu sa vyskytla v priebehu druhej infúzie v 2. týždni. Interval medzi poslednou udržiavacou dávkou a prvou opakovanou indukčnou dávkou bol v rozmedzí 35 - 231 dní. Symptómy zahŕňali dyspnoe, urtikáriu, edém tváre a hypotenziu, no neobmedzovali sa len na ne. Vo všetkých prípadoch bola liečba infliximabom prerušená a/alebo sa začala iná liečba s úplným ústupom znakov a symptómov.

Oneskorená precitlivosť

V klinických skúšaní boli oneskorené reakcie z precitlivosti menej časté a vyskytovali sa po obdobiach bez infliximabu kratších ako 1 rok. V štúdiách s psoriázou sa reakcie oneskorenej precitlivosti objavovali včasne v priebehu liečby. Prejavy a príznaky zahŕňali myalgiu a/alebo artralgiu s horúčkou a/alebo vyrážkou, pričom u niektorých pacientov sa vyskytlo svrbenie, opuch tváre, ruky alebo pery, dysfágia, urtikária, bolesť hrdla a bolesť hlavy.

Údaje o výskyte oneskorených reakcií z precitlivosti po obdobiach bez infliximabu dlhších ako 1 rok sú nedostatočné, ale obmedzené údaje z klinických štúdií naznačujú zvýšené riziko oneskorenej precitlivosti s predlžujúcim sa obdobím bez infliximabu (pozri časť 4.4).

V 1-ročnej klinickej štúdií s opakovanými infúziami u pacientov s Crohnovou chorobou (štúdia ACCENT I) bola incidencia reakcií podobných sérovej chorobe 2,4 %.

Imunogenita

Pacienti, u ktorých sa vytvorili protilátky proti infliximabu, mali vyššiu pravdepodobnosť (približne 2- až 3-násobnú), že sa u nich objavia reakcie súvisiace s infúziou. Zdá sa, že súbežné použitie imunosupresívnych látok redukuje frekvenciu reakcií súvisiacich s infúziou.

V klinických štúdiách, v ktorých sa podávali jednorazové a viacnásobné dávky infliximabu v rozsahu od 1 do 20 mg/kg, sa protilátky proti infliximabu detegovali u 14 % pacientov s akoukoľvek imunosupresívnu liečbou a u 24 % pacientov bez imunosupresívnej liečby. U pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí dostávali odporúčanú opakovanú liečbu dávkovacími režimami s metotrexátom, si 8 % pacientov vytvorilo protilátky proti infliximabu. U pacientov s psoriatickou artritídou, ktorí dostávali 5 mg/kg infliximabu s a bez metotrexátu, sa protilátky objavili celkovo u 15 % pacientov (protilátky sa objavili u 4 % pacientov užívajúcich metotrexát a u 26 % pacientov

bez metotrexátu na začiatku liečby). U pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dostávali udržiavaciu liečbu, sa protilátky proti infliximabu vyskytli celkovo u 3,3 % pacientov dostávajúcich imunosupresíva a u 13,3 % pacientov, ktorí nedostávali imunosupresíva. Výskyt protilátok bol 2- až 3-násobne vyšší u pacientov liečených epizodicky. Kvôli metodologickým obmedzeniam, negatívny test nevyklučuje prítomnosť protilátok proti infliximabu. U niektorých pacientov, u ktorých sa vyvinuli vysoké titry protilátok proti infliximabu, boli viditeľné znaky zníženej účinnosti. Približne 28 % pacientov s psoriázou, liečených infliximabom v udržiavacom režime a nedostávajúcich súbežne imunomodulátory, si vytvorilo protilátky proti infliximabu (pozri časť 4.4: „Reakcie na infúziu a precitlivenosť“).

Infekcie

U pacientov liečených infliximabom sa pozorovali tuberkulóza, bakteriálne infekcie, vrátane sepsy a pneumónie, invazívne mykotické, vírusové a iné oportúnne infekcie. Niektoré z týchto infekcií boli fatálne; najčastejšie hlásené oportúnne infekcie s mierou mortality > 5 % zahŕňali pneumocystózu, kandidózu, listeriózu a aspergilózu (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách sa na infekciu liečilo 36 % pacientov liečených infliximabom v porovnaní s 25 % pacientov liečenými placebom.

V klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou bola incidencia závažných infekcií vrátane pneumónie vyššia u pacientov liečených infliximabom plus metotrexátom v porovnaní s metotrexátom samotným, a to zvlášť v dávkach 6 mg/kg alebo vyšších (pozri časť 4.4).

Najčastejšou závažnou nežiaducou reakciou v spontánných hláseniach po uvedení lieku na trh sú infekcie. Niektoré z týchto prípadov mali fatálne následky. Takmer 50 % hlásených úmrtí bolo v súvislosti s infekciou. Hlásili sa boli prípady tuberkulózy, niekedy fatálne, vrátane miliárnej tuberkulózy a tuberkulózy s extrapulmonálnou lokalizáciou (pozri časť 4.4).

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V klinických štúdiách s infliximabom, v ktorých bolo liečených 5 780 pacientov, čo predstavovalo 5 494 patientskych rokov, sa zistilo 5 prípadov lymfómov a 26 nelymfómových malignít, v porovnaní so žiadnymi lymfómami a 1 nelymfómovou malignitou u 1 600 pacientov liečených placebom, reprezentujúcich 941 patientskych rokov.

Počas dlhodobého následného sledovania v rámci klinických štúdií s infliximabom až počas 5 rokov, čo predstavovalo 6 234 patientskych rokov (3 210 pacientov), sa hlásilo 5 prípadov lymfómov a 38 prípadov nelymfómových malignít.

Po uvedení na trh sa hlásili prípady malignít vrátane lymfómov (pozri časť 4.4).

V prieskumnej klinickej štúdií zahŕňajúcej pacientov so stredne závažnou až závažnou CHOCHP, ktorí boli buď v čase štúdie fajčiarmi, alebo fajčili v minulosti, bolo 157 dospelých pacientov liečených infliximabom v dávkach podobných, ako sa používajú pri reumatoidnej artritíde a Crohnovej chorobe. U deviatich z týchto pacientov sa objavili malignity, vrátane jedného lymfómu. Medián trvania sledovania bol 0,8 roka (incidencia 5,7 % [95 % IS 2,65 % - 10,6 %]). V kontrolnej skupine 77 pacientov sa hlásila jedna malignita (medián trvania sledovania 0,8 roka; incidencia 1,3 % [95 % IS 0,03 % - 7,0 %]). Väčšina malignít sa vytvorila v pľúcach alebo na hlave a krku.

V retrospektívnej populačnej kohortnej štúdií sa zistila zvýšená incidencia rakoviny krčka maternice u žien s reumatoidnou artritídou liečených infliximabom v porovnaní s pacientkami, ktoré sa predtým neliečili biologickými liekmi, alebo s bežnou populáciou vrátane tých vo veku nad 60 rokov (pozri časť 4.4).

Navyše po uvedení na trh sa hlásili prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených infliximabom, z ktorých sa prevažná väčšina prípadov vyskytuje pri Crohrovej chorobe a ulceróznej kolitíde a väčšina z pacientov boli dospievajúci alebo mladí dospelí muži (pozri časť 4.4).

Zlyhávanie srdca

V štúdií II. fázy zameranej na vyhodnotenie účinku infliximabu pri CHF sa pozorovala vyššia incidencia mortality spôsobenej zhoršením zlyhávania srdca u pacientov liečených infliximabom, zvlášť u tých, ktorí boli liečení vyššou dávkou, 10 mg/kg (t. j. dvojnásobkom maximálnej schválenej dávky). V tejto štúdií bolo 150 pacientov s CHF triedy NYHA III - IV (ejekčná frakcia ľavej komory $\leq 35\%$) liečených 3 infúziami infliximabu v dávke 5 mg/kg, 10 mg/kg alebo placebom počas 6 týždňov. V 38. týždni zomrelo 9 zo 101 pacientov liečených infliximabom (2 pri dávke 5 mg/kg a 7 pri dávke 10 mg/kg) oproti jednému úmrtiu medzi 49 pacientmi liečenými placebom.

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov používajúcich infliximab zaznamenali hlásenia zhoršenia srdcového zlyhávania, s identifikovateľnými precipitačnými faktormi a bez nich. Po uvedení lieku na trh sa tiež hlásilo novo vzniknuté zlyhávanie srdca, vrátane zlyhávania srdca u pacientov bez známeho už existujúceho kardiovaskulárneho ochorenia. Niektorí pacienti mali menej ako 50 rokov.

Hepatobiliárne udalosti

V klinických štúdiách sa pozorovali mierne až stredné zvýšenia ALT a AST u pacientov, ktorí dostávali infliximab, bez progresie do závažného poškodenia pečene. Pozorovali sa zvýšené hladiny ALT ≥ 5 x horná hranica normálu (HHN) (pozri tabuľku 2). Zvýšenia aminotransferáz sa pozorovali (ALT častejšie ako AST) častejšie u pacientov, ktorí dostávali infliximab, ako v kontrolnej skupine, keď sa infliximab podával v monoterapii, ako aj keď sa použil v kombinácii s inými imunosupresívnymi látkami. Väčšina abnormalít aminotransferáz bola prechodná, ale u malého počtu pacientov trvalo zvýšenie dlhšie. Vo všeobecnosti boli pacienti, u ktorých sa objavili zvýšenia ALT a AST, asymptomatickí a tieto abnormality sa zmiernili alebo vymizli tak pri pokračovaní alebo po prerušení podávania infliximabu, ako aj po modifikácii súbežnej liečby. Počas sledovania po uvedení na trh sa u pacientov dostávajúcich infliximab hlásili prípady žltacky a hepatitídy, niektoré s črtami autoimunitnej hepatitídy (pozri časť 4.4).

Tabuľka 2
Podiel pacientov v klinických štúdiách so zvýšenou aktivitou ALT

Indikácia	Počet pacientov ³		Medián trvania sledovania (týždne) ⁴		≥ 3 x HHN		≥ 5 x HHN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
Reumatoidná artritída ¹	375	1087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Crohova choroba ²	324	1034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Crohova choroba v pediatrickej populácii	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4 %	N/A	1,5 %
Ulcerózna kolitída	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Ulcerózna kolitída v pediatrickej populácii	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7 %	N/A	1,7 %
Ankylozujúca spondylitída	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %

Indikácia	Počet pacientov ³		Medián trvania sledovania (týždne) ⁴		≥ 3 x HHN		≥ 5 x HHN	
	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab
Psoriatická artritída	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Plaková psoriáza	281	1175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

- 1 Pacienti liečení placebom dostávali metotrexát, zatiaľ čo pacienti liečení infiximabom dostávali oba lieky, infiximab aj metotrexát.
- 2 Pacienti liečení placebom v 2 štúdiách Crohnovej choroby fázy III, ACCENT I a ACCENT II, dostali na začiatku štúdie úvodnú dávku 5 mg/kg infiximabu a počas udržiavacej fázy boli nastavení na placebo. Pacienti randomizovaní na udržiavaciu liečbu placebom s následným prechodom na infiximab sú v rámci analýzy ALT zaradení do skupiny liečenej infiximabom. V štúdií Crohnovej choroby fázy IIIb, SONIC, dostali pacienti liečení placebom AZA 2,5 mg/kg/deň ako aktívnu kontrolu navyše k placebovým infúziám infiximabu.
- 3 Počet pacientov, u ktorých sa hodnotili hladiny ALT.
- 4 Medián trvania sledovania liečených pacientov.

Antinukleárne protilátky (antinuclear antibodies = ANA)/Protilátky proti dvojitým DNA (anti-double-stranded DNA = dsDNA)

V klinických štúdiách sa približne u polovice pacientov liečených infiximabom, ktorí mali pred začatím liečby negatívne ANA, vyvinula pozitívna ANA počas štúdie, v porovnaní s približne pätinou pacientov liečených placebom. Protilátky anti-dsDNA sa novo detegovali u približne 17 % pacientov liečených infiximabom v porovnaní s 0 % pacientov liečených placebom. Pri poslednom hodnotení 57 % pacientov liečených infiximabom zostalo anti-dsDNA pozitívnych. Hlásenia lupusu a lupusu podobných syndrómov však zostávajú menej časté (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Pacienti s juvenilnou reumatoidnou artritídou

Infiximab sa skúmal v klinickej štúdií u 120 pacientov (vek v rozmedzí 4 - 17 rokov) s aktívnou juvenilnou reumatoidnou artritídou napriek liečbe metotrexátom. Pacienti dostávali 3 mg/kg infiximabu v 3-dávkovom indukčnom režime (týždne 0, 2, 6) alebo 6 mg/kg infiximabu v 3-dávkovom indukčnom režime (týždne 14, 16, 20) s následnou udržiavacou liečbou každých 8 týždňov v kombinácii s metotrexátom.

Reakcie na infúziu

Reakcie na infúziu sa objavili u 35 % pacientov s juvenilnou reumatoidnou artritídou, ktorí dostávali 3 mg/kg, oproti 17,5 % u pacientov, ktorí dostávali 6 mg/kg. V skupine s infiximabom v dávke 3 mg/kg sa závažná reakcia na infúziu zaznamenala u 4 zo 60 pacientov a 3 pacienti hlásili možnú anafylaktickú reakciu (z toho 2 boli medzi závažnými reakciami na infúziu). V skupine s dávkou 6 mg/kg sa závažná reakcia na infúziu zaznamenala u 2 z 57 pacientov, jedna z toho bola možná anafylaktická reakcia (pozri časť 4.4).

Imunogenita

Protilátky proti infiximabu sa vytvorili u 38 % pacientov liečených dávkou 3 mg/kg v porovnaní s 12 % pacientov s dávkou 6 mg/kg. Titre protilátok boli nápadne vyššie v skupine s dávkou 3 mg/kg oproti skupine so 6 mg/kg.

Infekcie

Infekcie sa objavili u 68 % (41/60) detí, ktoré dostávali 3 mg/kg počas 52 týždňov, u 65 % (37/57) detí, ktoré dostávali 6 mg/kg počas 38 týždňov, a u 47 % (28/60) detí, ktoré dostávali placebo počas 14 týždňov (pozri časť 4.4).

Pediatrickí pacienti s Crohnovou chorobou

V štúdií REACH (pozri časť 5.1) sa nasledujúce nežiaduce reakcie hlásili častejšie u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou ako u dospelých pacientov s Crohnovou chorobou: anémia (10,7 %),

krv v stolici (9,7 %), leukopénia (8,7 %), sčervenanie (8,7 %), vírusová infekcia (7,8 %), neutropénia (6,8 %), bakteriálna infekcia (5,8 %) a alergická reakcia v dýchacej sústave (5,8 %). Navyše sa hlásila zlomenina kosti (6,8 %), avšak príčinná súvislosť nebola dokázaná. Ďalšie špecifické oblasti sú rozvedené nižšie.

Reakcie súvisiace s infúziou

V skúšaní REACH zaznamenalo 1 alebo viac reakcií na infúziu 17,5 % randomizovaných pacientov. Nezaznamenali sa závažné reakcie na infúziu a u 2 osôb sa v skúšaní REACH objavili nezávažné anafylaktické reakcie.

Imunogenita

U 3 (2,9 %) pediatrických pacientov sa objavili protilátky proti infliximabu.

Infekcie

V štúdií REACH sa infekcie hlásili u 56,3 % randomizovaných osôb liečených infliximabom. Infekcie sa hlásili častejšie u osôb, ktoré dostávali infúzie každých 8 týždňov, ako u tých, ktoré dostávali infúzie každých 12 týždňov (73,6 % oproti 38,0 %); závažné infekcie sa pritom hlásili u 3 osôb, ktoré dostávali v rámci udržiavacej liečby infúzie každých 8 týždňov, a u 4 osôb, ktoré dostávali infúzie každých 12 týždňov. Najčastejšie hlásené infekcie boli infekcia horných dýchacích ciest a faryngitída a najčastejšie hlásená závažná infekcia bol absces. Hlásili sa tri prípady zápalu pľúc (1 závažný) a 2 prípady herpesu zoster (obidva nezávažné).

Pediatrickí pacienti s ulceróznou kolitídou

Celkovo boli nežiaduce reakcie hlásené v skúšaní ulceróznej kolitídy v pediatickej populácii (C0168T72) a v štúdiách ulceróznej kolitídy u dospelých (ACT 1 a ACT 2) vo všeobecnosti zhodné. V štúdií C0168T72 boli najčastejšími nežiaducimi reakciami infekcia horných dýchacích ciest, faryngitída, bolesť brucha, horúčka a bolesť hlavy. Najčastejšou nežiaducou udalosťou bolo zhoršenie ulceróznej kolitídy, ktorého výskyt bol vyšší u pacientov s režimom dávkovania každých 12 týždňov oproti pacientom s režimom dávkovania každých 8 týždňov.

Reakcie súvisiace s infúziou

Celkovo 8 (13,3 %) zo 60 liečených pacientov zaznamenalo jednu alebo viac reakcií na infúziu, z toho 4 z 22 (18,2 %) v skupine s udržiavacou liečbou každých 8 týždňov a 3 z 23 (13,0 %) v skupine s udržiavacou liečbou každých 12 týždňov. Nehlásili sa žiadne závažné reakcie na infúziu. Všetky reakcie na infúziu boli miernej až stredne závažnej intenzity.

Imunogenita

U 4 (7,7 %) pacientov sa počas 54. týždňa zistili protilátky proti infliximabu.

Infekcie

V štúdií C0168T72 sa hlásili infekcie u 31 (51,7 %) zo 60 liečených pacientov a 22 (36,7 %) vyžadovalo perorálnu alebo parenterálnu antimikrobiálnu liečbu. V štúdií C0168T72 bol podiel pacientov s infekciami podobný ako v pediatickej štúdií Crohnovej choroby (REACH), ale vyšší ako podiel pacientov v štúdiách ulceróznej kolitídy u dospelých (ACT 1 a ACT 2). Celkový výskyt infekcií v štúdií C0168T72 bol 13/22 (59 %) v skupine s udržiavacou liečbou každých 8 týždňov a 14/23 (60,9 %) v skupine s udržiavacou liečbou každých 12 týždňov. Najčastejšie hlásenými infekciami dýchacej sústavy boli infekcia horných dýchacích ciest (7/60 [12 %]) a faryngitída (5/60 [8 %]). Závažné infekcie sa hlásili u 12 % (7/60) zo všetkých liečených pacientov.

V tejto štúdií bolo viac pacientov vo vekovej skupine 12 až 17 rokov (45/60 [75,0 %]) ako v skupine vo veku 6 až 11 rokov (15/60 [25,0 %]). I keď je počet pacientov v každej podskupine veľmi malý na vyvodenie definitívnych záverov o vplyve veku na výskyt nežiaducich udalostí, v mladšej vekovej skupine bol vyšší podiel pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami a prerušením liečby kvôli nežiaducim udalostiam ako v staršej vekovej skupine. Aj keď podiel pacientov s infekciami bol tiež vyšší v mladšej vekovej skupine, podiely pacientov so závažnými infekciami boli podobné v oboch

vekových skupinách. Celkové podiely nežiaducich udalostí a reakcií na infúziu boli pre vekové skupiny 6 až 11 ročných a 12 až 17 ročných podobné.

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Závažné nežiaduce reakcie hlásené spontánne po uvedení infliximabu na trh v pediatrickej populácii zahŕňali malignity vrátane hepatosplenického T-bunkového lymfómu, prechodné abnormality pečenečných enzýmov, lupusu podobný syndróm a pozitívne autoprotilátky (pozri časti 4.4 a 4.8).

Ďalšie osobitné skupiny populácie

Staršie osoby

V klinických štúdiách reumatoidnej artritídy bol výskyt závažných infekcií u pacientov liečených infliximabom a metotrexátom vyšší u pacientov vo veku 65 rokov a starších (11,3 %) ako u pacientov vo veku menej ako 65 rokov (4,6 %). U pacientov liečených samotným metotrexátom bol výskyt závažných infekcií 5,2 % u pacientov vo veku 65 rokov a starších v porovnaní s 2,7 % u pacientov mladších ako 65 rokov (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania. Boli podané jednorazové dávky až do 20 mg/kg bez toxických účinkov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory tumor nekrotizujúceho alfa faktora (TNF α), ATC kód: L04AB02.

Remsima je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

Infliximab je chimérická ľudsko-myšia monoklonálna protilátka, ktorá sa s vysokou afinitou viaže rovnako na rozpustnú, ako aj na transmembránovú formu TNF α . neviaže sa však na lymfotoxín α (TNF β).

Farmakodynamické účinky

Infliximab inhibuje funkčnú aktivitu TNF α v mnohých typoch *in vitro* biologických testov. Infliximab zabránil ochoreniu u transgénnych myší, u ktorých sa rozvíja polyartritída ako výsledok konštitučnej expresie ľudského TNF α , a ak sa im podal po vzniku ochorenia, umožnil hojenie erodovaných kĺbov. *In vivo* infliximab rýchlo tvorí stabilné komplexy s ľudským TNF α , čo je proces paralelný so stratou biologickej aktivity TNF α .

V kĺboch pacientov s reumatoidnou artritídou sa našli zvýšené koncentrácie TNF α , ktoré korelovali so zvýšenou aktivitou ochorenia. Pri reumatoidnej artritíde liečba infliximabom redukovala infiltráciu zápalových buniek do zapálených oblastí kĺbu, ako aj expresiu molekúl sprostredkujúcich bunkovú adhéziu, chemoatrakciu a degradáciu tkaniva. Po liečbe infliximabom pacienti vykazovali, oproti stavu pred liečbou, znížené hladiny sérového interleukínu 6 (IL-6), C-reaktívneho proteínu (CRP) a zvýšenie hladín hemoglobínu u pacientov s reumatoidnou artritídou so zníženou hladinou hemoglobínu. Navyše lymfocyty periférnej krvi nevykazovali, oproti bunkám od neliečených pacientov, významný pokles ich počtu alebo zníženie proliferatívnych odpovedí na *in vitro* mitogénnu stimuláciu. U pacientov s psoriázou viedla liečba infliximabom k zníženiu epidermálneho zápalu a normalizácii diferenciacie keratinocytov v psoriatických plakoch. V prípade psoriatickej artritídy redukovala krátka liečba infliximabom počet T-buniek a krvných ciev v synovii a psoriatickej koži.

Histologické vyhodnotenie biopsií hrubého čreva, získaných pred liečbou a 4 týždne po podaní infliximabu, ukázali podstatnú redukciu detegovateľného TNF α . Liečba pacientov s Crohnovou chorobou infliximabom bola tiež spojená s podstatným znížením bežne zvýšeného sérového zápalového markera, CRP. U pacientov liečených infliximabom boli celkové počty periférnych bielych krviniek len málo ovplyvnené, i keď zmeny počtov lymfocytov, monocytov a neutrofilov vykazovali posuny smerom k normálnym hodnotám. Mononukleárne bunky periférnej krvi (peripheral blood mononuclear cells = PBMC) pacientov liečených infliximabom vykazovali v porovnaní s neliečenými pacientmi nezmenšenú proliferatívnu odpoveď na podnety a po liečbe infliximabom sa nepozorovali podstatné zmeny v produkcii cytokínov stimulovanými PBMC. Analýza mononukleárných buniek z lamina propria, získaných biopsiou črevnej sliznice, ukázala, že liečba infliximabom zapríčinila redukciu počtu buniek schopných exprimovať TNF α a interferón γ . Ďalšie histologické štúdie priniesli dôkaz, že liečba infliximabom redukuje infiltráciu postihnutých oblastí čreva zápalovými bunkami a prítomnosť zápalových markerov na týchto miestach. U pacientov liečených infliximabom sa v endoskopických štúdiách črevnej sliznice potvrdili prejavy hojenia sliznice.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Reumatoidná artritída u dospelých

Účinnosť infliximabu sa hodnotila v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, pivotných klinických štúdiách: ATTRACT a ASPIRE. V oboch štúdiách bolo povolené súbežné užívanie stálych dávok kyseliny listovej, perorálnych kortikosteroidov (≤ 10 mg/deň) a/alebo nesteroidných protizápalových liekov (non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAID).

Primárnymi koncovými ukazovateľmi boli redukcia prejavov a príznakov, hodnotené kritériami Amerického kolégia reumatológie (American College of Rheumatology, ACR20 pre ATTRACT, medzné ACR-N pre ASPIRE), prevencia štrukturálneho poškodenia kĺbu a zlepšenie fyzickej funkcie. Redukcia prejavov a príznakov bola definovaná ako najmenej 20 % zlepšenie (ACR20) počtu tak citlivých, ako aj opuchnutých kĺbov, a zlepšenie v 3 z nasledujúcich 5 kritérií: (1) celkové vyhodnotenie hodnotiacim, (2) celkové vyhodnotenie pacientom, (3) miera funkčnosti/zneschopnenia, (4) vizuálna analógová stupnica bolesti a (5) rýchlosť sedimentácie erytrocytov alebo C-reaktívny proteín. ACR-N používa rovnaké kritériá ako ACR20, počítané tak, že sa zoberie vždy najnižšie percentuálne zlepšenie počtu opuchnutých kĺbov, počtu citlivých kĺbov a medián zostávajúcich 5 zložiek ACR odpovede. Štrukturálne poškodenie kĺbov (erózie a zúženie kĺbovej štrbiny) na rukách aj na chodidlách, bolo merané zmenou celkového skóre (0 - 440) podľa Sharpa modifikovaného van der Heijdeovou oproti stavu pred liečbou. Na meranie priemernej zmeny skóre fyzických funkcií pacienta v čase oproti stavu pred liečbou sa používal dotazník na posudzovanie zdravia (Health Assessment Questionnaire – HAQ; stupnica 0 - 3).

Štúdia ATTRACT hodnotila odpovede v placebom kontrolovanej štúdii po 30, 54 a 102 týždňoch u 428 pacientov s reumatoidnou artritídou aktívnou napriek liečbe metotrexátom. Približne 50 % pacientov bolo vo funkčnej triede III. Pacienti dostávali placebo, 3 mg/kg alebo 10 mg/kg infliximabu v týždni 0, 2 a 6 a potom každé 4 alebo každých 8 týždňov. Všetci pacienti boli na stálych dávkach

metotrexátu (medián 15 mg/týždeň) počas 6 mesiacov pred zaradením do štúdie a zostali na stabilných dávkach počas celej štúdie.

Výsledky z 54. týždňa (ACR20, celkové skóre podľa Sharpa modifikované van der Heijdeovou a HAQ) sú uvedené v tabuľke 3. Vyššie stupne klinickej odpovede (ACR50 a ACR70) sa pozorovali u všetkých skupín s infliximabom v 30. a 54. týždni oproti samotnému metotrexátu.

Redukcia stupňa progresie štrukturálneho poškodenia kĺbov (erózie a zúženie kĺbovej štrbiny) sa pozorovala vo všetkých skupinách s infliximabom po 54 týždňoch (tabuľka 3).

Účinky pozorované v 54. týždni sa udržali počas 102 týždňov. Vzhľadom na počet vyradení z liečby, nie je možné definovať veľkosť rozdielu účinku medzi skupinami s infliximabom a samotným metotrexátom.

Tabuľka 3
Účinky na ACR20, štrukturálne poškodenie kĺbu a fyzickú funkciu v 54. týždni, ATTRACT

	Kontrola ^a	Infliximab ^b				
		3 mg/kg každých 8 týždňov	3 mg/kg každé 4 týždne	10 mg/kg každých 8 týždňov	10 mg/kg každé 4 týždne	Infliximab celkovo ^b
Pacienti s ACR20 od poved'ou/ vyhodnotení pacienti (%) ^c	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Celkové skóre ^d (skóre podľa Sharpa modifikované van der Heijdeovou)						
Zmena oproti stavu pred liečbou (priemer ± SD ^c)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Medián (medzikvartil ný rozsah)	4,0 (0,5;9,7)	0,5 (-1,5;3,0)	0,1 (-2,5;3,0)	0,5 (-1,5;2,0)	-0,5 (-3,0;1,5)	0,0 (-1,8;2,0)
Pacienti bez poškodenia/ vyhodnotení pacienti (%) ^c	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
HAQ zmena oproti stavu pred liečbou v čase ^e (vyhodnoten é pacientmi)	87	86	85	87	81	339
Priemer ± SD ^c	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 Kontrola = všetci pacienti mali aktívnu reumatoidnú artritídu napriek stálym dávkam metotrexátu počas 6 mesiacov pred zaradením a zostali na stálych dávkach počas celej štúdie. Povolené bolo súbežné používanie perorálnych kortikosteroidov (≤ 10 mg/deň) a/alebo NSAID a bol suplementovaný folát.

b Všetky podávané dávky infliximabu v kombinácii s metotrexátom a folátom, niektorí s kortikosteroidmi a/alebo NSAID.

c $p < 0,001$; pre každú skupinu s infliximabom oproti kontrole.

d Väčšie hodnoty indikujú väčšie poškodenie kĺbu.

e HAQ - dotazník na posudzovanie zdravia; väčšie hodnoty indikujú menšie zneschopnenie.

Štúdia ASPIRE hodnotila odpovede po 54 týždňoch u 1 004 predtým metotrexátom neliečených pacientov s včasne (trvanie ochorenia ≤ 3 roky, medián 0,6 roka) aktívnu reumatoidnou artritídou (medián počtu opuchnutých kĺbov 19 a citlivých kĺbov 31). Všetci pacienti dostávali metotrexát

(optimalizovaný na 20 mg/týždeň v 8. týždni) a buď placebo, 3 mg/kg, alebo 6 mg/kg infliximabu v týždni 0, 2 a 6 a potom každých 8 týždňov. Výsledky z 54. týždňa sú uvedené v tabuľke 4.

Po 54 týždňoch liečby, stanovené podľa podielu pacientov, ktorí dosiahli odpovede ACR20, 50 a 70, viedli obidve dávky infliximabu + metotrexát k štatisticky významnému väčšiemu zlepšeniu prejavov a príznakov, v porovnaní s metotrexátom samotným.

V skúšaní ASPIRE sa u viac ako 90 % pacientov robili aspoň 2 hodnotiteľné RTG vyšetrenia. Po 30 a 54 týždňoch sa v skupinách s infliximabom + metotrexátom pozorovala redukcia stupňa progresie štrukturálneho poškodenia, v porovnaní so samotným metotrexátom.

Tabuľka 4
Účinky na ACR-N, štrukturálne poškodenie kĺbu a fyzickú funkciu v 54. týždni ASPIRE

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinovane
Randomizovaní pacienti	282	359	363	722
Percento ACR zlepšenia				
Priemer ± SD ^a	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Zmena celkového skóre podľa Sharpa modifikované van der Heijdeovou oproti stavu pred liečbou ^b				
Priemer ± SD ^a	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Medián	0,43	0,00	0,00	0,00
Priemerné zlepšenie HAQ oproti stavu pred liečbou v čase od 30. do 54. týždňa ^c				
Priemer ± SD ^d	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a p < 0,001; pre každú skupinu liečenú infliximabom oproti kontrole.

b Väčšie hodnoty ukazujú na väčšie poškodenie kĺbu.

c HAQ = dotazník na posudzovanie zdravia; väčšie hodnoty indikujú menšie zneschopnenie.

d p = 0,030 pre liečebnú skupinu 3 mg/kg a p < 0,001 pre liečebnú skupinu 6 mg/kg oproti placebo + MTX.

Údaje podporujúce titrovanie dávky pri reumatoidnej artritíde pochádzajú zo štúdií ATTRACT, ASPIRE a START. Štúdia START bola randomizovaná, multicentrická, dvojito zaslepená štúdia bezpečnosti s 3 paralelnými skupinami. V jednej zo skupín štúdie (skupina 2, n = 329) bolo u pacientov, u ktorých sa nedosiahla adekvátna odpoveď, povolené titrovať dávku s postupným zvyšovaním o 1,5 mg/kg od 3 mg/kg až do 9 mg/kg. Väčšina (67 %) týchto pacientov titráciu dávky nepotrebovala. Z pacientov, u ktorých bola titrácia dávky potrebná, dosiahlo klinickú odpoveď 80 % pacientov a väčšina (64 %) si vyžadovala iba jedno zvýšenie o 1,5 mg/kg.

Crohnova choroba u dospelých

Indukčná liečba stredne závažnej až závažnej aktívnej Crohnovej choroby

Účinnosť liečby jednorazovou dávkou infliximabu sa hodnotila u 108 pacientov s aktívnou Crohnovou chorobou (Index aktivity Crohnovej choroby (Crohn's Disease Activity Index = CDAI) $\geq 220 \leq 400$) v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej a odpoveď na dávku zisťujúcej klinickej štúdií. Z týchto 108 pacientov bolo 27 liečených odporúčanou dávkou infliximabu 5 mg/kg. Všetci pacienti vykázali neadekvátnu odpoveď na predchádzajúce konvenčné liečby. V štúdií bolo povolené súčasné používanie stálych dávok konvenčných terapií a 92 % pacientov pokračovalo v používaní týchto terapií.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s klinickou odpoveďou, ktorá bola definovaná ako zníženie CDAI o ≥ 70 bodov oproti stavu pred liečbou počas 4-týždňového hodnotenia, a to bez zvýšeného použitia liekov alebo vykonania chirurgického zákroku pre Crohnovu chorobu. Pacienti, ktorí v 4. týždni odpovedali na liečbu, boli sledovaní do 12. týždňa. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali podiel pacientov v klinickej remisii v 4. týždni (CDAI < 150) a dlhodobú klinickú odpoveď.

V 4. týždni po podaní jednorazovej dávky dosiahlo klinickú odpoveď 22/27 (81 %) pacientov liečených infliximabom dávkou 5 mg/kg oproti 4/25 (16 %) pacientov liečených placebo (p < 0,001). Taktiež v 4. týždni dosiahlo klinickú remisiu (CDAI < 150) 13/27 (48 %) pacientov

liečených infliximabom oproti 1/25 (4 %) pacientov liečených placebom. Odpoveď na liečbu sa pozorovala do 2 týždňov, maximálna odpoveď sa dosiahla v 4. týždni. Pri poslednom sledovaní v 12. týždni 13/27 (48 %) pacientov liečených infliximabom stále odpovedalo na liečbu.

Udržiavacia liečba stredne závažnej až závažnej aktívnej Crohnovej choroby u dospelých

Účinnosť opakovaných infúzií infliximabu sa skúmala v 1-ročnej klinickej štúdii (ACCENT I).

Celkovo 573 pacientov so stredne závažnou až závažnou aktívnou Crohnovou chorobou (CDAI $\geq 220 \leq 400$) dostalo jednorazovú infúziu s dávkou 5 mg/kg v týždni 0. 178 z 580 zaradených pacientov (30,7 %) bolo definovaných, že majú závažné ochorenie (CDAI skóre > 300 a súčasne užívali kortikosteroid a/alebo imunosupresívum), čo zodpovedá populácii definovanej v indikácii (pozri časť 4.1). V 2. týždni sa u všetkých pacientov hodnotila klinická odpoveď a boli randomizovaní do jednej z 3 liečebných skupín; skupina s udržiavacou liečbou placebom, skupina s udržiavacou liečbou dávkou 5 mg/kg a skupina s udržiavacou liečbou dávkou 10 mg/kg. Všetky 3 skupiny dostali opakované infúzie v týždňoch 2 a 6 a potom každých 8 týždňov.

Z 573 randomizovaných pacientov dosiahlo klinickú odpoveď v 2. týždni 335 (58 %). Títo pacienti boli klasifikovaní ako odpovedajúci v 2. týždni a boli zaradení do primárnej analýzy (pozri tabuľku 5). Medzi pacientmi klasifikovanými ako neodpovedajúci v 2. týždni bolo 32 % (26/81) v skupine s udržiavacou liečbou placebom a 42 % (68/163) v skupine s infliximabom, ktorí dosiahli klinickú odpoveď v 6. týždni. Potom nebol žiaden rozdiel medzi skupinami v počte neskoro odpovedajúcich.

Súbežné primárne koncové ukazovatele boli pomer pacientov s klinickou remisiou (CDAI < 150) v 30. týždni a čas do straty odpovede počas 54. týždňov. Zníženie dávky kortikosteroidov bolo umožnené po 6. týždni.

Tabuľka 5

Účinky na odpoveď a mieru remisie, údaje z ACCENT I (odpovedajúci v 2. týždni)

	ACCENT I (odpovedajúci v 2. týždni)		
	% pacientov		
	Udržiavacia liečba placebom (n=110)	Udržiavacia liečba infliximabom 5 mg/kg (n=113) (p hodnota)	Udržiavacia liečba infliximabom 10 mg/kg (n=112) (p hodnota)
Medián času straty odpovede počas 54. týždňov	19 týždňov	38 týždňov (0,002)	> 54 týždňov ($< 0,001$)
30. týždeň			
Klinická odpoveď ^a	27,3	51,3 ($< 0,001$)	59,1 ($< 0,001$)
Klinická remisia	20,9	38,9 (0,003)	45,5 ($< 0,001$)
Remisia bez steroidov	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
54. týždeň			
Klinická odpoveď ^a	15,5	38,1 ($< 0,001$)	47,7 ($< 0,001$)
Klinická remisia	13,6	28,3 (0,007)	38,4 ($< 0,001$)
Pretrvávajúca remisia bez steroidov ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a Redukcia CDAI ≥ 25 % a ≥ 70 bodov.

b CDAI < 150 v 30. a 54. týždni a bez podávania kortikosteroidov 3 mesiace pred 54. týždňom v skupine pacientov, ktorí na začiatku dostávali kortikosteroidy.

Na začiatku 14. týždňa bolo pacientom, ktorí odpovedali na liečbu, no následne stratili ich klinický prospech umožnené prekročiť dávku infliximabu 5 mg/kg vyššie ako bola dávka, do ktorej boli

pôvodne randomizovaní. Osemdesiatdeväť percent (50/56) pacientov, ktorí stratili klinickú odpoveď na udržiavaciu liečbu infliximabom 5 mg/kg po 14. týždni odpovedali na liečbu 10 mg/kg infliximabu.

Zlepšenia v ukazovateľoch kvality života, zníženie hospitalizácií spojených s ochorením a používanie kortikosteroidov sa pozorovali v 30. a 54. týždni v skupinách s udržiavacou liečbou infliximabom v porovnaní so skupinou s udržiavacou liečbou placebo.

Infliximab s AZA alebo bez AZA sa hodnotil v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií s aktívnym komparátorom (SONIC) u 508 dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou Crohnovou chorobou ($CDAI \geq 220 \leq 450$), ktorí sa pred tým neliečili biologickými liekmi a imunosupresívami a mali medián trvania choroby 2,3 rokov. Na začiatku dostávalo 27,4 % pacientov systémové kortikosteroidy, 14,2 % pacientov dostávalo budezonid a 54,3 % pacientov dostávalo 5-ASA liečivá. Pacienti boli randomizovaní do skupín s AZA v monoterapii, infliximabom v monoterapii alebo infliximabom a AZA v kombinovanej liečbe. Infliximab sa podával v dávke 5 mg/kg v týždňoch 0, 2, 6 a potom každých 8 týždňov. AZA sa podával v dávke 2,5 mg/kg denne.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bola klinická remisia bez kortikosteroidov v 26. týždni definovaná ako pacienti v klinickej remisii ($CDAI < 150$), ktorí počas najmenej 3 týždňov neužívali perorálne systémové kortikosteroidy (prednizón alebo ekvivalent) alebo budezonid v dávke > 6 mg/deň. Výsledky pozri v tabuľke 6. Podiel pacientov s hojením sliznice v 26. týždni bol signifikantne vyšší v skupinách s infliximabom a AZA v kombinácii (43,9 %, $p < 0,001$) a s infliximabom v monoterapii (30,1 %, $p = 0,023$) v porovnaní so skupinou AZA v monoterapii (16,5 %).

Tabuľka 6

Percento pacientov, ktorí dosiahli klinickú remisiu bez kortikosteroidov v 26. týždni, SONIC

	AZA monoterapia	Infliximab monoterapia	Infliximab + AZA kombinovaná liečba
26. týždeň			
Všetci randomizovaní pacienti	30,0 % (51/170)	44,4 % (75/169) ($p = 0,006$)*	56,8 % (96/169) ($p < 0,001$)*

* Hodnoty p predstavujú jednotlivé liečebné skupiny s infliximabom oproti AZA v monoterapii.

Podobné trendy v dosahovaní klinickej remisie bez kortikosteroidov sa pozorovali v 50. týždni. Okrem toho sa pri infliximabe pozorovala zlepšená kvalita života meraná pomocou IBDQ.

Indukčná liečba fistulizujúcej, aktívnej Crohnovej choroby

Účinnosť liečby sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdií u 94 pacientov s fistulizujúcou Crohnovou chorobou, ktorí mali fistuly najmenej v trvaní 3 mesiace. Tridsaťjeden z týchto pacientov bolo liečených 5 mg/kg infliximabu. Približne 93 % z týchto pacientov predtým dostalo antibiotickú alebo imunosupresívnu liečbu.

Bolo povolené súbežné užívanie stálych dávok konvenčných terapií a 83 % pacientov pokračovalo v užívaní najmenej jednej z týchto terapií. Pacienti dostali tri dávky buď placeba, alebo infliximabu v 0., 2. a 6. týždni. Pacienti boli sledovaní až 26 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s klinickou odpoveďou, ktorá bola definovaná ako zníženie počtu fistúl drénujúcich po jemnom stlačení o ≥ 50 % oproti ich počtu pred liečbou, prinajmenšom pri dvoch po sebe nasledujúcich kontrolách (intervaly medzi kontrolami boli 4 týždne), pričom nesmeli dôjsť k nárastu používania liekov alebo k chirurgickému zákroku pre Crohnovu chorobu.

Klinickú odpoveď dosiahlo šesťdesiatosem percent (21/31) pacientov liečených infliximabom dávkovacím režimom 5 mg/kg oproti 26 % (8/31) pacientov liečených placebo ($p = 0,002$). Medián času do nástupu odpovede bol v skupine liečenej infliximabom 2 týždne. Medián času pretrvávania odpovede bol 12 týždňov. Navyše u 55 % pacientov liečených infliximabom sa dosiahlo uzatvorenie všetkých fistúl v porovnaní s 13 % pacientov liečených placebo ($p = 0,001$).

Udržiavacia liečba fistulizujúcej, aktívnej Crohnovej choroby

Účinnosť opakovaných infúzií infliximabu u pacientov s fistulizujúcou Crohnovou chorobou sa skúmala v 1-ročnej klinickej štúdií (ACCENT II). Celkovo 306 pacientov dostalo 3 dávky infliximabu 5 mg/kg v 0., 2. a 6. týždni. Pred začatím liečby malo 87 % pacientov perianálnu fistulu, 14 % pacientov abdominálnu fistulu, 9 % rektovaginálnu fistulu. Medián CDAI skóre bol 180. V 14. týždni sa hodnotila klinická odpoveď 282 pacientov a boli randomizovaní buď do skupiny s placebom, alebo do skupiny s 5 mg/kg infliximabu každých 8 týždňov počas 46 týždňov.

U pacientov, ktorí 14. týždeň odpovedali na liečbu (195/282), sa hodnotil primárny koncový ukazovateľ, čo bol čas od randomizácie po stratu odpovede (pozri tabuľku 7). Zníženie dávky kortikosteroidov bolo umožnené po 6. týždni.

Tabuľka 7
Účinky na rýchlosť reakcie, údaje z ACCENT II (odpovedajúci v 14. týždni)

	ACCENT II (odpovedajúci v 14. týždni)		p-hodnota
	Udržiavacia liečba placebom (n=99)	Udržiavacia liečba infiximabom (5 mg/kg) (n=96)	
Medián času straty odpovede počas 54. týždňov	14 týždňov	> 40 týždňov	< 0,001
54. týždeň			
Odpoveď fistuly (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Celková odpoveď fistuly (%) ^b	19,4	36,3	0,009

a ≥ 50 % zníženie počtu drenáží fistúl počas obdobia ≥ 4 týždňov od začiatku liečby.

b Bez prítomnosti akýchkoľvek drenáží fistúl.

Na začiatku 22. týždňa mohli pacienti, ktorí spočiatku odpovedali na liečbu a následne stratili odpoveď, prejsť na aktívne opakovanie liečby každých 8 týždňov s dávkou infliximabu o 5 mg/kg vyššou ako bola dávka, do ktorej boli pôvodne randomizovaní. Medzi pacientmi v skupine s infliximabom 5 mg/kg, ktorí prešli na inú dávku, pretože stratili odpoveď fistuly po 22. týždni, bolo 57 % (12/21) odpovedajúcich na opakovanú liečbu infliximabom 10 mg/kg každých 8 týždňov.

V podiele pacientov s pretrvávajúcim uzatváraním všetkých fistúl počas 54 týždňov, v príznakoch, ako sú proktalgia, abscesy a infekcie močového traktu, alebo v počte novo vytvorených fistúl počas liečby sa nezaznamenal významný rozdiel medzi placebom a infliximabom.

Udržiavacia liečba infliximabom každých 8 týždňov významne znížila hospitalizácie spojené s ochorením a chirurgické zákroky v porovnaní s placebom. Ďalej sa pozorovalo znížené používanie kortikosteroidov a zlepšenie kvality života.

Ulcerózna kolitída u dospelých

Bezpečnosť a účinnosť infliximabu sa hodnotili v dvoch (ACT 1 a ACT 2) randomizovaných dvojito zaslepených placebom kontrolovaných klinických štúdiách u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou aktívnou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12, subskóre podľa endoskopického vyšetrenia ≥ 2), ktorí adekvátne neodpovedali na bežné liečby [perorálne kortikosteroidy, aminosalicyláty a/alebo imunomodulátory (6-MP, AZA)]. Povolená bola súbežná liečba perorálnymi aminosalicylátmi, kortikosteroidmi a/alebo imunomodulátormi v stabilných dávkach. Pacienti v oboch štúdiách boli randomizovaní buď do skupiny s placebom alebo na liečbu 5 mg/kg infliximabu alebo 10 mg/kg infliximabu, a to v týždňoch 0, 2, 6, 14 a 22 a v ACT 1 v týždňoch 30, 38 a 46. Po 8. týždni bolo povolené znížiť dávku kortikosteroidov.

Tabuľka 8
Vplyvy na klinickú odpoveď, klinickú remisiu a hojenie sliznice v 8. a 30. týždni
Kombinované údaje z ACT 1 & ACT 2

	Placebo	Infliximab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Kombinovaná
Randomizované osoby	244	242	242	484
Percento osôb s klinickou odpoveďou a pretrvávajúcou klinickou odpoveďou				
Klinická odpoveď v 8. týždni ^a	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Klinická odpoveď v 30. týždni ^a	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Pretrvávajúca odpoveď (klinická odpoveď v oboch, 8. a 30. týždni) ^a	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
Percento osôb v klinickej remisii a pretrvávajúcej remisii				
Klinická remisia v 8. týždni ^a	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Klinická remisia v 30. týždni ^a	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Pretrvávajúca remisia (v remisii v oboch, 8. a 30. týždni) ^a	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
Percento osôb, u ktorých došlo k hojeniu sliznice				
Hojenie sliznice v 8. týždni ^a	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Hojenie sliznice v 30. týždni ^a	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

a $p < 0,001$, pre každú liečebnú skupinu s infliximabom oproti placebu.

Účinnosť infliximabu počas 54 týždňov sa hodnotila v štúdiu ACT 1.

V 54. týždni dosiahlo klinickú odpoveď 44,9 % pacientov v kombinovanej liečebnej skupine s infliximabom v porovnaní s 19,8 % v liečebnej skupine s placebom ($p < 0,001$). Klinická remisia a hojenie sliznice v 54. týždni sa objavili u vyššieho podielu pacientov v kombinovanej liečebnej skupine s infliximabom ako v liečebnej skupine s placebom (34,6 % oproti 16,5 %; $p < 0,001$ a 46,1 % oproti 18,2 %; $p < 0,001$). Podiel pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou a v pretrvávajúcej remisii v 54. týždni bol vyšší v skupine s kombinovanou liečbou s infliximabom ako v skupine liečenej placebom (37,9 % oproti 14,0 %; $p < 0,001$, respektíve 20,2 % oproti 6,6 %; $p < 0,001$).

U väčšej časti pacientov v skupine s kombinovanou liečbou s infliximabom bolo možné vysadiť podávanie kortikosteroidov počas pretrvávania klinickej remisie v porovnaní so skupinou liečenou placebom tak v 30. týždni (22,3 % oproti 7,2 %, $p < 0,001$, poolované údaje ACT 1 & ACT 2), ako aj v 54. týždni (21,0 % oproti 8,9 %, $p=0,022$, údaje ACT 1).

Analýza zlúčených údajov z ACT 1 a ACT 2 štúdií a ich predĺžení, analyzovaná do začiatku do 54. týždňa, ukázala zníženie počtu hospitalizácií súvisiacich s ulceróznou kolitídou a chirurgických výkonov pri liečbe infliximabom. Počet hospitalizácií súvisiacich s ulceróznou kolitídou bol signifikantne nižší v skupine liečenej 5 a 10 mg/kg infliximabu oproti skupine s placebom (priemerný počet hospitalizácií na 100 osoborokov: 21 a 19 oproti 40 v skupine s placebom; $p=0,019$, respektíve $p=0,007$). Počet chirurgických výkonov súvisiacich s ulceróznou kolitídou bol tiež nižší v skupine liečenej 5 a 10 mg/kg infliximabu než v skupine s placebom (priemerný počet chirurgických výkonov na 100 osoborokov: 22 a 19 oproti 34; $p=0,145$, respektíve $p=0,022$).

Podiel osôb, ktoré absolvovali kolektómiu v akomkoľvek čase v priebehu 54 týždňov po prvej infúzii skúšanej látky, sa zhromaždil a zlúčil z ACT 1 a ACT 2 štúdií a ich predĺžení. Menej osôb absolvovalo kolektómiu v skupine s 5 mg/kg infliximabu (28/242 alebo 11,6 % [N.S.]) a v skupine s 10 mg/kg infliximabu (18/242 alebo 7,4 % [$p=0,011$]) než v skupine s placebom (36/244; 14,8 %).

Znížená incidencia kolektómie sa tiež zistila v inej randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu (C0168Y06) s hospitalizovanými pacientmi ($n=45$) so stredne závažnou až závažnou aktívnou ulceróznou kolitídou, ktorí nereagovali na intravenózne kortikosteroidy a ktorí preto mali vyššie riziko kolektómie. Signifikantne menej kolektómií sa vyskytlo počas 3 mesiacov štúdie s infúziou u pacientov, ktorí dostali jednorazovú dávku 5 mg/kg infliximabu v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali placebo (29,2 % oproti 66,7 %, $p=0,017$).

V ACT 1 a ACT 2, infliximab zlepšoval kvalitu života, čo sa potvrdilo štatisticky významným zlepšením v pre ochorenie špecifickom meradle, IBDQ a zlepšením v prieskume pomocou generického 36-položkového krátkého formulára SF-36.

Ankylozujúca spondylitída u dospelých

Účinnosť a bezpečnosť infliximabu sa skúmali v dvoch multicentrických, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou (skóre Bathovho indexu aktivity ankylozujúcej spondylitídy [BASDAI] ≥ 4 a bolesť chrbtice ≥ 4 v škále 1 – 10).

V prvej štúdií (P01522), ktorá mala 3 mesiace dvojito zaslepenú fázu, dostávalo 70 pacientov buď 5 mg/kg infliximabu alebo placebo, a to v týždňoch 0, 2 a 6 (v každej skupine bolo 35 pacientov). V 12. týždni boli pacienti, ktorí dostávali placebo, preradení na 5 mg/kg infliximabu každých 6 týždňov až do 54. týždňa. Po prvom roku štúdie pokračovalo 53 pacientov v nezaslepenom predĺžení až do 102. týždňa.

V druhej klinickej štúdií (ASSERT) bolo randomizovaných 279 pacientov, ktorí dostávali buď placebo (Skupina 1, n=78) alebo 5 mg/kg infliximabu (Skupina 2, n=201) a to v týždňoch 0, 2 a 6 a každých 6 týždňov až do 24. týždňa. Potom všetky osoby pokračovali infliximabom každých 6 týždňov až do 96. týždňa. Skupina 1 dostávala 5 mg/kg infliximabu. V skupine 2, ktorá začala infúziou v 36. týždni, pacienti, ktorí mali BASDAI ≥ 3 pri dvoch po sebe nasledujúcich návštevách, potom dostávali 7,5 mg/kg infliximabu každých 6 týždňov až do 96. týždňa.

V ASSERT sa pozorovalo zlepšenie prejavov a príznakov už v 2. týždni. V 24. týždni bol počet osôb, ktoré dosiahli ASAS 20 v skupine s placebom 15/78 (19 %) a 123/201 (61 %) v skupine s 5 mg/kg infliximabu ($p < 0,001$). Z 2. skupiny 95 osôb pokračovalo s 5 mg/kg každých 6 týždňov. Po 102 týždňoch bolo 80 osôb ešte stále liečených infliximabom, z ktorých 71 (89 %) dosiahlo ASAS 20.

V P01522 sa tiež pozorovalo zlepšenie prejavov a príznakov už v 2. týždni. V 12. týždni bol počet osôb, ktoré dosiahli BASDAI 50 v skupine s placebom 3/35 (9 %) a 20/35 (57 %) v skupine s 5 mg/kg ($p < 0,01$). 53 osôb pokračovalo s 5 mg/kg každých 6 týždňov. Po 102 týždňoch bolo 49 pacientov ešte stále liečených infliximabom, z ktorých 30 (61 %) dosiahlo BASDAI 50.

V oboch štúdiách sa tiež významne zlepšili fyzické funkcie a kvalita života, hodnotené pomocou BASFI a fyzickou zložkou skóre SF-36.

Psoriatická artritída u dospelých

Účinnosť a bezpečnosť sa hodnotili v dvoch multicentrických, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s psoriatickou artritídou.

V prvej klinickej štúdií (IMPACT) sa účinnosť a bezpečnosť infliximabu skúmali u 104 pacientov s aktívnou polyartikulárnou psoriatickou artritídou. Počas 16-týždňovej dvojito zaslepenej fázy pacienti dostávali v týždni 0, 2, 6 a 14 buď 5 mg/kg infliximabu alebo placebo (52 pacientov v každej skupine). Počínajúc 16. týždňom prešli pacienti, ktorí dostávali placebo, na infliximab a následne dostávali všetci pacienti až do 46. týždňa 5 mg/kg infliximabu každých 8 týždňov. Po prvom roku štúdie pokračovalo 78 pacientov v otvorenom predĺžení do 98. týždňa.

V druhej klinickej štúdií (IMPACT 2) sa účinnosť a bezpečnosť infliximabu skúmali u 200 pacientov s aktívnou psoriatickou artritídou (≥ 5 opuchnutých kĺbov a ≥ 5 bolestivých kĺbov). Štyridsaťšesť percent pacientov pokračovalo v stabilnej dávke metotrexátu (≤ 25 mg/týždeň). Počas 24-týždňovej dvojito zaslepenej fázy dostávali pacienti buď infliximab v dávke 5 mg/kg, alebo placebo v 0., 2., 6., 14. a 22. týždni (100 pacientov v každej skupine). V 16. týždni bolo 47 pacientov zo skupiny s placebom, ktorí dosiahli < 10 % zlepšenie oboch, počtu opuchnutých aj bolestivých kĺbov,

oproti počiatočnému stavu preradených na indukčnú liečbu infliximabom (predčasný únik – „early escape“). V 24. týždni všetci pacienti liečení placebom prešli na indukčnú liečbu infliximabom. Všetci pacienti pokračovali v dávkovaní do 46. týždňa.

Kľúčové výsledky účinnosti zo štúdií IMPACT a IMPACT 2 sú uvedené v tabuľke 9:

Tabuľka 9
Účinky na ACR a PASI v IMPACT a IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (16. týždeň)	Infliximab (16. týždeň)	Infliximab (98. týždeň)	Placebo (24. týždeň)	Infliximab (24. týždeň)	Infliximab (54. týždeň)
Randomizovaní pacienti	52	52	N/A ^a	100	100	100
ACR odpoveď (% pacientov)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 odpoveď*	5 (10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
ACR 50 odpoveď*	0 (0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41 (41 %)	33 (33 %)
ACR 70 odpoveď*	0 (0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
PASI odpoveď (% pacientov) ^b						
N				87	83	82
PASI 75 odpoveď**				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

* ITT-analýza, v ktorej boli pacienti s chýbajúcimi údajmi započítaní ako neodpovedajúci.

a Údaje z 98. týždňa v štúdiu IMPACT zahŕňali pacientov z kombinovanej skupiny, preradených z placeba a liečených infliximabom, ktorí vstúpili do otvoreného predĺženia.

b Pacienti s počiatočným PASI > 2,5 v IMPACT a pacienti s počiatočným psoriatickým postihnutím kože BSA > 3 % v IMPACT 2.

** IMPACT nezahŕňal odpoveď PASI 75 pre nízky počet pacientov; $p < 0,001$ pre infliximab oproti placebu v 24. týždni v štúdiu IMPACT 2.

V štúdiách IMPACT a IMPACT 2 sa klinická odpoveď pozorovala už v 2. týždni a udržala sa až do 98. týždňa v IMPACT a 54. týždňa v IMPACT 2. Účinnosť sa demonštrovala so súbežným použitím metotrexátu alebo bez neho. U pacientov liečených infliximabom sa pozorovalo zníženie parametrov charakteristík periférnej aktivity psoriatickej artritídy (ako je počet opuchnutých kĺbov, počet bolestivých/ citlivých kĺbov, daktilitída a prítomnosť entezopatie).

V IMPACT 2 sa hodnotili röntgenografické zmeny. Röntgenové snímky rúk a chodidiel sa zozbierali na začiatku liečby, v 24. a 54. týždni. Liečba infliximabom znížila pomer progresie periférneho poškodenia kĺbov v porovnaní s liečbou placebom v 24. týždni, primárny koncový ukazovateľ sa hodnotil ako zmena od začiatku liečby v celkovom modifikovanom vdH-S skóre (priemer \pm SD skóre bol $0,82 \pm 2,62$ v placebo skupine v porovnaní s $-0,70 \pm 2,53$ v skupine s infliximabom; $p < 0,001$). V skupine s infliximabom sa priemerná zmena v celkovom modifikovanom vdH-S skóre udržala pod 0 v časovom bode 54. týždňa.

Infliximabom liečení pacienti vykazovali významné zlepšenie telesných funkcií, hodnotených HAQ. Významné zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím v IMPACT 2 sa demonštrovalo vo fyzickej aj psychickej zložke sumárneho skóre SF-36.

Psoriáza u dospelých

Účinnosť infliximabu sa hodnotila v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách: SPIRIT a EXPRESS. Pacienti v oboch štúdiách mali plakovú psoriázu (plocha povrchu tela [Body Surface Area, BSA] ≥ 10 % a skóre indexu plochy postihnutia a závažnosti psoriázy [Psoriasis

Area and Severity Index, PASI] ≥ 12). Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách bolo percento pacientov, ktorí v 10. týždni dosiahli ≥ 75 % zlepšenie PASI oproti stavu pred začiatkom liečby.

Štúdia SPIRIT hodnotila účinnosť infliximabu v indukčnej liečbe u 249 pacientov s plakovou psoriázou, ktorí predtým dostávali PUVA alebo systémovú liečbu. Pacienti dostávali infúzie infliximabu v dávke 3 alebo 5 mg/kg alebo placebo v týždňoch 0, 2 a 6. Pacienti s PGA skóre ≥ 3 mohli v 26. týždni dostať ďalšiu infúziu s rovnakou liečbou.

V štúdiu SPIRIT bol podiel pacientov, ktorí v 10. týždni dosiahli PASI 75, 71,7 % v skupine s infliximabom v dávke 3 mg/kg; 87,9 % v skupine s infliximabom v dávke 5 mg/kg a 5,9 % v skupine s placebom ($p < 0,001$). V 26. týždni, dvadsať týždňov po poslednej indukčnej dávke, dosiahlo PASI 75 30 % pacientov v skupine s dávkou 5 mg/kg a 13,8 % pacientov v skupine s dávkou 3 mg/kg. V období medzi 6. a 26. týždňom sa príznaky psoriázy postupne vracali s mediánom času do relapsu choroby > 20 týždňov. Nepozoroval sa rebound fenomén.

Štúdia EXPRESS hodnotila účinnosť infliximabu v indukčnej a udržiavacej liečbe u 378 pacientov s plakovou psoriázou. Pacienti dostávali infúzie infliximabu v dávke 5 mg/kg alebo placebo v týždňoch 0, 2 a 6, po ktorých nasledovala udržiavacia liečba každých 8 týždňov až do 22. týždňa v skupine s placebom a až do 46. týždňa v skupine s infliximabom. V 24. týždni prešla skupina s placebom na indukčnú liečbu infliximabom (5 mg/kg) s následnou udržiavacou liečbou infliximabom (5 mg/kg). Psoriáza nechtovej sa hodnotila pomocou indexu závažnosti nechtovej psoriázy (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI). Predchádzajúcu liečbu PUVA, metotrexátom, cyklosporínom alebo acitretínom dostalo 71,4 % pacientov, i keď neboli bezpodmienečne voči tejto liečbe rezistentní. Kľúčové výsledky sú uvedené v tabuľke 10. U osôb liečených infliximabom bola významná odpoveď PASI 50 viditeľná pri prvej návšteve (týždeň 2) a odpoveď PASI 75 pri druhej návšteve (týždeň 6). Účinnosť bola v podskupine pacientov vystavených predchádzajúcim systémovým terapiám a v celkovej populácii štúdie podobná.

Tabuľka 10
Súhrn PASI odpovede, PGA odpovede a percento pacientov, u ktorých došlo k vyčisteniu všetkých nechtovej, v týždňoch 10, 24 a 50. EXPRESS

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (v 24. týždni)	Infliximab 5 mg/kg
10. týždeň		
N	77	301
≥ 90 % zlepšenie	1 (1,3 %)	172 (57,1 %) ^a
≥ 75 % zlepšenie	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) ^a
≥ 50 % zlepšenie	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
PGA vymiznuté (0) alebo minimálne (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) ^{ab}
PGA vymiznuté (0), minimálne (1) alebo mierne (2)	14 (18,2 %)	275 (94,2 %) ^{ab}
24. týždeň		
N	77	276
≥ 90 % zlepšenie	1 (1,3 %)	161 (58,3 %) ^a
≥ 75 % zlepšenie	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) ^a
≥ 50 % zlepšenie	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
PGA vymiznuté (0) alebo minimálne (1)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %) ^a
PGA vymiznuté (0), minimálne (1) alebo mierne (2)	15 (19,5 %)	246 (89,1 %) ^a

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (v 24. týždni)	Infliximab 5 mg/kg
50. týždeň		
N	68	281
≥ 90 % zlepšenie	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
≥ 75 % zlepšenie	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
≥ 50 % zlepšenie	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
PGA vymiznuté (0) alebo minimálne (1)	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
PGA vymiznuté (0), minimálne (1) alebo mierne (2)	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
Vyčistené všetky nechty^c		
10. týždeň	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %)
24. týždeň	3/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %) ^a
50. týždeň	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %)

a p < 0,001; pre každú liečebnú skupinu s infliximabom oproti kontrole.

b n = 292.

c Podkladom analýzy boli osoby, ktoré mali na začiatku liečby psoriázu nechtov (81,8 % osôb). Priemerné skóre NAPSÍ na začiatku liečby bolo 4,6 v skupine s infliximabom a 4,3 v skupine s placebom.

Signifikantné zlepšenie oproti stavu na začiatku liečby sa ukázalo v DLQI (p < 0,001) a vo fyzickej a psychickej zložke skóre SF 36 (p < 0,001 pre obe porovnaní).

Pediatrická populácia

Crohnova choroba v pediatrickej populácii (vo veku 6 až 17 rokov)

V štúdií REACH dostalo 112 pacientov (vo veku od 6 do 17 rokov, medián veku 13,0 rokov) so stredne závažnou až závažnou aktívnou Crohnovou chorobou (medián pediatrickej CDAI 40) a s neadekvátnou odpoveďou na konvenčnú terapiu infliximab 5 mg/kg v týždňoch 0, 2 a 6. Všetci pacienti museli byť nastavení na stabilnú dávku 6-MP, AZA alebo MTX (35 % dostávalo na začiatku aj kortikosteroidy). Pacienti, ktorí na základe hodnotenia skúšajúceho v 10. týždni dosiahli klinickú odpoveď, boli randomizovaní na udržiavaciu liečbu infliximabom 5 mg/kg, a to buď každých 8 týždňov alebo každých 12 týždňov. Ak došlo počas udržiavacej liečby ku strate odpovede, bol povolený prechod na režim s vyššou dávkou (10 mg/kg) a/alebo kratším intervalom medzi dávkami (každých 8 týždňov). Tridsaťdva (32) hodnotiteľných pediatrických pacientov prešlo na nový režim (9 osôb zo skupiny s udržiavacou liečbou s podávaním každých 8 týždňov a 23 osôb zo skupiny s udržiavacou liečbou s podávaním každých 12 týždňov). U dvadsiatich štyroch z týchto pacientov (75,0 %) sa po prestupe znovu dosiahla klinická odpoveď.

Podiel osôb s klinickou odpoveďou v 10. týždni bol 88,4 % (99/112). Podiel osôb v klinickej remisii v 10. týždni bol 58,9 % (66/112).

V 30. týždni bol podiel osôb v klinickej remisii vyšší v skupine s udržiavacou liečbou každých 8 týždňov (59,6 %, 31/52) ako v skupine s udržiavacou liečbou s podávaním každých 12 týždňov (35,3 %, 18/51; p = 0,013). V 54. týždni boli hodnoty nasledovné: 55,8 % (29/52) v skupine s udržiavacou liečbou s podávaním každých 8 týždňov a 23,5 % (12/51) s udržiavacou liečbou pri podávaní každých 12 týždňov (p < 0,001).

Údaje o fistulách sa odvodili zo skóre PCDAI. V kombinovaných skupinách udržiavacej liečby každých 8 týždňov a každých 12 týždňov dosiahlo z 22 osôb s fistulami na začiatku liečby úplnú odpoveď, čo sa týka fistúl, 63,6 % (14/22) osôb v 10. týždni; 59,1 % (13/22) osôb v 30. týždni a 68,2 % (15/22) osôb v 54. týždni.

Okrem toho sa pri porovnaní so stavom na začiatku pozorovalo štatisticky a klinicky významné zlepšenie kvality života a výšky, a tiež výrazné zníženie používania kortikosteroidov.

Ulcerózna kolitída v pediatrickej populácii (vo veku 6 až 17 rokov)

Bezpečnosť a účinnosť infliximabu sa hodnotili v multicentrickej randomizovanej nezaslepanej klinickej štúdií s paralelnými skupinami (C0168T72) u 60 pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov (medián veku 14,5 roka) so stredne závažnou až závažnou aktívnou ulceróznou kolitídou (skóre 6 až 12 podľa Maya, subskóre podľa endoskopického vyšetrenia ≥ 2), u ktorých nedošlo k adekvátnej odpovedi na bežnú liečbu. Na začiatku dostávalo 53 % pacientov imunomodulačnú liečbu (6-MP, AZA a/alebo MTX) a 62 % pacientov dostávalo kortikosteroidy. Ukončenie podávania imunomodulátorov a zníženie dávky kortikosteroidov bolo povolené po 0. týždni.

Všetci pacienti dostali indukčný režim 5 mg/kg infliximabu v 0., 2. a 6. týždni. Pacienti, ktorí neodpovedali na infliximab^b v 8. týždni (n=15), nedostali ďalšie lieky a vrátili sa späť do následného sledovania bezpečnosti. V 8. týždni bolo randomizovaných 45 pacientov a v rámci udržiavacej liečby dostávali 5 mg/kg každých 8 týždňov alebo každých 12 týždňov.

Podiel pacientov s klinickou odpoveďou v 8. týždni bol 73,3 % (44/60). Klinická odpoveď v 8. týždni bola podobná u tých, ktorí dostali na začiatku súbežnú liečbu imunomodulátormi a u pacientov bez imunomodulačnej liečby. Klinická remisia bola podľa skóre indexu aktivity ulcerózneho kolitídy v pediatrickej populácii (*Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI*) v 8. týždni 33,3 % (17/51).

V 54. týždni bol podiel osôb v klinickej remisii, hodnotenej podľa skóre PUCAI, 38 % (8/21) v skupine s udržiavacou liečbou každých 8 týždňov a 18 % (4/22) v skupine s udržiavacou liečbou každých 12 týždňov. U pacientov dostávajúcich kortikosteroidy na začiatku liečby bol v 54. týždni podiel pacientov v remisii a bez kortikosteroidov 38 % (5/13) v skupine s udržiavacou liečbou každých 8 týždňov a 0 % (0/13) v skupine s udržiavacou liečbou každých 12 týždňov.

V tejto štúdií bolo viac pacientov vo vekovej skupine 12 až 17 rokov (45/60) ako vo vekovej skupine 6 až 11 rokov (15/60). Aj keď je počet pacientov v každej podskupine veľmi malý na vyvodenie definitívnych záverov o vplyve veku, v mladšej vekovej skupine bolo viac pacientov so zvýšením dávky alebo s prerušením liečby z dôvodu nedostatočnej účinnosti.

Iné indikácie v pediatrickej populácii

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim infliximab vo všetkých vekových podskupinách pediatrickej populácie v liečbe reumatoidnej artritídy, juvenilnej idiopatickej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, psoriázy a Crohnovej choroby (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Jednorazové intravenózne infúzie infliximabu v dávkach 1, 3, 5, 10 alebo 20 mg/kg viedli k dávkovo úmerným zvýšeniam maximálnej sérovej koncentrácie (C_{max}) a plochy pod časovou krivkou koncentrácie (AUC). Distribučný objem v rovnovážnom stave (medián V_d 3,0 až 4,1 litrov) bol nezávislý od podanej dávky, čo ukazuje, že infliximab sa distribuuje prevažne v cievnom kompartmente. Nebola pozorovaná časová závislosť farmakokinetiky. Cesty eliminácie infliximabu neboli charakterizované. V moči nebol detegovaný nezmenený infliximab. Nepozorovali sa veľké rozdiely hodnôt klírensou alebo distribučného objemu súvisiace s vekom alebo hmotnosťou pacientov s reumatoidnou artritídou. Farmakokinetika infliximabu sa neskúmala u starších pacientov. Nerobili sa štúdie s pacientmi s ochorením pečene alebo obličiek.

Pri jednorazových dávkach 3, 5 alebo 10 mg/kg boli mediány hodnôt C_{max} 77, 118 a 277 mikrogramov/ml. Medián terminálneho polčasu bol pri týchto dávkach v rozsahu 8 až 9,5 dní. Po odporúčanej jednorazovej dávke 5 mg/kg pri Crohnovej chorobe a pri

udržiavacej dávke 3 mg/kg každých 8 týždňov pri reumatoidnej artritíde mohol byť u väčšiny pacientov infliximab detegovaný v sére najmenej počas 8 týždňov.

Opakované podávanie infliximabu (5 mg/kg v 0., 2. a 6. týždni pacientom s fistulizujúcou Crohnovou chorobou, 3 alebo 10 mg/kg každé 4 alebo každých 8 týždňov pacientom s reumatoidnou artritídou) viedlo k ľahkej akumulácii infliximabu v sére po druhej dávke. Nepozorovala sa žiadna ďalšia klinicky významná akumulácia. U väčšiny pacientov s fistulizujúcou Crohnovou chorobou bol infliximab detegovaný v sére 12 týždňov (rozsah 4 - 28 týždňov) po podaní režimu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetická analýza populácie na základe údajov získaných od pacientov s ulceróznou kolitídou (n=60), Crohnovou chorobou (n=112), juvenilnou reumatoidnou artritídou (n=117) a Kawasakiho chorobou (n=16) s celkovým vekovým rozmedzím od 2 mesiacov do 17 rokov naznačila, že expozícia infliximabu bola nelineárne závislá od telesnej hmotnosti. Po podaní 5 mg/kg infliximabu každých 8 týždňov bol predpokladaný medián expozície infliximabu v rovnovážnom stave (plocha pod časovou krivkou koncentrácie v rovnovážnom stave, AUC_{ss}) u pediatrických pacientov vo veku 6 rokov až 17 rokov približne o 20 % nižší ako predpokladaný medián v rovnovážnom stave u dospelých. U pediatrických pacientov vo veku 2 roky až do menej ako 6 rokov bol predpokladaný medián AUC_{ss} o približne 40 % nižší ako u dospelých, hoci počet pacientov podporujúcich tento odhad je limitovaný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Infliximab nereaguje skrížene s TNF α iných živočíšnych druhov okrem ľudí a šimpanzov. Preto sú bežné predklinické údaje o bezpečnosti infliximabu obmedzené. Štúdia vývojovej toxicity vykonaná na myšiach za použitia analogickej protilátky, ktorá selektívne inhibuje funkčnú aktivitu myšieho TNF α , nepreukázala toxicitu pre matku, embryotoxicitu ani teratogenitu. V štúdiu fertility a všeobecnej reprodukčnej funkcie bol počet gravidných myší po podaní tej istej analogickej protilátky znížený. Nevie sa, či to bolo spôsobené účinkom na samce a/alebo na samice. V 6-mesačnej štúdiu toxicity po opakovanom podaní na myšiach s použitím rovnakej analogickej protilátky proti myšiemu TNF α sa u niektorých liečených samcov pozorovali kryštalické usadeniny na puzdre šošovky. U pacientov neboli robené žiadne špecifické oftalmologické vyšetrenia, aby sa skúmala relevantnosť tohto nálezu pre ľudí.

Nevykonal sa dlhodobé štúdie, za účelom vyhodnotenia karcinogénneho potenciálu infliximabu. Štúdie na myšiach s deficienciou TNF α nepreukázali zvýšenie tumorov, keď boli takéto myši vystavené známym iniciátorom a/alebo promótorom tumorov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
polysorbát 80
monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
dihydrát fosforečnanu disodného

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Pred rekonštitúciou

5 rokov pri 2 °C – 8 °C.

Remsima sa môže uchovávať pri teplotách do maximálne 25 °C počas jedného 6-mesačného obdobia, nesmie však presiahnuť pôvodný dátum expirácie. Nový dátum expirácie sa musí napísať na škatuľu. Po vybratí z chladničky sa Remsima nesmie vrátiť späť do chladničky.

Po rekonštitúcii a zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania zriedeného roztoku až počas 60 dní pri 2 °C až 8 °C a počas ďalších 24 hodín pri 25 °C po vybratí z chladničky. Z mikrobiologického hľadiska sa má infúzny roztok podať okamžite, čas a podmienky uchovávania počas používania a pred samotným použitím sú zodpovednosťou používateľa a tento čas nemá byť dlhší ako 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia/riedenie neprebehli za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie do 25 °C pred rekonštitúciou lieku, pozri časť 6.3.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka typu 1 s (butylovou) gumovou zátkou a hliníkovým tesnením s vyklápacím viečkom.

Remsima je dostupná v baleniach po 1, 2, 3, 4 alebo 5 injekčných liekovkách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

1. Musí sa vypočítať dávka a počet injekčných liekoviek Remsimy. Každá injekčná liekovka Remsimy obsahuje 100 mg infliximabu. Musí sa vypočítať celkový potrebný objem rekonštituovaného roztoku Remsimy.
2. Za aseptických podmienok sa má rekonštituovať obsah každej injekčnej liekovky Remsimy s 10 ml vody na injekcie za použitia striekačky s ihlou kalibru 21 (0,8 mm) alebo menšou. Vyklápací kryt treba odstrániť z injekčnej liekovky a jej vrch utrieť tampónom namočeným v 70 % alkohole. Injekčná ihla sa má vpichnúť do injekčnej liekovky cez stred gumenej zátky a prúd vody na injekcie nasmerovať na sklenenú stenu injekčnej liekovky. Otáčaním injekčnej liekovky treba jemne rozvrieť roztok, aby sa rozpustil prášok. Musí sa zabrániť dlhodobému alebo veľmi silnému miešaniu. S INJEKČNOU LIEKOVKOU SA NESMIE TRIASŤ. Pri rekonštitúcii môže dôjsť k speneniu roztoku. Rekonštituovaný roztok sa má nechať 5 minút stáť. Roztok má byť bezfarebný až bledožltý a opaleskujúci. Pretože infliximab je bielkovina, môže sa v roztoku vytvoriť niekoľko jemných priesvitných častíc. Roztok sa nesmie použiť, ak sú v ňom nepriesvitné častice, má zmenenú farbu alebo sú v ňom iné cudzie častice.
3. Potrebný objem rekonštituovaného roztoku Remsimy sa má zriediť na 250 ml s infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Rekonštituovaný roztok Remsimy neriedite žiadnym iným riediacim rozpúšťadlom. Riedenie sa môže uskutočniť tak, že z 250 ml sklenenej fľaše alebo infúzneho vaku 9 mg/ml (0,9 %) infúzneho roztoku chloridu sodného sa odoberie

rovnaký objem, ako je objem rekonštituovaného roztoku Remsimy. Potrebný objem rekonštituovaného roztoku Remsimy sa má pomaly pridávať do 250 ml infúznej fľaše alebo infúzneho vaku a jemne premiešavať. Pre objemy väčšie ako 250 ml, buď použite väčší infúzny vak (napr. 500 ml, 1000 ml) alebo použite viaceré 250 ml infúzne vaky, aby sa zabezpečilo, že koncentrácia infúzneho roztoku neprekročí 4 mg/ml. Ak sa po rekonštitúcii a zriedení uchováva v chladničke, infúzny roztok sa musí pred krokom 4 (podanie infúzie) nechať dosiahnuť izbovú teplotu 25 °C počas 3 hodín. Uchovávanie počas viac ako 24 hodín pri 2 °C – 8 °C sa vzťahuje len k príprave Remsima v infúznom vaku.

4. Infúzny roztok sa má podávať po dobu nie kratšiu, než je odporúčané trvanie infúzie (pozri časť 4.2). Použiť sa má len infúzna súprava vybavená prietokovým, sterilným, nepyrogénnym, bielkoviny málo viažucim filtrom (veľkosť pórov 1,2 mikrometrov alebo menej). Keďže infúzny roztok neobsahuje konzervačné látky, odporúča sa začať ho podávať čo najskôr a počas 3 hodín po rekonštitúcii a zriedení. Ak sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávaní počas používania a pred samotným použitím sú zodpovednosťou používateľa a nemá byť dlhší ako 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia/riedenie neprebehli za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok (pozri časť 6.3 vyššie). Akákoľvek nepoužitá časť infúzneho roztoku sa nemá uchovávať na ďalšie použitie.
5. Remsima sa má pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje pevné častice alebo či jej farba nie je zmenená. Roztok sa nemá použiť, ak sa spozorujú nepriehľadné častice, zmena farby alebo cudzie častice.
6. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. septembra 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. júna 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Remsima 120 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
Remsima 120 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Remsima 120 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá 1 ml naplnená injekčná striekačka s jednorazovou dávkou obsahuje 120 mg infliximabu*.

Remsima 120 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé 1 ml naplnené pero s jednorazovou dávkou obsahuje 120 mg infliximabu*.

* Infliximab je chimérická ľudsko-myšia monoklonálna protilátka triedy IgG1, vyrobená z hybridómových buniek myši technológiou rekombinantnej DNA.

Pomocná (-é) látka (-y) so známym účinkom

Sorbitol 45 mg na 1 ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Číry až opalizujúci, bezfarebný až svetlohnedý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 TERAPEUTICKÉ INDIKÁCIE

Reumatoidná artritída

Remsima je v kombinácii s metotrexátom indikovaná na redukciu znakov a príznakov, ako aj na zlepšenie fyzických funkcií:

- dospelým pacientom s aktívnym ochorením, u ktorých nedošlo k adekvátnej odpovedi na antireumatiká (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) ovplyvňujúce ochorenie, vrátane metotrexátu.
- dospelým pacientom s ťažkým, aktívnym a postupujúcim ochorením ešte neliečeným metotrexátom alebo inými DMARD.

V týchto populáciách pacientov sa RTG vyšetrením preukázalo zníženie rýchlosti progresie poškodenia kĺbov (pozri časť 5.1).

Crohnova choroba

Remsima je indikovaná na:

- liečbu stredne závažnej až závažnej aktívnej Crohnovej choroby dospelým pacientom, ktorí neodpovedali napriek úplnej a primeranej liečebnej kúre kortikosteroidom a/alebo imunosupresívom, alebo pacientom, ktorí takéto liečby netolerujú alebo sú u nich kontraindikované.
- liečbu fistulizujúcej, aktívnej Crohnovej choroby dospelým pacientom, ktorí neodpovedali napriek úplnej a primeranej liečebnej kúre konvenčnej terapie (vrátane antibiotík, drenáže a imunosupresívnej liečby).

Ulcerózna kolitída

Remsima je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej aktívnej ulceróznej kolitídy dospelým pacientom, u ktorých nedošlo k adekvátnej odpovedi na bežnú liečbu vrátane kortikosteroidov a 6-merkaptopurínu (6-MP) alebo azatioprinu (AZA), alebo pacientom, ktorí takéto liečby netolerujú alebo sú u nich kontraindikované.

Ankylozujúca spondylitída

Remsima je indikovaná na liečbu závažnej, aktívnej ankylozujúcej spondylitídy dospelým pacientom, ktorí adekvátne neodpovedali na konvenčnú liečbu.

Psoriatická artritída

Remsima je indikovaná na liečbu aktívnej a progresívnej psoriatickej artritídy dospelým pacientom, u ktorých sa nedosiahla dostatočná odpoveď na predchádzajúcu liečbu DMARD.

Remsima sa má podávať:

- v kombinácii s metotrexátom,
- alebo samotná pacientom, ktorí metotrexát neznášajú alebo je u nich kontraindikovaný.

RTG vyšetrenie u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými podtypmi ochorenia ukázalo, že infliximab zlepšil telesné funkcie u pacientov s psoriatickou artritídou a znížil rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov (pozri časť 5.1).

Psoriáza

Remsima je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej plakovej psoriázy dospelým pacientom, ktorí neodpovedali na inú systémovú liečbu vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo psoralenu s ultrafialovým žiarením A (PUVA), alebo u ktorých je takáto liečba kontraindikovaná alebo ju neznášajú (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Remsimou majú začať a viesť lekári špecialisti, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou ochorení, na ktoré je Remsima indikovaná. Pacienti, ktorí sú liečení Remsimou, majú dostať písomnú informáciu pre používateľa a kartu s pripomienkami pre pacienta. Návod na použitie je uvedený v písomnej informácii pre používateľa.

Po náležitom zaškolení v technike subkutánnej injekcie si môžu pacienti ďalšie injekcie Remsimy podať sami, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné a podľa potreby s následným lekársnym dohľadom. Je potrebné posúdiť vhodnosť pacienta na subkutánne podávanie injekcií doma a pacienti musia byť poučení o tom, aby pred podaním ďalšej dávky informovali svojho lekára, ak sa u nich vyskytnú príznaky alergickej reakcie. Ak sa u pacienta objavia príznaky závažných alergických reakcií, musia okamžite vyhľadať lekársku pomoc (pozri časť 4.4).

Počas liečby Remsimou sa majú iné súbežné liečby, napr. kortikosteroidmi a imunosupresívami, optimalizovať.

Je dôležité skontrolovať označenie lieku, aby ste sa uistili, že sa pacientovi podáva správna predpísaná lieková forma (intravenózna alebo subkutánna). Subkutánna lieková forma Remsimy nie je určená na intravenózne podanie a má sa podávať iba subkutánnou injekciou.

Dávkovanie

Dospelí (vo veku \geq 18 rokov)

Reumatoidná artritída

Liečba subkutánnou liekovou formou Remsimy by mala začať spolu s počiatočnými dávkami infliximabu, ktoré môžu byť intravenózne alebo subkutánne. Keď sa použijú počiatočné subkutánne dávky infliximabu, Remsima 120 mg sa má podávať formou subkutánnej injekcie nasledovaná ďalšími subkutánnymi injekciami po 1, 2, 3 a 4 týždňoch od podania prvej injekcie a následne každé 2 týždne. Ak sa na začiatku liečby podá počiatočná intravenózna dávka infliximabu, majú sa podať 2 intravenózne infúzie infliximabu v dávke 3 mg/kg s odstupom 2 týždňov. Prvá liečba Remsimou, ktorá sa podáva subkutánne, sa má začať ako udržiavacia liečba 4 týždne po druhom intravenóznom podaní. Odporúčaná udržiavacia dávka pre subkutánnu liekovú formu Remsimy je 120 mg jedenkrát každé 2 týždne.

Remsima sa musí podávať súbežne s metotrexátom.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12-týždňovej liečby. Pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa počas prvých 12 týždňov nepreukázal žiaden dôkaz terapeutického prínosu, je potrebné znovu starostlivo zvážiť (pozri časť 5.1).

Stredne závažná až závažná aktívna Crohnova choroba

Liečba Remsimou, ktorá sa podáva subkutánne, sa má začať ako udržiavacia liečba 4 týždne po poslednom podaní dvoch intravenózných infúzií infliximabu v dávke 5 mg/kg s odstupom 2 týždňov. Odporúčaná dávka pre subkutánnu liekovú formu Remsimy je 120 mg jedenkrát každé 2 týždne. Ak pacient po 2 dávkach intravenózných infúzií neodpovedá, nemá sa mu podať ďalšia liečba infliximabom. Dostupné údaje nepodporujú ďalšiu liečbu infliximabom u pacientov, ktorí nereagujú do 6 týždňov po úvodnej infúzii.

Fistulizujúca, aktívna Crohnova choroba

Remsima 120 mg podávaná vo forme subkutánnej injekcie 4 týždne po poslednom podaní dvoch intravenózných infúzií infliximabu v dávke 5 mg/kg podaných s odstupom 2 týždňov. Odporúčaná dávka pre subkutánnu liekovú formu Remsimy je 120 mg jedenkrát každé 2 týždne. Ak pacient po 6 dávkach (t.j. 2 intravenózne infúzie a 4 subkutánne injekcie) neodpovedá, nemá sa mu podať ďalšia liečba infliximabom.

Pri Crohnovej chorobe sú skúsenosti s opakovaným podávaním, ak sa prejavy a príznaky choroby vrátia, obmedzené a chýbajú porovnateľné údaje o prínose a riziku alternatívnych stratégií pokračovania liečby.

Ulcerózna kolitída

Liečba Remsimou, ktorá sa podáva subkutánne, sa má začať ako udržiavacia liečba 4 týždne po poslednom podaní dvoch intravenózných infúzií infliximabu v dávke 5 mg/kg s odstupom 2 týždňov. Odporúčaná dávka pre subkutánnu liekovú formu Remsimy je 120 mg jedenkrát každé 2 týždne.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 14-týždňovej liečby, t.j. 2 intravenózne infúzie a 4 subkutánne injekcie (pozri časť 5.1). Pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa počas tohto obdobia nepreukázal žiadny dôkaz terapeutického prínosu, je potrebné znovu starostlivo zvážiť.

Ankylozujúca spondylitída

Liečba Remsimou, ktorá sa podáva subkutánne, sa má začať ako udržiavacia liečba 4 týždne po poslednom podaní dvoch intravenózných infúzií infliximabu v dávke 5 mg/kg s odstupom 2 týždňov. Odporúčaná dávka pre subkutánnu liekovú formu Remsimy je 120 mg jedenkrát každé 2 týždne. Ak pacient neodpovedá do 6 týždňov (t.j. po 2 intravenózných infúziách), ďalšia liečba infliximabom sa mu nemá podať.

Psoriatická artritída

Liečba Remsimou, ktorá sa podáva subkutánne, sa má začať ako udržiavacia liečba 4 týždne po poslednom podaní dvoch intravenózných infúzií infliximabu v dávke 5 mg/kg s odstupom 2 týždňov. Odporúčaná dávka pre subkutánnu liekovú formu Remsimy je 120 mg jedenkrát každé 2 týždne.

Psoriáza

Liečba Remsimou, ktorá sa podáva subkutánne, sa má začať ako udržiavacia liečba 4 týždne po poslednom podaní dvoch intravenózných infúzií infliximabu v dávke 5 mg/kg s odstupom 2 týždňov. Odporúčaná dávka pre subkutánnu liekovú formu Remsimy je 120 mg jedenkrát každé 2 týždne. Ak pacient neodpovedá do 14 týždňov (t.j. 2 intravenózne infúzie a 5 subkutánných injekcií), ďalšia liečba infliximabom sa mu nemá podať.

Opakované podanie pri Crohnovej chorobe a reumatoidnej artritíde

Skúsenosti s intravenóznym infliximabom ukázali, že ak sa prejavy a príznaky choroby vrátia, je možné opakovane podať infliximab v priebehu 16 týždňov nasledujúcich po poslednom podaní. V klinických skúšaníach s intravenóznym infliximabom boli oneskorené reakcie z precitlivenosti menej časté a vyskytovali sa po obdobiach bez infliximabu kratších ako 1 rok (pozri časti 4.4 a 4.8). Bezpečnosť a účinnosť opakovaného podania po období bez infliximabu dlhšom ako 16 týždňov neboli stanovené. To platí tak pre pacientov s Crohnovou chorobou, ako aj pre pacientov s reumatoidnou artritídou.

Opakované podanie pri ulceróznej kolitíde

Skúsenosti s intravenóznym infliximabom ukázali, že bezpečnosť a účinnosť opakovaného podania inak ako každých 8 týždňov neboli stanovené (pozri časti 4.4 a 4.8).

Opakované podanie pri ankylozujúcej spondylitíde

Skúsenosti s intravenóznym infliximabom ukázali, že bezpečnosť a účinnosť opakovaného podania inak ako každých 6 až 8 týždňov neboli stanovené (pozri časti 4.4 a 4.8).

Opakované podanie pri psoriatickej artritíde

Skúsenosti s intravenóznym infliximabom ukázali, že bezpečnosť a účinnosť opakovaného podania inak ako každých 8 týždňov neboli stanovené (pozri časti 4.4 a 4.8).

Opakované podanie pri psoriáze

Obmedzené skúsenosti s opakovanou liečbou psoriázy jednou jednorazovou intravenóznou dávkou infliximabu po intervale 20 týždňov naznačujú zníženie účinnosti a vyššiu incidenciu miernych až stredne závažných reakcií na infúziu v porovnaní s úvodným indukčným režimom (pozri časť 5.1).

Obmedzené skúsenosti z opakovanej liečby intravenózneho infliximabu po vzplanutí ochorenia z dôvodu opakovania indukčného režimu naznačujú vyšší výskyt reakcií na infúziu, vrátane závažných, v porovnaní s 8-týždňovou udržiavacou liečbou intravenózneho infliximabu (pozri časť 4.8).

Opakované podávanie vo všetkých indikáciách

V prípade, že sa udržiavacia liečba preruší a je potrebné liečbu znovu začať, neodporúča sa použiť opakovaný indukčný režim intravenózneho infliximabu (pozri časť 4.8). V takomto prípade sa má infliximab znova začať podávať ako jednorazová dávka intravenózneho infliximabu, po ktorej nasledujú vyššie uvedené odporúčania týkajúce sa udržiavacej dávky subkutánného infliximabu podávanej po 4 týždňoch od posledného podania intravenózneho infliximabu.

Prechod na subkutánnu liekovú formu Remsimy a zo subkutánnej liekovej formy Remsimy vo všetkých indikáciách

Pri prechode z udržiavacej liečby intravenóznou liekovou formou infliximabu na subkutánnu Remsimu sa subkutánnu liekovú formu môže podať 8 týždňov po poslednom podaní intravenózných infúzií infliximabu.

Neexistujú dostatočné informácie o prechode u pacientov, ktorí dostávali intravenózne infúzie infliximabu vyššie ako 3 mg/kg pri reumatoidnej artritíde alebo 5 mg/kg pri Crohnovej chorobe každých 8 týždňov na subkutánnu liekovú formu Remsimy.

Informácie o prechode pacientov zo subkutánnej liekovej formy na intravenóznou liekovú formu Remsimy nie sú k dispozícii.

Vynechaná dávka

Ak pacienti vynechajú injekciu subkutánnej liekovej formy Remsimy, musia byť poučení, aby okamžite vzali vynechanú dávku, ak k tomu dôjde do 7 dní od vynechania dávky, a potom zostali v pôvodnom dávkovacom režime. Ak bola dávka vynechaná pred 8 alebo viac dňami, pacient musí byť poučený, aby vynechal vynechanú dávku, počkal na ďalšiu plánovanú dávku, a potom zostal v pôvodnom dávkovacom režime.

Osobitné skupiny populácie

Staršie osoby

Špecifické štúdie s infliximabom u starších pacientov sa nevykonali. Žiadne významné rozdiely v klírense alebo distribučnom objeme, súvisiace s vekom, sa v klinických skúšaníach s intravenóznymi liekovými formami infliximabu nepozorovali a to isté sa očakáva pre subkutánne liekové formy. Úprava dávky sa nevyžaduje (pozri časť 5.2). Ďalšie informácie o bezpečnosti infliximabu u starších pacientov (pozri časti 4.4 a 4.8).

Poškodenie funkcia obličiek a/alebo pečene

Infliximab sa neskúmal v tejto skupine pacientov. Odporúčanú dávku nie je možné stanoviť (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť subkutánnej liečby Remsimou u detí mladších ako 18 rokov ešte nebola stanovená. Nie sú k dispozícii žiadne údaje. Preto sa subkutánne použitie Remsimy odporúča používať iba u dospelých.

Spôsob podávania

Remsima 120 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke alebo v naplnenom pere sa podáva iba subkutánnou injekciou. Celý návod na použitie je uvedený v písomnej informácii pre používateľa. Aby sa znížilo riziko reakcií súvisiacich s infúziou, zvlášť ak sa reakcie súvisiace s infúziou objavili v minulosti, môžu byť pacienti v prípade dvoch úvodných intravenózných infúzií predliečení napr. antihistaminikom, hydrokortizónom a/alebo paracetamolom a rýchlosť infúzie možno spomaliť (pozri časť 4.4). Lekár má po podaní úvodnej subkutánnej injekcie zabezpečiť primerané sledovanie pacientov s ohľadom na akúkoľvek systémovú reakciu na injekciu a lokalizovanú reakciu v mieste podania injekcie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo, iné myšie proteíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s tuberkulózou alebo inými závažnými infekciami, ako sú sepsa, abscesy a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Pacienti so stredne závažným alebo závažným zlyhávaním srdca (NYHA trieda III/IV) (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Systémová reakcia na injekciu/lokalizovaná reakcia v mieste podania injekcie/precitlivosť

Podanie infliximabu bolo spojené so systémovými reakciami, anafylaktickým šokom a s oneskorenými reakciami z precitlivosti (pozri časť 4.8).

Akútne reakcie vrátane anafylaktických reakcií sa môžu rozvinúť v priebehu infúzie (do niekoľkých sekúnd) alebo počas niekoľkých hodín po podaní infliximabu. Ak sa vyskytnú akútne reakcie, je potrebné okamžite vyhľadať lekársku pomoc. Z tohto dôvodu by sa počiatočné intravenózne podávanie malo uskutočniť tam, kde je okamžite k dispozícii vybavenie na urgentné výkony, ako je adrenalin, antihistaminiká, kortikosteroidy a prístroj na umelú ventiláciu. Aby sa predišlo ľahkým a prechodným účinkom, pacienti môžu byť predliečení, napr. antihistaminikom, hydrokortizónom a/alebo paracetamolom.

Medzi lokalizované reakcie v mieste podania injekcie, prevažne mierneho až stredne ťažkého charakteru, patrili nasledujúce reakcie obmedzené na miesto podania injekcie: erytém, bolesť, svrbenie, opuch, indurácia, podliatiny, hematóm, edém, chlad, parestézia, krvácanie, podráždenie, vyrážka, vred, žihľavka, pľuzgiere v mieste podania a chrasta boli hlásené ako súvisiace so subkutánnou liečbou infliximabom. Väčšina týchto reakcií sa môže vyskytnúť okamžite alebo do 24 hodín po subkutánnej injekcii. Väčšina týchto reakcií ustúpila spontánne bez akejkoľvek liečby.

Proti infliximabu sa môžu vytvoriť protilátky, ktoré boli spojené so zvýšenou frekvenciou reakcií na infúziu, keď sa podáva intravenóznou infúziou. Malá časť reakcií na infúziu boli závažné alergické reakcie. Pri intravenózne podávanom infliximabe sa pozorovalo spojenie medzi tvorbou protilátok proti infliximabu a skráteným trvaním odpovede. Súčasné podanie imunomodulátorov bolo spojené s nižšou incidenciou protilátok proti infliximabu a v prípade intravenózne podávaného infliximabu znížením frekvencie reakcií na infúziu. Účinok súčasnej imunomodulačnej liečby bol intenzívnejší u pacientov liečených epizodicky, ako u pacientov, ktorí dostávali udržiavaciu liečbu. U pacientov, ktorí prerušia imunosupresívnu liečbu pred alebo počas liečby infliximabom, je väčšie riziko, že sa u nich takéto protilátky vytvoria. Protilátky proti infliximabu sa nie vždy dajú dokázať vo vzorkách séra. Ak sa objavia závažné reakcie, musí sa podať symptomatická liečba a ďalší infliximab sa nesmie podať (pozri časť 4.8).

V klinických štúdiách boli hlásené oneskorené reakcie z precitlivosti. Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že riziko oneskorenej precitlivosti narastá s predlžujúcim sa obdobím bez infliximabu. Pacienti majú byť upozornení na potrebu okamžite vyhľadať lekársku pomoc pri výskyte akejkoľvek oneskorenej nežiaducej reakcie (pozri časť 4.8). Ak sú pacienti opakovane liečení po dlhšom čase, musí sa u nich starostlivo sledovať výskyt znakov a príznakov oneskorenej precitlivosti.

Infekcie

Pacienti musia byť pred liečbou, počas liečby a po liečbe infliximabom dôkladne sledovaní, či sa u nich neobjavuje infekcia, vrátane tuberkulózy. Pretože eliminácia infliximabu môže trvať až šesť mesiacov, sledovanie pacientov má pokračovať počas celého tohto obdobia. Ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia alebo sepsa, ďalšia liečba infliximabom sa nesmie podať.

Zvýšená opatrnosť je potrebná, keď sa použitie infliximabu zvažuje u pacientov s chronickou infekciou alebo s opakovanými infekciami v anamnéze, vrátane súbežnej imunosupresívnej liečby. Pacientov treba poučiť a je potrebné sa vyhýbať potenciálnym rizikovým faktorom pre infekcie.

Tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF α) sprostredkuje zápal a moduluje bunkové imunitné odpovede. Experimentálne údaje ukazujú, že TNF α je nevyhnutný pri odstraňovaní vnútrobunkových infekcií. Klinická skúsenosť ukazuje, že u niektorých pacientov liečených infliximabom, je obrana hostiteľa proti infekcii oslabená.

Je potrebné poznamenať, že supresia TNF α môže maskovať symptómy infekcie, ako je horúčka. Veľmi dôležité je včasné rozpoznanie atypických klinických príznakov závažných infekcií a typických klinických príznakov zriedkavých alebo nezvyčajných infekcií, aby sa minimalizovalo oneskorenie stanovenia diagnózy a liečby.

Pacienti používajúci blokátory TNF sú na závažné infekcie náchylnejší.

U pacientov liečených infliximabom boli pozorované tuberkulóza, bakteriálne infekcie, vrátane sepsy, a pneumónie, invazívne mykotické, vírusové a iné oportúnne infekcie. Niektoré z týchto infekcií boli fatálne; najčastejšie hlásené oportúnne infekcie s hodnotou mortality > 5 % zahŕňajú pneumocystózu, kandidózu, listeriózu a aspergilózu.

Pacienti, u ktorých sa vyvinula nová infekcia počas liečby infliximabom, majú byť starostlivo sledovaní a majú podstúpiť kompletne diagnostické vyšetrenie. Podávanie infliximabu sa má prerušiť, ak sa u pacienta vyvinie nová závažná infekcia alebo sepsa, a má sa začať vhodná antimikrobiálna alebo antimykotická liečba, pokiaľ nie je infekcia pod kontrolou.

Tuberkulóza

U pacientov dostávajúcich infliximab sa hlásili prípady aktívnej tuberkulózy. Treba poukázať na to, že vo väčšine týchto hlásení bola tuberkulóza extrapulmonálna, prebiehajúca buď ako lokálne alebo ako diseminované ochorenie.

Predtým, ako sa začne s liečbou infliximabom, musia byť všetci pacienti vyhodnotení tak na aktívnu, ako aj na neaktívnu („latentnú“) tuberkulózu. Toto vyhodnotenie má zahŕňať detailnú anamnézu s osobnou anamnézou tuberkulózy alebo možného predchádzajúceho kontaktu s tuberkulózou a predchádzajúcu a/alebo súbežnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť vhodné skriningové testy (napr. tuberkulínový kožný test, RTG hrudníka a/alebo test uvoľňovania interferónu gama, Interferon Gamma Release Assay) (môžu sa na ne vzťahovať miestne odporúčania). Odporúča sa, aby sa vykonanie týchto testov zaznamenalo do karty s pripomienkami pre pacienta. Upozorňujeme predpisujúcich na riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulínových kožných testov, zvlášť u pacientov ťažko chorých alebo imunokompromitovaných.

Ak sa diagnostikuje aktívna tuberkulóza, liečba infliximabom sa nesmie začať (pozri časť 4.3).

Ak je podozrenie na latentnú tuberkulózu, treba to konzultovať s lekárom s odbornosťou v liečbe tuberkulózy. Vo všetkých situáciách popísaných nižšie sa má veľmi starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby infliximabom.

Ak sa diagnostikuje neaktívna („latentná“) tuberkulóza, musí sa, predtým ako sa iniciuje liečba infliximabom, začať s antituberkulóznou liečbou latentnej tuberkulózy, a táto liečba má byť v zhode s miestnymi odporúčaniami.

U pacientov, ktorí majú niekoľko rizikových faktorov alebo významné rizikové faktory pre vznik tuberkulózy a majú negatívny test na latentnú tuberkulózu, sa musí predtým ako sa iniciuje liečba infliximabom, zvážiť antituberkulóznou liečba.

Použitie antituberkulózneho liečby sa má tiež predtým ako sa iniciuje liečba infliximabom u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v anamnéze, u ktorých nemožno potvrdiť postačujúci priebeh liečby.

Niektoré prípady aktívnej tuberkulózy sa hlásili u pacientov liečených infliximabom počas liečby a po liečbe latentnej tuberkulózy.

Všetci pacienti majú byť informovaní o tom, že musia vyhľadať lekársku pomoc, ak sa u nich počas liečby alebo po liečbe infliximabom objavia prejavy/príznaky, ktoré pripomínajú tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, zvýšená teplota).

Invazívne mykotické infekcie

U pacientov liečených infliximabom je potrebné myslieť na invazívne mykotické infekcie, ako je aspergilóza, kandidóza, pneumocystóza, histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza, ak sa u nich vyvinie závažné systémové ochorenie. Pri vyšetrowaní týchto pacientov sa má v ranom štádiu konzultovať s odborníkom v diagnostike a liečbe invazívnych mykotických infekcií.

Invazívne mykotické infekcie sa môžu prejavovať skôr ako diseminované než lokalizované ochorenie a testovanie na antigény a protilátky môže byť u niektorých pacientov s aktívnou infekciou negatívne. Kým prebieha vypracovanie diagnózy, má sa zväžiť vhodná empirická antimykotická liečba s prihliadnutím na riziko závažnej mykotickej infekcie a riziká antimykotickej liečby.

U pacientov, ktorí žili alebo cestovali do oblastí, kde sú invazívne mykotické infekcie ako histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza endemické, sa majú starostlivo zväžiť prínosy a riziká liečby Remsimou pred začatím liečby infliximabom.

Fistulizujúca Crohnova choroba

U pacientov s fistulizujúcou Crohnovou chorobou s akútnymi hnisavými fistulami sa nesmie začínať s liečbou infliximabom dovtedy, kým sa nevytlúči zdroj možnej infekcie, zvlášť absces (pozri časť 4.3).

Reaktivácia hepatitídy B (HBV)

Reaktivácia hepatitídy B sa objavila u pacientov liečených TNF-antagonistom vrátane infliximabu, ktorí sú chronickými nositeľmi tohto vírusu. Niektoré prípady mali fatálne následky.

Pred začatím liečby infliximabom majú byť pacienti testovaní na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom s odbornosťou na liečbu hepatitídy B. Nositeľov HBV, ktorí vyžadujú liečbu infliximabom, je potrebné starostlivo sledovať, či sa u nich nevyvíjajú prejavy a príznaky aktívnej HBV infekcie, a to počas celej liečby a niekoľko mesiacov po jej skončení. Nie sú dostupné dostatočné informácie o liečbe pacientov, ktorí sú nositeľmi HBV a dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s TNF-antagonistom, aby sa zabránilo reaktivácii HBV. U pacientov, u ktorých došlo k reaktivácii HBV, je potrebné liečbu infliximabom prerušiť a má sa začať s účinnou antivírusovou liečbou s príslušnou podpornou liečbou.

Hepatobiliárne udalosti

Počas skúseností s infliximabom po jeho uvedení na trh sa pozorovali prípady žltacky a neinfekčnej hepatitídy, niektoré s črtami autoimunitnej hepatitídy. Vyskytli sa ojedinelé prípady zlyhania pečene, ktoré viedli k transplantácii pečene alebo k úmrtiu. U pacientov s príznakmi alebo prejavmi poruchy funkcie pečene musí byť vyhodnotená prítomnosť dôkazov poškodenia pečene. Ak sa objaví žltacka a/alebo zvýšenia ALT ≥ 5 -násobku hornej hranice normálu, podávanie infliximabu sa má ukončiť a abnormalita sa má dôkladne vyšetriť.

Súbežné podávanie inhibítora TNF-alfa a anakinry

V klinických štúdiách so súbežným používaním anakinry a ďalšieho blokátora TNF α , etanerceptu, sa pozorovali závažné infekcie a neutropénia so žiadnym ďalším klinickým prínosom v porovnaní s použitím etanerceptu samotného. Vzhľadom k povahe nežiaducich reakcií, pozorovaných pri

kombinovanej liečbe s etanerceptom a anakinrou, kombinácia s anakinrou a inými blokátormi TNF α môže mať podobné toxické účinky. Preto sa kombinácia infliximabu a anakinry neodporúča.

Súbežné podávanie inhibítora TNF-alfa a abataceptu

Klinické štúdie so súbežným podávaním TNF-antagonistov a abataceptu sa spájali so zvýšeným rizikom infekcií vrátane závažných infekcií v porovnaní so samotnými TNF-antagonistami, bez zvýšeného klinického prospechu. Kombinácia infliximabu a abataceptu sa neodporúča.

Súbežné podávanie s inými biologickými liečivami

Existujú nedostatočné informácie týkajúce sa súbežného používania infliximabu s inými biologickými liečivami používanými na liečbu rovnakých ochorení ako infliximab. Súbežné používanie infliximabu s týmito biologickými liečivami sa neodporúča vzhľadom na možnosť zvýšeného rizika vzniku infekcie a iných potenciálnych farmakologických interakcií.

Zámena jednotlivých biologických DMARD

Pri prechode z jedného biologického liečiva na iné sa má postupovať s opatnosťou a pacienti majú byť naďalej monitorovaní, pretože prekryvanie biologického účinku môže ďalej zvyšovať riziko vzniku nežiaducich reakcií vrátane infekcie.

Očkovania

Ak je to možné, odporúča sa, aby boli u všetkých pacientov načas vykonané všetky očkovania v súlade s platnými nariadeniami týkajúcimi sa očkovaní, a to ešte pred začatím liečby Remsimou. Pacienti liečení infliximabom môžu dostať súbežné očkovania s výnimkou živých vakcín (pozri časti 4.5 a 4.6).

V podskupine 90 dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou v štúdiu ASPIRE dosiahol účinné dvojnásobné zvýšenie titrov pri polyvalentnej pneumokokovej vakcíne v každej liečebnej skupine podobný podiel pacientov (metotrexát plus: placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] alebo 6 mg/kg infliximabu [n = 46]), čo naznačuje, že infliximab neinteragoval s humorálnymi imunitnými odpoveďami nezávislými na T-bunkách. Štúdie z publikovanej literatúry pri rôznych indikáciách (napr. reumatoidná artritída, psoriáza, Crohnova choroba) však naznačujú, že neživé vakcíny podané počas liečby anti-TNF, vrátane infliximabu, môžu vyvolať nižšiu imunitnú odpoveď v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali anti-TNF liečbu.

Živé vakcíny/infekčné látky na terapeutické účely

U pacientov, ktorí dostávajú anti-TNF liečbu sú dostupné obmedzené údaje týkajúce sa odpovede na vakcináciu živými vakcínami alebo sekundárneho prenosu infekcie živými vakcínami. Použitie živých vakcín môže viesť k vzniku klinických infekcií vrátane diseminovaných infekcií. Súbežné podávanie živých vakcín infliximabom sa neodporúča.

Vystavenie dojčiat *in utero*

U dojčiat vystavených infliximabu *in utero* sa po podaní BCG vakcíny po narodení hlásilo úmrtie v dôsledku diseminovanej infekcie Bacillus Calmette Guérin (BCG). S podaním živých vakcín dojčatám vystaveným infliximabu *in utero* sa odporúča počkať počkať 12 mesiacov po narodení. Ak sú hladiny infliximabu v sére dojčaťa nedetegovateľné alebo bolo podávanie infliximabu obmedzené na prvý trimester gravidity, podanie živej vakcíny je možné zvážiť v skoršom čase, pokiaľ existuje jasný klinický prínos pre jednotlivé dojča (pozri časť 4.6).

Vystavenie dojčiat cez materské mlieko

Podanie živej vakcíny dojčenému dieťaťu počas toho, ako matka dostáva infliximab, sa neodporúča, pokiaľ nie sú hladiny infliximabu v sére dojčťa nedetegovateľné (pozri časť 4.6).

Infekčné látky na terapeutické účely

Iné použitia infekčných látok na terapeutické účely, ako sú napr. atenuované baktérie (napr. BCG na instiláciu do močového mechúra na liečbu rakoviny) môžu viesť ku vzniku klinických infekcií vrátane diseminovaných infekcií. Odporúča sa, aby sa infekčné látky na terapeutické účely nepodávali súbežne s infliximabom.

Autoimunitné procesy

Anti-TNF liečbou vyvolaný relatívny deficit TNF α môže viesť k iniciácii autoimunitného procesu. Ak sa u pacienta po liečbe infliximabom vyvinú príznaky pripomínajúce lupusu podobný syndróm a ak má pacient pozitívne protilátky proti dvojvláknovej DNA, ďalšia liečba infliximabom sa nesmie podať (pozri časť 4.8).

Neurologické udalosti

Použitie blokátorov TNF vrátane infliximabu sa spájalo s prípadmi nového výskytu alebo exacerbácie klinických symptómov a/alebo rádiografického dôkazu demyelinizačných porúch centrálného nervového systému, vrátane roztrúsenej sklerózy a periférnych demyelinizačných porúch, vrátane Guillainov-Barrého syndrómu. U pacientov s už existujúcimi alebo nedávno vzniknutými demyelinizačnými poruchami sa majú pred začatím liečby infliximabom starostlivo zväžiť prínosy a riziká anti-TNF liečby. Ak sa tieto poruchy vyvinú, má sa zväžiť vysadenie liečby infliximabom.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických štúdií s blokátormi TNF sa medzi pacientmi, ktorí dostávali blokátor TNF, pozorovalo viac prípadov malignít, vrátane lymfómov, ako u pacientov v kontrolnej skupine. Počas klinických štúdií s infliximabom vo všetkých schválených indikáciách bola incidencia lymfómov u pacientov liečených infliximabom vyššia, ako sa očakáva v bežnej populácii; výskyt lymfómov bol však zriedkavý. Po uvedení lieku na trh sa hlásili prípady leukémie u pacientov liečených antagonistami TNF. U pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym zápalovým ochorením je zvýšený dôvod rizika vzniku lymfómov a leukémie, čo komplikuje odhad rizika.

V prieskumnej klinickej štúdií hodnotiacej používanie infliximabu u pacientov so stredne závažnou až závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) bolo u pacientov liečených infliximabom v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine hlásených viac malignít. Všetci pacienti mali v anamnéze intenzívne fajčenie. Pri zvažovaní liečby u pacientov so zvýšeným rizikom vývoja malignity z dôvodu silného fajčenia je potrebná zvýšená opatrnosť.

Podľa dnešných vedomostí nemožno u pacientov liečených blokátormi TNF vylúčiť riziko vzniku lymfómov alebo iných malignít (pozri časť 4.8). Keď sa zvažuje liečba s blokátormi TNF u pacientov s malignitou v anamnéze alebo pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa vyvinula malignita, je potrebná zvýšená opatrnosť.

Opatrnosť je potrebná aj u pacientov so psoriázou a extenzívnou imunosupresívnou liečbou alebo predĺženou PUVA liečbou v anamnéze.

Hoci subkutánne podávanie nie je indikované u detí mladších ako 18 rokov, treba poznamenať, že malignity, niektoré fatálne, sa hlásili u detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do veku 22 rokov) liečených blokátormi TNF (začatie liečby vo veku \leq 18 rokov) vrátane infliximabu po uvedení lieku na trh. Malignity, niektoré fatálne, sa hlásili u detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do veku

22 rokov) liečených blokátormi TNF (začatie liečby vo veku ≤ 18 rokov) vrátane infliximabu po uvedení lieku na trh. Približne polovica prípadov boli lymfómy. Ostatné prípady predstavovali množstvo rôznych malignít a zahŕňali zriedkavé malignity zvyčajne spojené s imunosupresiou. Riziko rozvoja malignít u pacientov liečených blokátormi TNF nemožno vylúčiť.

Po uvedení na trh sa hlásili prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu (hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL) u pacientov liečených blokátormi TNF vrátane infliximabu. Tento zriedkavý typ T-bunkového lymfómu má veľmi agresívny priebeh a je zvyčajne smrteľný. Takmer všetci pacienti sa liečili AZA alebo 6-MP súbežne s blokátorom TNF alebo bezprostredne pred ním. Prevažná väčšina prípadov infliximabu sa vyskytla u pacientov s Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou a väčšina bola hlásená u dospelých alebo mladých dospelých mužov. Potenciálne riziko kombinácie AZA alebo 6-MP a infliximabu sa má starostlivo zvážiť. Riziko vzniku hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených infliximabom nemožno vylúčiť (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených blokátormi TNF vrátane infliximabu sa hlásil výskyt melanómu a karcinómu z Merkelových buniek (pozri časť 4.8). Odporúča sa vykonávať pravidelné vyšetrenie kože, najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik rakoviny kože.

V retrospektívnej populačnej kohortnej štúdii s údajmi zo Švédskych národných zdravotných registrov sa zistila zvýšená incidencia rakoviny krčka maternice u žien s reumatoidnou artritídou liečených infliximabom v porovnaní s pacientkami, ktoré sa predtým neliečili biologickými liekmi, alebo s bežnou populáciou vrátane tých vo veku nad 60 rokov. U žien liečených infliximabom vrátane tých vo veku nad 60 rokov sa má pokračovať v pravidelných vyšetreniach.

Všetci pacienti s ulceróznou kolitídou a so zvýšeným rizikom dysplázie alebo karcinómu hrubého čreva (napríklad pacienti s dlhoročnou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou) alebo s dyspláziou alebo karcinómom hrubého čreva v anamnéze musia byť v pravidelných intervaloch vyšetrení, či u nich nie je prítomná dysplázia a to pred začatím liečby a v priebehu choroby. Toto vyšetrenie má zahŕňať kolonoskopiu a biopsie v súlade s miestnymi odporúčaniami. Súčasné údaje nenaznačujú, že liečba infliximabom ovplyvňuje riziko vývoja dysplázie alebo karcinómu hrubého čreva (pozri časť 4.8).

Pretože možnosť zvýšeného rizika vývoja rakoviny u pacientov s novo diagnostikovanou dyspláziou liečených infliximabom nebola preukázaná, lekár má starostlivo zhodnotiť riziko a prínosy pokračovania v liečbe pre individuálneho pacienta.

Zlyhávanie srdca

Infliximab sa má použiť s opatrnosťou u pacientov s miernym zlyhávaním srdca (NYHA trieda I/II). Pacienti, u ktorých sa rozvinú nové alebo zhoršené príznaky zlyhávania srdca, majú byť dôkladne sledovaní a podávanie infliximabu nesmie pokračovať (pozri časti 4.3 a 4.8).

Hematologické reakcie

U pacientov, ktorí dostávali blokátory TNF, vrátane infliximabu, sa hlásili pancytopenia, leukopénia, neutropénia a trombocytopenia. Všetci pacienti majú byť upozornení na potrebu okamžite vyhľadať lekársku pomoc, ak sa u nich rozvinú prejavy a príznaky naznačujúce dyskrázie krvi (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). Ukončenie liečby infliximabom sa má zvážiť u pacientov s potvrdenými signifikantnými hematologickými abnormalitami.

Iné

Skúsenosti ohľadom bezpečnosti liečby infliximabom u pacientov, ktorí podstúpili chirurgické zákroky vrátane artroplastiky, sú obmedzené. Ak sa plánuje chirurgický zákrok, má sa zvážiť dlhý polčas infliximabu. Pacient, ktorý počas liečby infliximabom potrebuje chirurgický zákrok, má byť pozorne sledovaný kvôli infekciám a majú sa vykonať náležité opatrenia.

Neodpovedanie na liečbu pri Crohnovej chorobe môže poukazovať na prítomnosť fixných fibrotických striktúr, ktoré si môžu vyžadovať chirurgickú liečbu. Neexistuje dôkaz, ktorý by naznačoval, že infliximab zhoršuje alebo nespôsobuje fibrotické striktúry.

Osobitné skupiny populácie

Staršie osoby

U pacientov vo veku 65 rokov a starších liečených infliximabom bol vyšší výskyt závažných infekcií ako u pacientov mladších ako 65 rokov. Niektoré z nich mali fatálny koniec. Pri liečbe starších pacientov je potrebná mimoriadna pozornosť v súvislosti s rizikom infekcie (pozri časť 4.8).

Obsah sodíka a sorbitolu

Remsima obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka a 45 mg sorbitolu na 1 ml (v každej 120 mg dávke).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Ukazuje sa, že u pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou a Crohnovou chorobou súbežné užívanie metotrexátu a iných imunomodulátorov redukuje tvorbu protilátok proti infliximabu a zvyšuje jeho plazmatické koncentrácie. Výsledky sú však neisté z dôvodu obmedzení metód používaných na analýzu infliximabu a protilátok proti nemu v sére.

Nezdá sa, že by kortikosteroidy ovplyvňovali farmakokinetiku infliximabu v klinicky významnej miere.

Kombinácia infliximabu s inými biologickými liečivami používanými na liečbu rovnakých ochorení ako infliximab, vrátane anakinry a abataceptu, sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Odporúča sa, aby sa živé vakcíny nepodávali súbežne s infliximabom. Tiež sa odporúča nepodávať živé vakcíny dojčatám vystaveným infliximabu *in utero* počas 12 mesiacov po narodení. Ak sú hladiny infliximabu v sére dojčaťa nedetegovateľné alebo bolo podávanie infliximabu obmedzené na prvý trimester gravidity, podanie živej vakcíny je možné zvážiť v skoršom čase, pokiaľ existuje jasný klinický prínos pre jednotlivé dojča (pozri časť 4.4).

Podanie živej vakcíny dojčenému dieťaťu počas toho, ako matka dostáva infliximab, sa neodporúča, pokiaľ nie sú hladiny infliximabu v sére dojčaťa nedetegovateľné (pozri časti 4.4 a 4.6).

Odporúča sa, aby sa infekčné látky na terapeutické účely nepodávali súbežne s infliximabom (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú počas používania infliximabu zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby zabránili počatiu a majú pokračovať v jej používaní najmenej 6 mesiacov po poslednom podaní infliximabu.

Gravidita

Mierny počet prospektívne zachytených gravidít vystavených infliximabu so známymi výsledkami končiacich pôrodom živého plodu, vrátane približne 1 100 gravidít vystavených v priebehu prvého trimestra, nenaznačuje zvýšenie miery malformácií u novorodencov.

Na základe observačnej štúdie zo Severnej Európy sa u žien vystavených počas gravidity infliximabu (s imunomodulátormi/kortikosteroidmi alebo bez nich, 270 gravidít) pozorovalo zvýšené riziko (OR, 95% IS; p-hodnota) cisárskeho rezu (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), predčasného pôrodu (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024), menšieho dieťaťa na svoj gestačný vek (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007) a nízkej pôrodnej hmotnosti (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002) v porovnaní so ženami vystavenými len imunomodulátorom a/alebo kortikosteroidom (6 460 gravidít). Možný príspevok expozície infliximabu a/alebo závažnosti základného ochorenia k týmto výsledkom ostáva nejasný.

Pretože infliximab inhibuje TNF α , ak sa podáva počas gravidity, mohol by ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. V štúdií skúmajúcej vývojovú toxicitu na myšiach s použitím analógnej protilátky, ktorá selektívne inhibuje funkčnú aktivitu myšieho TNF α , nič nepoukazovalo na toxicitu pre matku, embryotoxicitu alebo teratogenitu (pozri časť 5.3).

Dostupná klinická skúsenosť je obmedzená. Infliximab sa má počas gravidity používať len ak je to opodstatnené.

Infliximab prechádza placentou a bol zistený v sére dojčiat až 6 mesiacov po narodení. Po vystavení infliximabu *in utero* môže byť u týchto dojčiat zvýšené riziko infekcie vrátane závažnej diseminovanej infekcie, ktorá môže byť fatálna. Podanie živých vakcín (napr. BCG vakcíny) dojčiatom vystaveným infliximabu *in utero*, sa neodporúča počas 12 mesiacov po narodení (pozri časti 4.4 a 4.5). Ak sú hladiny infliximabu v sére dojčaťa nedetegovateľné alebo bolo podávanie infliximabu obmedzené na prvý trimester gravidity, podanie živej vakcíny je možné zvážiť v skoršom čase, pokiaľ existuje jasný klinický prínos pre jednotlivé dojča. Hlásili sa tiež prípady agranulocytózy (pozri časť 4.8).

Dojčenie

Obmedzené množstvo údajov z publikovanej literatúry naznačuje, že v ľudskom mlieku boli detegované nízke hladiny infliximabu v koncentráciách až do 5 % hladiny v sére matky. Infliximab bol detegovaný v sére dojčiat aj po vystavení infliximabu cez materské mlieko. Zatiaľ čo sa očakáva, že systémová expozícia dojčeného dieťaťa bude nízka z dôvodu rozsiahlej degradácie infliximabu v gastrointestinálnom trakte, podanie živých vakcín dojčenému dieťaťu počas toho, ako matka dostáva infliximab, sa neodporúča, pokiaľ nie sú hladiny infliximabu v sére dojčaťa nedetegovateľné. Použitie infliximabu sa môže zvážiť počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostatočné predklinické údaje na vytvorenie záverov o účinkoch infliximabu na fertilitu a celkovú reprodukčnú schopnosť (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Remsima môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní infliximabu sa môže objaviť závrat (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšou nežiaducou liekovou reakciou (adverse drug reaction, ADR) hlásenou v klinických skúškach s infliximabom bola infekcia horných dýchacích ciest vyskytujúca sa u 25,3 % pacientov liečených infliximabom v porovnaní so 16,5 % pacientov v kontrolnej skupine. Najzávažnejšie ADR spojené s používaním blokátorov TNF, ktoré boli hlásené pri infliximabe, zahŕňajú reaktiváciu HBV, kongestívne srdcové zlyhávanie (congestive heart failure, CHF), závažné infekcie (vrátane sepsy, oportúnnych infekcií a TBC), sérovú chorobu (oneskorené reakcie z precitlivenosti), hematologické reakcie, systémový lupus erythematosus/ lupusu podobný syndróm, demyelinizačné ochorenia, hepatobiliárne udalosti, lymfóm, HSTCL, leukémiu, karcinóm z Merkelových buniek, melanóm,

sarkoidózu/reakciu podobnú sarkoidu, intestinálny alebo perianálny absces (pri Crohnovej chorobe) a závažné reakcie na infúziu (pozri časť 4.4).

Bezpečnostný profil subkutánnej liekovej formy Remsimy v prípade aktívnej reumatoidnej artritídy (hodnotenej u 168 a 175 pacientov v skupine so subkutánne podávaným infliximabom a skupine s intravenózne podávaným infliximabom), v prípade aktívnej Crohnovej choroby (hodnotenej u 59 pacientov v skupine so subkutánne podávaným infliximabom a u 38 pacientov v skupine s intravenózne podávaným infliximabom) a v prípade aktívnej ulceróznej kolitídy (hodnotenej u 38 pacientov v skupine so subkutánne podávaným infliximabom a u 40 pacientov v skupine s intravenózne podávaným infliximabom) bol celkovo podobný bezpečnostnému profilu intravenózne liekovej formy.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 1 uvádza ADR podľa skúseností z klinických štúdií ako aj nežiaduce reakcie, niektoré s fatálnymi následkami, hlásenými po uvedení na trh. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie vymenované pod hlavičkami frekvencií výskytu s použitím nasledovných kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1

Nežiaduce účinky v klinických štúdiách a po uvedení intravenózne podávaného infliximabu na trh

<i>Infekcie a nákazy</i>	
Veľmi časté:	vírusová infekcia (napr. chrípka, herpesová infekcia).
Časté:	bakteriálne infekcie (napr. sepsa, celulitída, absces).
Menej časté:	tuberkulóza, mykotické infekcie (napr. kandidóza, onychomykóza).
Zriedkavé:	meningitída, oportúnne infekcie (ako sú invazívne mykotické infekcie [pneumocystóza, histoplazmóza, aspergilóza, kokcidioidomykóza, kryptokokóza, blastomykóza], bakteriálne infekcie [atypické mykobakteriálne, listerióza, salmonelóza] a vírusové infekcie [cytomegalovírus]), parazitické infekcie, reaktivácia hepatitídy B
Neznáme:	prielomová infekcia spôsobená vakcínou (po vystavení infliximabu <i>in utero</i>)*.
<i>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</i>	
Zriedkavé:	lymfóm, non-Hodgkinov lymfóm, Hodgkinova choroba, leukémia, melanóm, rakovina krčka maternice.
Neznáme:	hepatosplenický T-bunkový lymfóm (predovšetkým u dospievajúcich a mladých dospelých mužov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou), karcinóm z Merkelových buniek, Kaposiho sarkóm.
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
Časté:	neutropénia, leukopénia, anémia, lymfadenopatia.
Menej časté:	trombocytopénia, lymfopénia, lymfocytóza (vrátane dojčiat vystavených infliximabu <i>in utero</i>).
Zriedkavé:	agranulocytóza (vrátane agranulocytózy u dojčiat vystavených infliximabu <i>in utero</i>), trombotická trombocytopenická purpura, pancytopénia, hemolytická anémia, idiopatická trombocytopenická purpura.
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
Časté:	symptóm respiračnej alergie.
Menej časté:	anafylaktická reakcia, lupusu podobný syndróm, sérová choroba alebo sérovej chorobe podobná reakcia.
Zriedkavé:	anafylaktický šok, vaskulitída, reakcia podobná sarkoidu.

<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
Menej časté:	dyslipidémia.
<i>Psychické poruchy</i>	
Časté:	depresia, nespavosť.
Menej časté:	amnézia, agitácia, zmätenosť, somnolencia, nervozita.
Zriedkavé:	apatia.
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Veľmi časté:	bolesť hlavy.
Časté:	vertigo, závrat, hypestézia, parestézia.
Menej časté:	záchvat kŕčov, neuropatia.
Zriedkavé:	transverzná myelitída, demyelinizačné ochorenia centrálného nervového systému (ochorenie podobné roztrúsenej skleróze a neuritída optického nervu), periférálne demyelinizačné poruchy (ako sú Guillainov-Barrého syndróm, chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia a multifokálna motorická neuropatia).
Neznáme:	cerebrovaskulárne príhody v úzkej časovej spojitosti s infúziou
<i>Poruchy oka</i>	
Časté:	konjunktivitída.
Menej časté:	keratitída, periorbitálny edém, hordeolum.
Zriedkavé:	endoftalmitída.
Neznáme:	prechodná strata videnia vyskytujúca sa počas infúzie alebo do 2 hodín po nej.
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	
Časté:	tachykardia, palpitácie.
Menej časté:	zlyhávanie srdca (nový nástup alebo zhoršenie), arytmia, synkopa, bradykardia.
Zriedkavé:	cyanóza, perikardiálny výpotok.
Neznáme:	ischémia myokardu/infarkt myokardu.
<i>Poruchy ciev</i>	
Časté:	hypotenzia, hypertenzia, ekchymóza, návaly horúčavy, sčervenanie.
Menej časté:	periférna ischémia, tromboflebitída, hematóm.
Zriedkavé:	zlyhanie cirkulácie, petéchia, vazospazmus.
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
Veľmi časté:	infekcia horných dýchacích ciest, sinusitída.
Časté:	infekcia dolných dýchacích ciest (napr. bronchitída, pneumónia), dýchavičnosť, epistaxa.
Menej časté:	edém pľúc, bronchospazmus, pleuritída, pleurálny výpotok.
Zriedkavé:	intersticiálne ochorenie pľúc (vrátane náhleho progresívneho ochorenia, fibrózy pľúc a pneumonitídy).
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Veľmi časté:	bolesť brucha, nauzea.
Časté:	gastrointestinálne krvácanie, hnačka, dyspepsia, gastroezofagálny reflux, zápcha.
Menej časté:	intestinálna perforácia, intestinálna stenóza, divertikulitída, pankreatitída, cheilitída.
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
Časté:	abnormálna funkcia pečene, zvýšené transaminázy.
Menej časté:	hepatitída, hepatocelulárne poškodenie, cholecystitída.
Zriedkavé:	autoimunitná hepatitída, žltáčka.

Neznáme:	zlyhanie pečene.
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
Časté:	nová alebo zhoršená psoriáza vrátane pustulárnej psoriázy (najmä palmárna/plantárna), žihľavka, vyrážka, svrbenie, hyperhidróza, suchá koža, mykotická dermatitída, ekzém, alopecia.
Menej časté:	bulózna erupcia, seborea, rozacea, kožný papilóm, hyperkeratóza, abnormálna pigmentácia kože.
Zriedkavé:	toxická epidermálna nekrolýza, Steven-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, furunkulóza, lineárna IgA bulózna dermatóza (linear IgA bullous dermatosis, LABD), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), lichenoidné reakcie.
Neznáme:	zhoršenie príznakov dermatomyozitídy.
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
Časté:	artralgia, myalgia, bolesť chrbta.
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
Časté:	infekcia močových ciest.
Menej časté:	pyelonefritída.
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
Menej časté:	vaginitída.
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
Veľmi časté:	reakcia súvisiaca s infúziou, bolesť.
Časté:	bolesť na hrudníku, únava, horúčka, reakcia v mieste injekcie, triaška, edém.
Menej časté:	zhoršené hojenie rán.
Zriedkavé:	granulomatózna lézia.
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	
Menej časté:	pozitívne autoprotilátky.
Zriedkavé:	abnormálny faktor komplementu.

* vrátane bovinnej tuberkulózy (diseminovaná BCG infekcia), pozri časť 4.4.

Popis vybraných nežiaducich liekových reakcií

Systémová reakcia na injekciu a lokalizovaná reakcia v mieste podania injekcie u dospelých pacientov, ktorým sa podáva subkutánna lieková forma Remsimy

Bezpečnostný profil subkutánnej liekovej formy Remsimy v kombinácii s metotrexátom sa hodnotil v skúšaní fázy I/III s paralelnými skupinami u pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou. Bezpečná populácia pozostávala zo 168 pacientov v skupine so subkutánne podávanou Remsimou a 175 pacientov v skupine s intravenózne podávanou Remsimou. Pre údaje o skúšaní pozri časť 5.1.

Miera výskytu systémových reakcií na injekciu (napr. vyrážky, svrbenie, návaly tepla a opuchy) boli u 1,2 pacientov na 100 pacientorokov v skupine so subkutánne podávanou Remsimou (od 6. týždňa) a 2,1 pacientov na 100 pacientorokov v skupine s intravenózne podávanou Remsimou, ktorí prešli na subkutánne podávanie Remsimy (od 30. týždňa). Všetky systémové reakcie na injekciu boli mierne až stredne závažné.

Miera výskytu lokalizovaných reakcií v mieste podania injekcie (napr. erytém v mieste podania injekcie, bolesť, svrbenie a opuch) boli u 17,6 pacientov na 100 pacientorokov v skupine so subkutánne podávanou Remsimou (od 6. týždňa) a 21,4 pacientov na 100 pacientorokov v skupine

pacientov, ktorí prešli na subkutánne podávanie Remsimy (od 30. týždňa). Väčšina z týchto reakcií bola mierna až stredne ťažká a spontánne ustúpila bez akejkoľvek liečby do jedného dňa.

V klinickej štúdií v I. fáze vykonávanej u pacientov s aktívnou Crohnovou chorobou a aktívnou ulceróznou kolitídou populácia na hodnotenie bezpečnosti pozostávala z 97 pacientov v skupine so subkutánne podávanou Remsimou (59 pacientov s aktívnou Crohnovou chorobou a 38 pacientov s aktívnou ulceróznou kolitídou) a zo 78 pacientov v skupine s intravenózne podávanou Remsimou (38 pacientov s aktívnou Crohnovou chorobou a 40 pacientov s aktívnou ulceróznou kolitídou) z 1. a 2. časti klinickej štúdie. Podrobnosti o klinickej štúdií, pozri časť 5.1.

Miera výskytu systémových reakcií na injekciu (napr. nevoľnosť a závrat) bola 2,3 pacientov na 100 pacientorokov v skupine so subkutánne podávanou Remsimou (od 6. týždňa) a neboli hlásené žiadne systémové reakcie na injekciu v skupine s intravenózne podávanou Remsimou, ktorí prešli na subkutánne podávanie Remsimy (od 30. týždňa).

Miera výskytu lokalizovaných reakcií v mieste podania injekcie (napr. erytém, bolesť, pruritus, podliatiny v mieste podania injekcie) bola 23,3 pacientov na 100 pacientorokov v skupine so subkutánne podávanou Remsimou (od 6. týždňa) a 7,5 pacientov na 100 pacientorokov v skupine s intravenózne podávanou Remsimou, ktorí prešli na subkutánne podávanie Remsimy (od 30. týždňa). Všetky tieto reakcie boli mierne až stredne závažné a väčšinou spontánne ustúpili bez akejkoľvek liečby do niekoľkých dní.

S intravenóznym podaním infliximabu sa spájali, podľa skúseností po uvedení lieku na trh, prípady reakcií podobných anafylaktickým, vrátane laryngeálneho/faryngeálneho edému a závažného bronchospazmu, a záchvat kŕčov (pozri časť 4.4). Hlásili sa prípady prechodnej straty videnia vyskytujúce sa počas infúzie infliximabu alebo do 2 hodín po nej. Hlásili sa prípady (niektoré fatálne) ischémie/infarktu myokardu a arytmie, niektoré v úzkej časovej spojitosti s infúziou infliximabu; tiež sa hlásili cerebrovaskulárne príhody v úzkej časovej spojitosti s infúziou infliximabu.

Oneskorená precitlivosť

V klinických skúšaní boli oneskorené reakcie z precitlivosti menej časté a vyskytovali sa po obdobiach bez infliximabu kratších ako 1 rok. V štúdiách s psoriázou s intravenóznym podávaním infliximabu sa reakcie oneskorenej precitlivosti objavovali včasne v priebehu liečby. Prejavy a príznaky zahŕňali myalgiu a/alebo artralgiu s horúčkou a/alebo vyrážkou, pričom u niektorých pacientov sa vyskytlo svrbenie, opuch tváre, ruky alebo pery, dysfágia, urtikária, bolesť hrdla a bolesť hlavy.

Údaje o výskyte oneskorených reakcií z precitlivosti po obdobiach bez infliximabu dlhších ako 1 rok sú nedostatočné, ale obmedzené údaje z klinických štúdií naznačujú zvýšené riziko oneskorenej precitlivosti s predlžujúcim sa obdobím bez infliximabu (pozri časť 4.4).

V 1-ročnej klinickej štúdií s opakovanými infúziami i.v. infliximabu u pacientov s Crohnovou chorobou (štúdia ACCENT I) bola incidencia reakcií podobných sérovej chorobe 2,4 %.

Imunogenita

Intravenózna lieková forma

Pacienti, u ktorých sa vytvorili protilátky proti infliximabu, mali vyššiu pravdepodobnosť (približne 2- až 3-násobnú), že sa u nich objavia reakcie súvisiace s infúziou. Zdá sa, že súbežné použitie imunosupresívnych látok redukuje frekvenciu reakcií súvisiacich s infúziou.

V klinických štúdiách, v ktorých sa podávali jednorazové a viacnásobné dávky infliximabu v rozsahu od 1 do 20 mg/kg, sa protilátky proti infliximabu detegovali u 14 % pacientov s akoukoľvek imunosupresívnu liečbou a u 24 % pacientov bez imunosupresívnej liečby. U pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí dostávali odporúčanú opakovanú liečbu dávkovacími režimami s metotrexátom, si 8 % pacientov vytvorilo protilátky proti infliximabu. U pacientov s psoriatickou

artritídou, ktorí dostávali 5 mg/kg infliximabu s a bez metotrexátu, sa protilátky objavili celkovo u 15 % pacientov (protilátky sa objavili u 4 % pacientov užívajúcich metotrexát a u 26 % pacientov bez metotrexátu na začiatku liečby). U pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dostávali udržiavaciu liečbu, sa protilátky proti infliximabu vyskytli celkovo u 3,3 % pacientov dostávajúcich imunosupresíva a u 13,3 % pacientov, ktorí nedostávali imunosupresíva. Výskyt protilátok bol 2- až 3-násobne vyšší u pacientov liečených epizodicky. Kvôli metodologickým obmedzeniam, negatívny test nevyklučuje prítomnosť protilátok proti infliximabu. U niektorých pacientov, u ktorých sa vyvinuli vysoké titry protilátok proti infliximabu, boli viditeľné znaky zníženej účinnosti. Približne 28 % pacientov s psoriázou, liečených infliximabom v udržiavacom režime a nedostávajúcich súbežne imunomodulátory, si vytvorilo protilátky proti infliximabu (pozri časť 4.4: „Systémová reakcia na injekciu/lokalizovaná reakcia v mieste podania injekcie/precitlivenosť“).

Keďže analýzy imunogenity sa vykonávajú špecificky, porovnanie výskytu protilátok proti infliximabu uvedeného v tejto časti s výskytom protilátok v iných klinických štúdiách môže byť zavádzajúce.

Subkutánná lieková forma

U pacientov s reumatoidnou artritídou užívajúcich udržiavaciu liečbu výskyt protilátok proti infliximabu po subkutánne podanom infliximabe nebol preukázaný ako vyšší než v prípade intravenózne podaného infliximabu a protilátky proti infliximabu nemali významný vplyv na účinnosť (stanovené skóre aktivity choroby na 28 kĺboch [DAS28], kritériá American College of Rheumatology 20 [ACR20]) a bezpečnostný profil.

U pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou užívajúcich udržiavaciu liečbu výskyt protilátok proti infliximabu nebol vyšší u pacientov, ktorí užívali subkutánnu infliximab, v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali intravenóznou infliximab, a protilátky proti infliximabu nemali žiaden významný vplyv na účinnosť (stanovené klinickou odpoveďou a klinickou remisiou podľa skóre CDAI u pacientov s Crohnovou chorobou alebo podľa čiastkového skóre Mayo u pacientov s ulceróznou kolitídou) ani na profil bezpečnosti.

Infekcie

U pacientov liečených infliximabom sa pozorovali tuberkulóza, bakteriálne infekcie, vrátane sepsy a pneumónie, invazívne mykotické, vírusové a iné oportúnne infekcie. Niektoré z týchto infekcií boli fatálne; najčastejšie hlásené oportúnne infekcie s mierou mortality > 5 % zahŕňali pneumocystózu, kandidózu, listeriózu a aspergilózu (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách sa na infekciu liečilo 36 % pacientov liečených infliximabom v porovnaní s 25 % pacientov liečenými placebom.

V klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou bola incidencia závažných infekcií vrátane pneumónie vyššia u pacientov liečených infliximabom plus metotrexátom v porovnaní s metotrexátom samotným, a to zvlášť v dávkach 6 mg/kg alebo vyšších (pozri časť 4.4).

Najčastejšou závažnou nežiaducou reakciou v spontánných hláseniach po uvedení lieku na trh sú infekcie. Niektoré z týchto prípadov mali fatálne následky. Takmer 50 % hlásených úmrtí bolo v súvislosti s infekciou. Hlásili sa boli prípady tuberkulózy, niekedy fatálne, vrátane miliárnej tuberkulózy a tuberkulózy s extrapulmonálnou lokalizáciou (pozri časť 4.4).

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V klinických štúdiách s infliximabom, v ktorých bolo liečených 5 780 pacientov, čo predstavovalo 5 494 patientskych rokov, sa zistilo 5 prípadov lymfómov a 26 nelymfómových malignít, v porovnaní so žiadnymi lymfómami a 1 nelymfómovou malignitou u 1 600 pacientov liečených placebom, reprezentujúcich 941 patientskych rokov.

Počas dlhodobého následného sledovania v rámci klinických štúdií s infliximabom až počas 5 rokov, čo predstavovalo 6 234 patientskych rokov (3 210 pacientov), sa hlásilo 5 prípadov lymfómov a 38 prípadov nelymfómových malignít.

Po uvedení na trh sa hlásili prípady malignít vrátane lymfómov (pozri časť 4.4).

V prieskumnej klinickej štúdií zahrňajúcej pacientov so stredne závažnou až závažnou CHOCHP, ktorí boli buď v čase štúdie fajčiarmi, alebo fajčili v minulosti, bolo 157 dospelých pacientov liečených infliximabom v dávkach podobných, ako sa používajú pri reumatoidnej artritíde a Crohrovej chorobe. U deviatich z týchto pacientov sa objavili malignity, vrátane jedného lymfómu. Medián trvania sledovania bol 0,8 roka (incidencia 5,7 % [95 % IS 2,65 % - 10,6 %]). V kontrolnej skupine 77 pacientov sa hlásila jedna malignita (medián trvania sledovania 0,8 roka; incidencia 1,3 % [95 % IS 0,03 % - 7,0 %]). Väčšina malignít sa vytvorila v pľúcach alebo na hlave a krku.

V retrospektívnej populačnej kohortnej štúdií sa zistila zvýšená incidencia rakoviny krčka maternice u žien s reumatoidnou artritídou liečených infliximabom v porovnaní s pacientkami, ktoré sa predtým neliečili biologickými liekmi, alebo s bežnou populáciou vrátane tých vo veku nad 60 rokov (pozri časť 4.4).

Navyše po uvedení na trh sa hlásili prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených infliximabom, z ktorých sa prevažná väčšina prípadov vyskytuje pri Crohrovej chorobe a ulceróznej kolitíde a väčšina z pacientov boli dospievajúci alebo mladí dospelí muži (pozri časť 4.4).

Zlyhávanie srdca

V štúdií II. fázy zameranej na vyhodnotenie účinku infliximabu pri CHF sa pozorovala vyššia incidencia mortality spôsobenej zhoršením zlyhávania srdca u pacientov liečených infliximabom, zvlášť u tých, ktorí boli liečení vyššou dávkou, 10 mg/kg (t. j. dvojnásobkom maximálnej schválenej dávky). V tejto štúdií bolo 150 pacientov s CHF triedy NYHA III - IV (ejekčná frakcia ľavej komory $\leq 35\%$) liečených 3 infúziami infliximabu v dávke 5 mg/kg, 10 mg/kg alebo placebom počas 6 týždňov. V 38. týždni zomrelo 9 zo 101 pacientov liečených infliximabom (2 pri dávke 5 mg/kg a 7 pri dávke 10 mg/kg) oproti jednému úmrtiu medzi 49 pacientmi liečenými placebom.

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov používajúcich infliximab zaznamenali hlásenia zhoršenia srdcového zlyhávania, s identifikovateľnými precipitačnými faktormi a bez nich. Po uvedení lieku na trh sa tiež hlásilo novo vzniknuté zlyhávanie srdca, vrátane zlyhávania srdca u pacientov bez známeho už existujúceho kardiovaskulárneho ochorenia. Niektorí pacienti mali menej ako 50 rokov.

Hepatobiliárne udalosti

V klinických štúdiách sa pozorovali mierne až stredné zvýšenia ALT a AST u pacientov, ktorí dostávali infliximab, bez progresie do závažného poškodenia pečene. Pozorovali sa zvýšené hladiny ALT ≥ 5 x horná hranica normálu (HHN) (pozri tabuľku 2). Zvýšenia aminotransferáz sa pozorovali (ALT častejšie ako AST) častejšie u pacientov, ktorí dostávali infliximab, ako v kontrolnej skupine, keď sa infliximab podával v monoterapii, ako aj keď sa použil v kombinácii s inými imunosupresívnymi látkami. Väčšina abnormalít aminotransferáz bola prechodná, ale u malého počtu pacientov trvalo zvýšenie dlhšie. Vo všeobecnosti boli pacienti, u ktorých sa objavili zvýšenia ALT a AST, asymptomatickí a tieto abnormality sa zmiernili alebo vymizli tak pri pokračovaní alebo po prerušení podávania infliximabu, ako aj po modifikácii súbežnej liečby. Počas sledovania po uvedení na trh sa u pacientov dostávajúcich infliximab hlásili prípady žltacky a hepatitídy, niektoré s črtami autoimunitnej hepatitídy (pozri časť 4.4).

Tabuľka 2
Podiel pacientov v klinických štúdiách so zvýšenou aktivitou ALT s použitím intravenózne podávaného infliximabu

Indikácia	Počet pacientov ³		Medián trvania sledovania (týždne) ⁴		≥ 3 x HHN		≥ 5 x HHN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
Reumatoidná artritída ¹	375	1 087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Crohnova choroba ²	324	1034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Ulcerózna kolitída	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Ankylozujúca spondylitída	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Psoriatická artritída	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Plaková psoriáza	281	1175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

- 1 Pacienti liečení placebom dostávali metotrexát, zatiaľ čo pacienti liečení infliximabom dostávali oba lieky, infliximab aj metotrexát.
- 2 Pacienti liečení placebom v 2 štúdiách Crohnovej choroby fázy III, ACCENT I a ACCENT II, dostali na začiatku štúdie úvodnú dávku 5 mg/kg infliximabu a počas udržiavacej fázy boli nastavení na placebo. Pacienti randomizovaní na udržiavaciu liečbu placebom s následným prechodom na infliximab sú v rámci analýzy ALT zaradení do skupiny liečenej infliximabom. V štúdií Crohnovej choroby fázy IIIb, SONIC, dostali pacienti liečení placebom AZA 2,5 mg/kg/deň ako aktívnu kontrolu navyše k placebovým infúziám infliximabu.
- 3 Počet pacientov, u ktorých sa hodnotili hladiny ALT.
- 4 Medián trvania sledovania liečených pacientov.

Antinukleárne protilátky (antinuclear antibodies = ANA)/Protilátky proti dvojvláknovej DNA (anti-double-stranded DNA = dsDNA)

V klinických štúdiách sa približne u polovice pacientov liečených infliximabom, ktorí mali pred začatím liečby negatívne ANA, vyvinula pozitívna ANA počas štúdie, v porovnaní s približne päťtinou pacientov liečených placebom. Protilátky anti-dsDNA sa novo detegovali u približne 17 % pacientov liečených infliximabom v porovnaní s 0 % pacientov liečených placebom. Pri poslednom hodnotení 57 % pacientov liečených infliximabom zostalo anti-dsDNA pozitívnych. Hlásenia lupusu a lupusu podobných syndrómov však zostávajú menej časté (pozri časť 4.4).

Ďalšie osobitné skupiny populácie

Staršie osoby

V klinických štúdiách reumatoidnej artritídy bol výskyt závažných infekcií u pacientov liečených infliximabom a metotrexátom vyšší u pacientov vo veku 65 rokov a starších (11,3 %) ako u pacientov vo veku menej ako 65 rokov (4,6 %). U pacientov liečených samotným metotrexátom bol výskyt závažných infekcií 5,2 % u pacientov vo veku 65 rokov a starších v porovnaní s 2,7 % u pacientov mladších ako 65 rokov (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Jednorazové intravenózne dávky až do 20 mg/kg sa podávali bez toxických účinkov a opakované dávky subkutánnej liekovej formy Remsima až do 240 mg sa podávali bez toxických účinkov. Neexistuje žiadna špecifická liečba predávkovania Remsimou. V prípade predávkovania je potrebné pacienta liečiť symptomaticky a podľa potreby vykonať podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory tumor nekrotizujúceho alfa faktora (TNF α), ATC kód: L04AB02.

Remsima je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

Infliximab je chimérická ľudsko-myšia monoklonálna protilátka, ktorá sa s vysokou afinitou viaže rovnako na rozpustnú, ako aj na transmembránovú formu TNF α . neviaže sa však na lymfotóxin α (TNF β).

Farmakodynamické účinky

Infliximab inhibuje funkčnú aktivitu TNF α v mnohých typoch *in vitro* biologických testov. Infliximab zabránil ochoreniu u transgénnych myší, u ktorých sa rozvíja polyartritída ako výsledok konštitučnej expresie ľudského TNF α , a ak sa im podal po vzniku ochorenia, umožnil hojenie erodovaných kĺbov. *In vivo* infliximab rýchlo tvorí stabilné komplexy s ľudským TNF α , čo je proces paralelný so stratou biologickej aktivity TNF α .

V kĺboch pacientov s reumatoidnou artritídou sa našli zvýšené koncentrácie TNF α , ktoré korelovali so zvýšenou aktivitou ochorenia. Pri reumatoidnej artritíde liečba infliximabom redukovala infiltráciu zápalových buniek do zapálených oblastí kĺbu, ako aj expresiu molekúl sprostredkujúcich bunkovú adhéziu, chemoatrakciu a degradáciu tkaniva. Po liečbe infliximabom pacienti vykazovali, oproti stavu pred liečbou, znížené hladiny sérového interleukínu 6 (IL-6), C-reaktívneho proteínu (CRP) a zvýšenie hladín hemoglobínu u pacientov s reumatoidnou artritídou so zníženou hladinou hemoglobínu. Navyše lymfocyty periférnej krvi nevykazovali, oproti bunkám od neliečených pacientov, významný pokles ich počtu alebo zníženie proliferatívnych odpovedí na *in vitro* mitogénnu stimuláciu. U pacientov s psoriázou viedla liečba infliximabom k zníženiu epidermálneho zápalu a normalizácii diferenciácie keratinocytov v psoriatických plakoch. V prípade psoriatickej artritídy redukovala krátka liečba infliximabom počet T-buniek a krvných ciev v synovii a psoriatickej koži.

Histologické vyhodnotenie biopsií hrubého čreva, získaných pred liečbou a 4 týždne po podaní infliximabu, ukázali podstatnú redukciu detegovateľného TNF α . Liečba pacientov s Crohnovou chorobou infliximabom bola tiež spojená s podstatným znížením bežne zvýšeného sérového zápalového markera, CRP. U pacientov liečených infliximabom boli celkové počty periférnych bielych krviniek len málo ovplyvnené, i keď zmeny počtov lymfocytov, monocytov a neutrofilov vykazovali posuny smerom k normálnym hodnotám. Mononukleárne bunky periférnej krvi (peripheral blood mononuclear cells = PBMC) pacientov liečených infliximabom vykazovali v porovnaní s neliečenými pacientmi nezmenšenú proliferatívnu odpoveď na podnety a po liečbe infliximabom sa nepozorovali podstatné zmeny v produkcii cytokínov stimulovanými PBMC. Analýza mononukleárných buniek z lamina propria, získaných biopsiou črevnej sliznice, ukázala, že liečba infliximabom zapríčinila redukciu počtu buniek schopných exprimovať TNF α a interferón γ . Ďalšie histologické štúdie priniesli dôkaz, že liečba infliximabom redukuje infiltráciu postihnutých oblastí čreva zápalovými bunkami a prítomnosť zápalových markerov na týchto miestach. U pacientov liečených infliximabom sa v endoskopických štúdiách črevnej sliznice potvrdili prejavy hojenia sliznice.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Reumatoidná artritída u dospelých

Intravenózna lieková forma

Účinnosť intravenózne podávaného infliximabu sa hodnotila v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, pivotných klinických štúdiách: ATTRACT a ASPIRE. V oboch štúdiách bolo povolené súbežné užívanie stálych dávok kyseliny listovej, perorálnych kortikosteroidov (≤ 10 mg/deň) a/alebo nesteroidných protizápalových liekov (non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAID).

Primárnymi koncovými ukazovateľmi boli redukcia prejavov a príznakov, hodnotené kritériami ACR (ACR20 pre ATTRACT, medzné ACR-N pre ASPIRE), prevencia štrukturálneho poškodenia kĺbu a zlepšenie fyzickej funkcie. Redukcia prejavov a príznakov bola definovaná ako najmenej 20 % zlepšenie (ACR20) počtu tak citlivých, ako aj opuchnutých kĺbov, a zlepšenie v 3 z nasledujúcich 5 kritérií: (1) celkové vyhodnotenie hodnotiacim, (2) celkové vyhodnotenie pacientom, (3) miera funkčnosti/zneschopenia, (4) vizuálna analógová stupnica bolesti a (5) rýchlosť sedimentácie erytrocytov alebo C-reaktívny proteín. ACR-N používa rovnaké kritériá ako ACR20, počítané tak, že sa zoberie vždy najnižšie percentuálne zlepšenie počtu opuchnutých kĺbov, počtu citlivých kĺbov a medián zostávajúcich 5 zložiek ACR odpovede. Štrukturálne poškodenie kĺbov (erózie a zúženie kĺbovej štrbiny) na rukách aj na chodidlách, bolo merané zmenou celkového skóre (0 - 440) podľa Sharpa modifikovaného van der Heijdeovou oproti stavu pred liečbou. Na meranie priemernej zmeny skóre fyzických funkcií pacienta v čase oproti stavu pred liečbou sa používal dotazník na posudzovanie zdravia (Health Assessment Questionnaire – HAQ; stupnica 0 - 3).

Štúdia ATTRACT hodnotila odpovede v placebom kontrolovanej štúdii po 30, 54 a 102 týždňoch u 428 pacientov s reumatoidnou artritídou aktívnou napriek liečbe metotrexátom. Približne 50 % pacientov bolo vo funkčnej triede III. Pacienti dostávali placebo, 3 mg/kg alebo 10 mg/kg infliximabu v týždni 0, 2 a 6 a potom každé 4 alebo každých 8 týždňov. Všetci pacienti boli na stálych dávkach metotrexátu (medián 15 mg/týždeň) počas 6 mesiacov pred zaradením do štúdie a zostali na stabilných dávkach počas celej štúdie.

Výsledky z 54. týždňa (ACR20, celkové skóre podľa Sharpa modifikované van der Heijdeovou a HAQ) sú uvedené v tabuľke 3. Vyššie stupne klinickej odpovede (ACR50 a ACR70) sa pozorovali u všetkých skupín s infliximabom v 30. a 54. týždni oproti samotnému metotrexátu.

Redukcia stupňa progresie štrukturálneho poškodenia kĺbov (erózie a zúženie kĺbovej štrbiny) sa pozorovala vo všetkých skupinách s infliximabom po 54 týždňoch (tabuľka 3).

Účinky pozorované v 54. týždni sa udržali počas 102 týždňov. Vzhľadom na počet vyradení z liečby, nie je možné definovať veľkosť rozdielu účinku medzi skupinami s infliximabom a samotným metotrexátom.

Tabuľka 3

Účinky na ACR20, štrukturálne poškodenie kĺbu a fyzickú funkciu v 54. týždni, ATTRACT

	Kontrola ^a	Infliximab ^b				
		3 mg/kg každých 8 týždňov	3 mg/kg každé 4 týždne	10 mg/kg každých 8 týždňov	10 mg/kg každé 4 týždne	Infliximab celkovo ^b
Pacienti s ACR20 odpov eďou/ vyhodnotení pacienti (%) ^c	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Celkové skóre ^d (skóre podľa Sharpa modifikované van der Heijdeovou)						
Zmena oproti stavu pred liečbou (priemer ± SD ^e)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Medián (medzikvartilný rozsah)	4,0 (0,5;9,7)	0,5 (-1,5;3,0)	0,1 (-2,5;3,0)	0,5 (-1,5;2,0)	-0,5 (-3,0;1,5)	0,0 (-1,8;2,0)
Pacienti bez poškodenia/ vyhodnotení pacienti (%) ^c	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
HAQ zmena oproti stavu pred liečbou v čase ^e (vyhodnotené pacientmi)	87	86	85	87	81	339
Priemer ± SD ^e	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

a Kontrola = všetci pacienti mali aktívnu reumatoidnú artritídu napriek stálym dávkam metotrexátu počas 6 mesiacov pred zaradením a zostali na stálych dávkach počas celej štúdie. Povolené bolo súbežné používanie perorálnych kortikosteroidov (≤ 10 mg/deň) a/alebo NSAID a bol suplementovaný folát.

b Všetky podávané dávky infliximabu v kombinácii s metotrexátom a folátom, niektorí s kortikosteroidmi a/alebo NSAID.

c $p < 0,001$; pre každú skupinu s infliximabom oproti kontrole.

d Väčšie hodnoty indikujú väčšie poškodenie kĺbu.

e HAQ - dotazník na posudzovanie zdravia; väčšie hodnoty indikujú menšie zneschopnenie.

Štúdia ASPIRE hodnotila odpovede po 54 týždňoch u 1 004 predtým metotrexátom neliečených pacientov s včasne (trvanie ochorenia ≤ 3 roky, medián 0,6 roka) aktívnu reumatoidnou artritídou (medián počtu opuchnutých kĺbov 19 a citlivých kĺbov 31). Všetci pacienti dostávali metotrexát (optimalizovaný na 20 mg/týždeň v 8. týždni) a buď placebo, 3 mg/kg, alebo 6 mg/kg infliximabu v týždni 0, 2 a 6 a potom každých 8 týždňov. Výsledky z 54. týždňa sú uvedené v tabuľke 4.

Po 54 týždňoch liečby, stanovené podľa podielu pacientov, ktorí dosiahli odpovede ACR20, 50 a 70, viedli obidve dávky infliximabu + metotrexát k štatisticky významnému väčšiemu zlepšeniu prejavov a príznakov, v porovnaní s metotrexátom samotným.

V skúšaní ASPIRE sa u viac ako 90 % pacientov robili aspoň 2 hodnotiteľné RTG vyšetrenia. Po 30 a 54 týždňoch sa v skupinách s infliximabom + metotrexátom pozorovala redukcia stupňa progresie štrukturálneho poškodenia, v porovnaní so samotným metotrexátom.

Tabuľka 4
Účinky na ACR-N, štrukturálne poškodenie kĺbu a fyzickú funkciu v 54. týždni ASPIRE

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinovane
Randomizovaní pacienti	282	359	363	722
Percento ACR zlepšenia				
Priemer ± SD ^a	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Zmena celkového skóre podľa Sharpa modifikované van der Heijdeovou oproti stavu pred liečbou ^b				
Priemer ± SD ^a	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Medián	0,43	0,00	0,00	0,00
Priemerné zlepšenie HAQ oproti stavu pred liečbou v čase od 30. do 54. týždňa ^c				
Priemer ± SD ^d	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a p < 0,001; pre každú skupinu liečenú infliximabom oproti kontrole.

b Väčšie hodnoty ukazujú na väčšie poškodenie kĺbu.

c HAQ = dotazník na posudzovanie zdravia; väčšie hodnoty indikujú menšie zneschopnenie.

d p = 0,030 pre liečebnú skupinu 3 mg/kg a p < 0,001 pre liečebnú skupinu 6 mg/kg oproti placebo + MTX.

Údaje podporujúce titrovanie dávky pri reumatoidnej artritíde pochádzajú zo štúdií ATTRACT, ASPIRE a START. Štúdia START bola randomizovaná, multicentrická, dvojito zaslepená štúdia bezpečnosti s 3 paralelnými skupinami. V jednej zo skupín štúdie (skupina 2, n = 329) bolo u pacientov, u ktorých sa nedosiahla adekvátna odpoveď, povolené titrovať dávku s postupným zvyšovaním o 1,5 mg/kg od 3 mg/kg až do 9 mg/kg. Väčšina (67 %) týchto pacientov titráciu dávky nepotrebovala. Z pacientov, u ktorých bola titrácia dávky potrebná, dosiahlo klinickú odpoveď 80 % pacientov a väčšina (64 %) si vyžadovala iba jedno zvýšenie o 1,5 mg/kg.

Subkutánna lieková forma

Účinnosť subkutánne podávaného infliximabu u pacientov s reumatoidnou artritídou sa hodnotila v randomizovanej pivotnej štúdií fázy I/III s paralelnými skupinami, ktorá pozostáva z dvoch častí: časť 1 na určenie optimálnej dávky subkutánneho infliximabu a časť 2 na preukázanie nevýhodnosti, pokiaľ ide o účinnosť subkutánneho infliximabu v porovnaní s intravenóznou liečbou infliximabom pri dvojito zaslepení.

V časti 2 tejto štúdie bolo medzi 357 pacientov, ktorí boli zaradení do skupiny, aby dostali 2 dávky Remsima 3 mg/kg intravenózne v 0. a 2. týždni, randomizovaných 167 pacientov, aby dostávali 120 mg Remsimy subkutánne v 6. týždni a každé 2 týždne až do 54. týždňa, zatiaľ čo 176 pacientov bolo randomizovaných na intravenózne podávanie Remsimy 3 mg/kg v 6., 14. a 22. týždni a potom v 30. týždni prešli na subkutánne podávanie 120 mg Remsimy jedenkrát každé 2 týždne až do 54. týždňa. Metotrexát sa podával súběžne.

Primárnym ukazovateľom štúdie bol rozdiel v liečbe zmeny oproti základnej hladine DAS28 (CRP) v 22. týždni. Odhad rozdielu v liečbe bol 0,27 so zodpovedajúcim dolným limitom obojstranného 95 % intervalu spoľahlivosti (IS) 0,02 (95 % IS: 0,02, 0,52), ktorý bol vyšší ako vopred určená medza neinferiority -0,6, čo naznačuje, že subkutánna formulácia Remsimy je neinferiorna oproti intravenóznej formulácii Remsimy.

Analýza ďalších ukazovateľov účinnosti ukázala, že profil účinnosti subkutánnej formulácie Remsimy v porovnaní s intravenóznou formuláciou Remsimy u pacientov s RA bol vo všeobecnosti porovnateľný, pokiaľ ide o aktivitu ochorenia meranú pomocou DAS28 (CRP a ESR) a odpovede ACR až do 54. týždňa. Priemerné skóre pre DAS28 (CRP) a DAS28 (ESR) sa postupne znižovalo od stavu pred liečbou v každom časovom bode do 54. týždňa v každom liečenom ramene (pozri tabuľku 5 a tabuľku 6).

Tabuľka 5
Priemerné (SD) skutočné hodnoty DAS28 (CRP a ESR)

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

a Obojstranný 95 % IS pre rozdiel v priemernej zmene oproti stavu pred liečbou pre DAS28 (CRP) v 22. týždni bol výrazne vyšší ako vopred definované rozpätie neinferiority -0,6

b Remsima i. v. bola zmenená na Remsimu s. c. v 30. týždni

Tabuľka 6
Podiel pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď podľa kritérií ACR

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

a Remsima i. v. bola zmenená na Remsimu s. c. v 30. týždni

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa nevykonali žiadne klinické skúšky s Remsimou 120 mg podávanou subkutánne bez intravenózných počiatočných dávok infliximabu. Populačná farmakokinetika a modelovanie a simulácia farmakokinetiky/farmakodynamiky však predpovedali porovnateľnú expozíciu (AUC počas 8 týždňov) a účinnosť (odpovede DAS28 a ACR20) infliximabu u pacientov s reumatoidnou artritídou liečených Remsimou 120 mg podávanou bez intravenózných počiatočných dávok infliximabu v porovnaní s Remsimou 3 mg/kg podávanou intravenózne v týždňoch 0, 2, 6 a následne každých 8 týždňov od 6. týždňa ďalej.

Crohnova choroba u dospelých

Intravenózna lieková forma

Indukčná liečba stredne závažnej až závažnej aktívnej Crohnovej choroby

Účinnosť liečby jednorazovou dávkou intravenózne liekovej formy infliximabu sa hodnotila u 108 pacientov s aktívnou Crohnovou chorobou (Index aktivity Crohnovej choroby (Crohn's Disease Activity Index = CDAI) $\geq 220 \leq 400$) v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej a odpoveď na dávku zisťujúcej klinickej štúdií. Z týchto 108 pacientov bolo 27 liečených odporúčanou dávkou infliximabu 5 mg/kg. Všetci pacienti vykázali neadekvátnu odpoveď na predchádzajúce konvenčné liečby. V štúdií bolo povolené súčasné používanie stálych dávok konvenčných terapií a 92 % pacientov pokračovalo v používaní týchto terapií.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s klinickou odpoveďou, ktorá bola definovaná ako zníženie CDAI o ≥ 70 bodov oproti stavu pred liečbou počas 4-týždňového hodnotenia, a to bez zvýšeného použitia liekov alebo vykonania chirurgického zákroku pre Crohnovu chorobu. Pacienti, ktorí v 4. týždni odpovedali na liečbu, boli sledovaní do 12. týždňa. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali podiel pacientov v klinickej remisii v 4. týždni (CDAI < 150) a dlhodobú klinickú odpoveď.

V 4. týždni po podaní jednorazovej dávky dosiahlo klinickú odpoveď 22/27 (81 %) pacientov liečených infliximabom dávkou 5 mg/kg oproti 4/25 (16 %) pacientov liečených placebom ($p < 0,001$). Taktiež v 4. týždni dosiahlo klinickú remisiu (CDAI < 150) 13/27 (48 %) pacientov liečených infliximabom oproti 1/25 (4 %) pacientov liečených placebom. Odpoveď na liečbu sa

pozorovala do 2 týždňov, maximálna odpoveď sa dosiahla v 4. týždni. Pri poslednom sledovaní v 12. týždni 13/27 (48 %) pacientov liečených infliximabom stále odpovedalo na liečbu.

Udržiavacia liečba stredne závažnej až závažnej aktívnej Crohnovej choroby u dospelých

Účinnosť opakovaných infúzií intravenózneho infliximabu sa skúmala v 1-ročnej klinickej štúdii (ACCENT I).

Celkovo 573 pacientov so stredne závažnou až závažnou aktívnou Crohnovou chorobou (CDAI $\geq 220 \leq 400$) dostalo jednorazovú infúziu s dávkou 5 mg/kg v týždni 0. 178 z 580 zaradených pacientov (30,7 %) bolo definovaných, že majú závažné ochorenie (CDAI skóre > 300 a súčasne užívali kortikosteroid a/alebo imunosupresívum), čo zodpovedá populácii definovanej v indikácii (pozri časť 4.1). V 2. týždni sa u všetkých pacientov hodnotila klinická odpoveď a boli randomizovaní do jednej z 3 liečebných skupín; skupina s udržiavacou liečbou placebom, skupina s udržiavacou liečbou dávkou 5 mg/kg a skupina s udržiavacou liečbou dávkou 10 mg/kg. Všetky 3 skupiny dostali opakované infúzie v týždňoch 2 a 6 a potom každých 8 týždňov.

Z 573 randomizovaných pacientov dosiahlo klinickú odpoveď v 2. týždni 335 (58 %). Títo pacienti boli klasifikovaní ako odpovedajúci v 2. týždni a boli zaradení do primárnej analýzy (pozri tabuľku 7). Medzi pacientmi klasifikovanými ako neodpovedajúci v 2. týždni bolo 32 % (26/81) v skupine s udržiavacou liečbou placebom a 42 % (68/163) v skupine s infliximabom, ktorí dosiahli klinickú odpoveď v 6. týždni. Potom nebol žiaden rozdiel medzi skupinami v počte neskoro odpovedajúcich.

Súbežné primárne koncové ukazovatele boli pomer pacientov s klinickou remisiou (CDAI < 150) v 30. týždni a čas do straty odpovede počas 54. týždňov. Zníženie dávky kortikosteroidov bolo umožnené po 6. týždni.

Tabuľka 7

Účinky na odpoveď a mieru remisie, údaje z ACCENT I (odpovedajúci v 2. týždni)

	ACCENT I (odpovedajúci v 2. týždni)		
	% pacientov		
	Udržiavacia liečba placebom (n=110)	Udržiavacia liečba infliximabom 5 mg/kg (n=113) (p hodnota)	Udržiavacia liečba infliximabom 10 mg/kg (n=112) (p hodnota)
Medián času straty odpovede počas 54. týždňov	19 týždňov	38 týždňov (0,002)	> 54 týždňov ($< 0,001$)
30. týždeň			
Klinická odpoveď ^a	27,3	51,3 ($< 0,001$)	59,1 ($< 0,001$)
Klinická remisia	20,9	38,9 (0,003)	45,5 ($< 0,001$)
Remisia bez steroidov	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
54. týždeň			
Klinická odpoveď ^a	15,5	38,1 ($< 0,001$)	47,7 ($< 0,001$)
Klinická remisia	13,6	28,3 (0,007)	38,4 ($< 0,001$)
Pretrvávajúca remisia bez steroidov ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a Redukcia CDAI ≥ 25 % a ≥ 70 bodov.

b CDAI < 150 v 30. a 54. týždni a bez podávania kortikosteroidov 3 mesiace pred 54. týždňom v skupine pacientov, ktorí na začiatku dostávali kortikosteroidy.

Na začiatku 14. týždňa bolo pacientom, ktorí odpovedali na liečbu, no následne stratili ich klinický prospech umožnené prekročiť dávku infliximabu 5 mg/kg vyššie ako bola dávka, do ktorej boli

pôvodne randomizovaní. Osemdesiatdeväť percent (50/56) pacientov, ktorí stratili klinickú odpoveď na udržiavaciu liečbu infliximabom 5 mg/kg po 14. týždni odpovedali na liečbu 10 mg/kg infliximabu.

Zlepšenia v ukazovateľoch kvality života, zníženie hospitalizácií spojených s ochorením a používanie kortikosteroidov sa pozorovali v 30. a 54. týždni v skupinách s udržiavacou liečbou infliximabom v porovnaní so skupinou s udržiavacou liečbou placebo.

Infliximab s AZA alebo bez AZA sa hodnotil v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií s aktívnym komparátorom (SONIC) u 508 dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou Crohnovou chorobou ($CDAI \geq 220 \leq 450$), ktorí sa pred tým neliečili biologickými liekmi a imunosupresívami a mali medián trvania choroby 2,3 rokov. Na začiatku dostávalo 27,4 % pacientov systémové kortikosteroidy, 14,2 % pacientov dostávalo budezonid a 54,3 % pacientov dostávalo 5-ASA liečivá. Pacienti boli randomizovaní do skupín s AZA v monoterapii, infliximabom v monoterapii alebo infliximabom a AZA v kombinovanej liečbe. Infliximab sa podával v dávke 5 mg/kg v týždňoch 0, 2, 6 a potom každých 8 týždňov. AZA sa podával v dávke 2,5 mg/kg denne.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bola klinická remisia bez kortikosteroidov v 26. týždni definovaná ako pacienti v klinickej remisii ($CDAI < 150$), ktorí počas najmenej 3 týždňov neužívali perorálne systémové kortikosteroidy (prednizón alebo ekvivalent) alebo budezonid v dávke > 6 mg/deň. Výsledky pozri v tabuľke 8. Podiel pacientov s hojením sliznice v 26. týždni bol signifikantne vyšší v skupinách s infliximabom a AZA v kombinácii (43,9 %, $p < 0,001$) a s infliximabom v monoterapii (30,1 %, $p = 0,023$) v porovnaní so skupinou AZA v monoterapii (16,5 %).

Tabuľka 8

Percento pacientov, ktorí dosiahli klinickú remisiu bez kortikosteroidov v 26. týždni, SONIC

	AZA monoterapia	Infliximab monoterapia	Infliximab + AZA kombinovaná liečba
26. týždeň			
Všetci randomizovaní pacienti	30,0 % (51/170)	44,4 % (75/169) ($p = 0,006$)*	56,8 % (96/169) ($p < 0,001$)*

* Hodnoty p predstavujú jednotlivé liečebné skupiny s infliximabom oproti AZA v monoterapii.

Podobné trendy v dosahovaní klinickej remisie bez kortikosteroidov sa pozorovali v 50. týždni. Okrem toho sa pri infliximabe pozorovala zlepšená kvalita života meraná pomocou IBDQ.

Indukčná liečba fistulizujúcej, aktívnej Crohnovej choroby

Účinnosť liečby sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdií u 94 pacientov s fistulizujúcou Crohnovou chorobou, ktorí mali fistuly najmenej v trvaní 3 mesiace. Tridsaťjeden z týchto pacientov bolo liečených 5 mg/kg intravenózne liekovej formy infliximabu. Približne 93 % z týchto pacientov predtým dostalo antibiotickú alebo imunosupresívnu liečbu.

Bolo povolené súbežné užívanie stálych dávok konvenčných terapií a 83 % pacientov pokračovalo v užívaní najmenej jednej z týchto terapií. Pacienti dostali tri dávky buď placebo, alebo infliximabu v 0., 2. a 6. týždni. Pacienti boli sledovaní až 26 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s klinickou odpoveďou, ktorá bola definovaná ako zníženie počtu fistúl drénujúcich po jemnom stlačení o ≥ 50 % oproti ich počtu pred liečbou, prinajmenšom pri dvoch po sebe nasledujúcich kontrolách (intervaly medzi kontrolami boli 4 týždne), pričom nesmeli dôjsť k nárastu používania liekov alebo k chirurgickému zákroku pre Crohnovu chorobu.

Klinickú odpoveď dosiahlo šesťdesiatosem percent (21/31) pacientov liečených infliximabom dávkovacím režimom 5 mg/kg oproti 26 % (8/31) pacientov liečených placebo ($p = 0,002$). Medián času do nástupu odpovede bol v skupine liečenej infliximabom 2 týždne. Medián času pretrvávania odpovede bol 12 týždňov. Navyše u 55 % pacientov liečených infliximabom sa dosiahlo uzatvorenie všetkých fistúl v porovnaní s 13 % pacientov liečených placebo ($p = 0,001$).

Udržiavacia liečba fistulizujúcej, aktívnej Crohnovej choroby

Účinnosť opakovaných infúzií infliximabu u pacientov s fistulizujúcou Crohnovou chorobou sa skúmala v 1-ročnej klinickej štúdií (ACCENT II). Celkovo 306 pacientov dostalo 3 dávky intravenózneho infliximabu 5 mg/kg v 0., 2. a 6. týždni. Pred začatím liečby malo 87 % pacientov perianálnu fistulu, 14 % pacientov abdominálnu fistulu, 9 % rektovaginálnu fistulu. Medián CDAI skóre bol 180. V 14. týždni sa hodnotila klinická odpoveď 282 pacientov a boli randomizovaní buď do skupiny s placebom, alebo do skupiny s 5 mg/kg infliximabu každých 8 týždňov počas 46 týždňov.

U pacientov, ktorí 14. týždeň odpovedali na liečbu (195/282), sa hodnotil primárny koncový ukazovateľ, čo bol čas od randomizácie po stratu odpovede (pozri tabuľku 9). Zníženie dávky kortikosteroidov bolo umožnené po 6. týždni.

Tabuľka 9
Účinky na rýchlosť reakcie, údaje z ACCENT II (odpovedajúci v 14. týždni)

	ACCENT II (odpovedajúci v 14. týždni)		p-hodnota
	Udržiavacia liečba placebom (n=99)	Udržiavacia liečba infliximabom (5 mg/kg) (n=96)	
Medián času straty odpovede počas 54. týždňov	14 týždňov	> 40 týždňov	< 0,001
54. týždeň			
Odpoveď fistuly (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Celková odpoveď fistuly (%) ^b	19,4	36,3	0,009

a ≥ 50 % zníženie počtu drenáží fistúl počas obdobia ≥ 4 týždňov od začiatku liečby.

b Bez prítomnosti akýchkoľvek drenáží fistúl.

Na začiatku 22. týždňa mohli pacienti, ktorí spočiatku odpovedali na liečbu a následne stratili odpoveď, prejsť na aktívne opakovanie liečby každých 8 týždňov s dávkou infliximabu o 5 mg/kg vyššou ako bola dávka, do ktorej boli pôvodne randomizovaní. Medzi pacientmi v skupine s infliximabom 5 mg/kg, ktorí prešli na inú dávku, pretože stratili odpoveď fistuly po 22. týždni, bolo 57 % (12/21) odpovedajúcich na opakovanú liečbu infliximabom 10 mg/kg každých 8 týždňov.

V podiele pacientov s pretrvávajúcim uzatváraním všetkých fistúl počas 54 týždňov, v príznakoch, ako sú proktalgia, abscesy a infekcie močového traktu, alebo v počte novo vytvorených fistúl počas liečby sa nezaznamenal významný rozdiel medzi placebom a infliximabom.

Udržiavacia liečba infliximabom každých 8 týždňov významne znížila hospitalizácie spojené s ochorením a chirurgické zákroky v porovnaní s placebom. Ďalej sa pozorovalo znížené používanie kortikosteroidov a zlepšenie kvality života.

Subkutánna lieková forma

Účinnosť subkutánneho infliximabu u pacientov s aktívnou Crohnovou chorobou a s aktívnou ulceróznou kolitídou sa hodnotila v otvorenej, randomizovanej klinickej štúdií v I. fáze s paralelnou skupinou, ktorá pozostávala z dvoch častí: V 1. časti sa mala stanoviť optimálna dávka subkutánneho infliximabu a v 2. časti sa mala preukázať non-inferiorita, pokiaľ ide o FK, subkutánneho infliximabu v porovnaní s liečbou intravenóznym infliximabom.

Do 1. časti tejto klinickej štúdie bolo zaradených 45 pacientov s aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí boli zaradení do skupiny užívajúcej 2 dávky 5 mg/kg intravenózneho Remsimu v 0. a v 2. týždni, a následne 44 pacientov bolo randomizovaných do štyroch kohort a užívali 5 mg/kg intravenózneho Remsimu (n = 13) v 6. týždni a každých 8 týždňov až po 54. týždeň, 120 mg subkutánneho Remsimu (n = 11), 180 mg subkutánneho Remsimu (n = 12) alebo 240 mg subkutánneho Remsimu (n = 8) v 6. týždni a každé 2 týždne až po 54. týždeň.

V 2. časti tejto klinickej štúdie spomedzi 136 pacientov (57 pacientov s aktívnou Crohnovou chorobou a 79 pacientov s aktívnou ulceróznou kolitídou), ktorí boli zaradení do skupiny užívajúcej 2 dávky 5 mg/kg intravenóznejs Remsimy v 0. a 2. týždni, bolo 66 pacientov (28 pacientov s aktívnou Crohnovou chorobou a 38 pacientov s aktívnou ulceróznou kolitídou) randomizovaných pre užívanie 120/240 mg subkutánnej Remsimy v 6. týždni a každé 2 týždne až po 54. týždeň, zatiaľ čo 65 pacientov (25 pacientov s aktívnou Crohnovou chorobou a 40 pacientov s aktívnou ulceróznou kolitídou) bolo randomizovaných pre užívanie 5 mg/kg intravenóznejs Remsimy v 6., 14. a 22. týždni, a potom prešli na 120/240 mg Remsimu v subkutánnej liekovej forme v 30. týždni jedenkrát každé 2 týždne až po 54. týždeň. Dávkovanie 120/240 mg Remsimy v subkutánnej liekovej forme bolo stanovené na základe telesnej hmotnosti pacienta v 6. týždni v prípade pacientov užívajúcich subkutánnu Remsimu a v 30. týždni v prípade pacientov, ktorí prešli na subkutánnu liekovú formu Remsimy (120 mg subkutánnu Remsimu v prípade pacientov s hmotnosťou < 80 kg; 240 mg v prípade pacientov s hmotnosťou ≥ 80 kg).

U pacientov s aktívnou Crohnovou chorobou boli deskriptívne výsledky účinnosti po podaní 120 mg Remsimy v subkutánnej liekovej forme vo všeobecnosti porovnateľné s 5 mg/kg Remsimou v intravenóznejs liekovej forme, pokiaľ ide o klinickú odpoveď (odpoveď CDAI-70 definovaná ako zníženie CDAI o ≥ 70 bodov a odpoveď CDAI-100 bola definovaná ako ≥ 100 bodov oproti stavu pred liečbou), klinickú remisiu (definovaná ako absolútne skóre CDAI < 150 bodov) a endoskopické hodnotenia (endoskopická odpoveď definovaná ako zníženie v prípade ≥ 50 % celkového skóre zjednodušenejs endoskopickej aktivity pri Crohnovej chorobe (SES-CD) oproti stavu pred liečbou a endoskopická remisia definovaná ako absolútne skóre SES-CD ≤ 2 body).

Ulcerózna kolitída u dospelých

Intravenózna lieková forma

Bezpečnosť a účinnosť intravenóznejs infliximabu sa hodnotili v dvoch (ACT 1 a ACT 2) randomizovaných dvojito zaslepených placebom kontrolovaných klinických štúdiách u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou aktívnou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12, subskóre podľa endoskopického vyšetrenia ≥ 2), ktorí adekvátne neodpovedali na bežné liečby [perorálne kortikosteroidy, aminosalicyláty a/alebo imunomodulátory (6-MP, AZA)]. Povolená bola súbežná liečba perorálnymi aminosalicylátmi, kortikosteroidmi a/alebo imunomodulátormi v stabilných dávkach. Pacienti v oboch štúdiách boli randomizovaní buď do skupiny s placebom alebo na liečbu 5 mg/kg infliximabu alebo 10 mg/kg infliximabu, a to v týždňoch 0, 2, 6, 14 a 22 a v ACT 1 v týždňoch 30, 38 a 46. Po 8. týždni bolo povolené znížiť dávku kortikosteroidov.

Tabuľka 10
Vplyvy na klinickú odpoveď, klinickú remisiu a hojenie sliznice v 8. a 30. týždni
Kombinované údaje z ACT 1 & ACT 2

	Placebo	Infliximab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Kombinovaná
Randomizované osoby	244	242	242	484
Percento osôb s klinickou odpoveďou a pretrvávajúcou klinickou odpoveďou				
Klinická odpoveď v 8. týždni ^a	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Klinická odpoveď v 30. týždni ^a	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Pretrvávajúca odpoveď (klinická odpoveď v oboch, 8. a 30. týždni) ^a	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
Percento osôb v klinickej remisii a pretrvávajúcej remisii				
Klinická remisia v 8. týždni ^a	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Klinická remisia v 30. týždni ^a	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %

	Placebo	Infliximab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Kombinovaná
Pretrvávajúca remisia (v remisii v oboch, 8. a 30. týždni) ^a	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
Percento osôb, u ktorých došlo k hojeniu sliznice				
Hojenie sliznice v 8. týždni ^a	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Hojenie sliznice v 30. týždni ^a	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

a p < 0,001, pre každú liečebnú skupinu s infliximabom oproti placebo.

Účinnosť infliximabu počas 54 týždňov sa hodnotila v štúdiu ACT 1.

V 54. týždni dosiahlo klinickú odpoveď 44,9 % pacientov v kombinovanej liečebnej skupine s infliximabom v porovnaní s 19,8 % v liečebnej skupine s placebom (p < 0,001). Klinická remisia a hojenie sliznice v 54. týždni sa objavili u vyššieho podielu pacientov v kombinovanej liečebnej skupine s infliximabom ako v liečebnej skupine s placebom (34,6 % oproti 16,5 %; p < 0,001 a 46,1 % oproti 18,2 %; p < 0,001). Podiel pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou a v pretrvávajúcej remisii v 54. týždni bol vyšší v skupine s kombinovanou liečbou s infliximabom ako v skupine liečenej placebom (37,9 % oproti 14,0 %; p < 0,001, respektíve 20,2 % oproti 6,6 %; p < 0,001).

U väčšej časti pacientov v skupine s kombinovanou liečbou s infliximabom bolo možné vysadiť podávanie kortikosteroidov počas pretrvávania klinickej remisie v porovnaní so skupinou liečenou placebom tak v 30. týždni (22,3 % oproti 7,2 %, p < 0,001, poolované údaje ACT 1 & ACT 2), ako aj v 54. týždni (21,0 % oproti 8,9 %, p=0,022, údaje ACT 1).

Analýza zlúčených údajov z ACT 1 a ACT 2 štúdií a ich predĺžení, analyzovaná do začiatku do 54. týždňa, ukázala zníženie počtu hospitalizácií súvisiacich s ulceróznou kolitídou a chirurgických výkonov pri liečbe infliximabom. Počet hospitalizácií súvisiacich s ulceróznou kolitídou bol významne nižší v skupine liečenej 5 a 10 mg/kg infliximabu oproti skupine s placebom (priemerný počet hospitalizácií na 100 osoborokov: 21 a 19 oproti 40 v skupine s placebom; p=0,019, respektíve p=0,007). Počet chirurgických výkonov súvisiacich s ulceróznou kolitídou bol tiež nižší v skupine liečenej 5 a 10 mg/kg infliximabu než v skupine s placebom (priemerný počet chirurgických výkonov na 100 osoborokov: 22 a 19 oproti 34; p=0,145, respektíve p=0,022).

Podiel osôb, ktoré absolvovali kolektómiu v akomkoľvek čase v priebehu 54 týždňov po prvej infúzii skúšanej látky, sa zhromaždil a zlúčil z ACT 1 a ACT 2 štúdií a ich predĺžení. Menej osôb absolvovalo kolektómiu v skupine s 5 mg/kg infliximabu (28/242 alebo 11,6 % [N.S.]) a v skupine s 10 mg/kg infliximabu (18/242 alebo 7,4 % [p=0,011]) než v skupine s placebom (36/244; 14,8 %).

Znížená incidencia kolektómie sa tiež zistila v inej randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu (C0168Y06) s hospitalizovanými pacientmi (n=45) so stredne závažnou až závažnou aktívnou ulceróznou kolitídou, ktorí nereagovali na intravenózne kortikosteroidy a ktorí preto mali vyššie riziko kolektómie. Signifikantne menej kolektómií sa vyskytlo počas 3 mesiacov štúdie s infúziou u pacientov, ktorí dostali jednorazovú dávku 5 mg/kg infliximabu v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali placebo (29,2 % oproti 66,7 %, p=0,017).

V ACT 1 a ACT 2, infliximab zlepšoval kvalitu života, čo sa potvrdilo štatisticky významným zlepšením v pre ochorenie špecifickom meradle, IBDQ a zlepšením v prieskume pomocou generického 36-položkového krátkého formulára SF-36.

Subkutánna lieková forma

Účinnosť subkutánneho infliximabu u pacientov s aktívnou ulceróznou kolitídou sa hodnotila v 2. časti otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie v I. fáze s paralelnou skupinou. Podrobnosti o klinickej štúdiu sú uvedené v časti 5.1 venovanej Crohnovej chorobe, subkutánnej liekovej forme.

U pacientov s aktívnou ulceróznou kolitídou boli deskriptívne výsledky účinnosti po podaní 120 mg Remsimy v subkutánnej liekovej forme vo všeobecnosti porovnateľné s 5 mg/kg Remsimou

v intravenózne liekovej forme, pokiaľ ide o klinickú odpoveď (definovaná ako zníženie celkového skóre Mayo oproti stavu pred liečbou najmenej o 3 body a najmenej 30 % alebo zníženie čiastkového skóre Mayo oproti stavu pred liečbou najmenej o 2 body, so sprievodným znížením vedľajšieho skóre rektálneho krvácania oproti stavu pred liečbou najmenej o 1 bod alebo absolútne vedľajšie skóre rektálneho krvácania 0 alebo 1), klinickú remisiu (definovaná ako celkové skóre Mayo \leq 2 body bez jednotlivých vedľajších skóre vyšších ako 1 bod, alebo čiastkové skóre Mayo \leq 1 bod) a hojenie sliznice (definované ako absolútne endoskopické vedľajšie skóre 0 alebo 1 v rámci systému skóre Mayo).

Ankylozujúca spondylitída u dospelých

Intravenózna lieková forma

Účinnosť a bezpečnosť intravenózne liekovej formy infliximabu sa skúmali v dvoch multicentrických, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou (skóre Bathovho indexu aktivity ankylozujúcej spondylitídy [BASDAI] \geq 4 a bolesť chrbtice \geq 4 v škále 1 – 10).

V prvej štúdií (P01522), ktorá mala 3 mesiace dvojito zaslepenú fázu, dostávalo 70 pacientov buď 5 mg/kg infliximabu alebo placebo, a to v týždňoch 0, 2 a 6 (v každej skupine bolo 35 pacientov). V 12. týždni boli pacienti, ktorí dostávali placebo, preradení na 5 mg/kg infliximabu každých 6 týždňov až do 54. týždňa. Po prvom roku štúdie pokračovalo 53 pacientov v nezaslepenom predĺžení až do 102. týždňa.

V druhej klinickej štúdií (ASSERT) bolo randomizovaných 279 pacientov, ktorí dostávali buď placebo (Skupina 1, n=78) alebo 5 mg/kg infliximabu (Skupina 2, n=201) a to v týždňoch 0, 2 a 6 a každých 6 týždňov až do 24. týždňa. Potom všetky osoby pokračovali infliximabom každých 6 týždňov až do 96. týždňa. Skupina 1 dostávala 5 mg/kg infliximabu. V skupine 2, ktorá začala infúziou v 36. týždni, pacienti, ktorí mali BASDAI \geq 3 pri dvoch po sebe nasledujúcich návštevách, potom dostávali 7,5 mg/kg infliximabu každých 6 týždňov až do 96. týždňa.

V ASSERT sa pozorovalo zlepšenie prejavov a príznakov už v 2. týždni. V 24. týždni bol počet osôb, ktoré dosiahli ASAS 20 v skupine s placebom 15/78 (19 %) a 123/201 (61 %) v skupine s 5 mg/kg infliximabu ($p < 0,001$). Z 2. skupiny 95 osôb pokračovalo s 5 mg/kg každých 6 týždňov. Po 102 týždňoch bolo 80 osôb ešte stále liečených infliximabom, z ktorých 71 (89 %) dosiahlo ASAS 20.

V P01522 sa tiež pozorovalo zlepšenie prejavov a príznakov už v 2. týždni. V 12. týždni bol počet osôb, ktoré dosiahli BASDAI 50 v skupine s placebom 3/35 (9 %) a 20/35 (57 %) v skupine s 5 mg/kg ($p < 0,01$). 53 osôb pokračovalo s 5 mg/kg každých 6 týždňov. Po 102 týždňoch bolo 49 pacientov ešte stále liečených infliximabom, z ktorých 30 (61 %) dosiahlo BASDAI 50.

V obidvoch štúdiách sa tiež významne zlepšili fyzické funkcie a kvalita života, hodnotené pomocou BASFI a fyzickou zložkou skóre SF-36.

Psoriatická artritída u dospelých

Intravenózna lieková forma

Účinnosť a bezpečnosť intravenózne liekovej formy infliximabu sa hodnotili v dvoch multicentrických, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s psoriatickou artritídou.

V prvej klinickej štúdií (IMPACT) sa účinnosť a bezpečnosť infliximabu skúmali u 104 pacientov s aktívnou polyartikulárnou psoriatickou artritídou. Počas 16-týždňovej dvojito zaslepenej fázy pacienti dostávali v týždni 0, 2, 6 a 14 buď 5 mg/kg infliximabu alebo placebo (52 pacientov v každej skupine). Počínajúc 16. týždňom prešli pacienti, ktorí dostávali placebo, na infliximab a následne

dostávali všetci pacienti až do 46. týždňa 5 mg/kg infliximabu každých 8 týždňov. Po prvom roku štúdie pokračovalo 78 pacientov v otvorenom predĺžení do 98. týždňa.

V druhej klinickej štúdií (IMPACT 2) sa účinnosť a bezpečnosť infliximabu skúmali u 200 pacientov s aktívnou psoriatickou artritídou (≥ 5 opuchnutých kĺbov a ≥ 5 bolestivých kĺbov). Štyridsaťšesť percent pacientov pokračovalo v stabilnej dávke metotrexátu (≤ 25 mg/týždeň). Počas 24-týždňovej dvojito zaslepenej fázy dostávali pacienti buď infliximab v dávke 5 mg/kg, alebo placebo v 0., 2., 6., 14. a 22. týždni (100 pacientov v každej skupine). V 16. týždni bolo 47 pacientov zo skupiny s placebom, ktorí dosiahli $< 10\%$ zlepšenie oboch, počtu opuchnutých aj bolestivých kĺbov, oproti počiatočnému stavu preradených na indukčnú liečbu infliximabom (predčasný únik – „early escape“). V 24. týždni všetci pacienti liečení placebom prešli na indukčnú liečbu infliximabom. Všetci pacienti pokračovali v dávkovaní do 46. týždňa.

Kľúčové výsledky účinnosti zo štúdií IMPACT a IMPACT 2 sú uvedené v tabuľke 11:

Tabuľka 11
Účinky na ACR a PASI v IMPACT a IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (16. týždeň)	Infliximab (16. týždeň)	Infliximab (98. týždeň)	Placebo (24. týždeň)	Infliximab (24. týždeň)	Infliximab (54. týždeň)
Randomizovaní pacienti	52	52	N/A ^a	100	100	100
ACR odpoveď (% pacientov)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 odpoveď**	5 (10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
ACR 50 odpoveď**	0 (0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41 (41 %)	33 (33 %)
ACR 70 odpoveď**	0 (0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
PASI odpoveď (% pacientov) ^b				87	83	82
N						
PASI 75 odpoveď***				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

* ITT-analýza, v ktorej boli pacienti s chýbajúcimi údajmi započítaní ako neodpovedajúci.

a Údaje z 98. týždňa v štúdií IMPACT zahŕňali pacientov z kombinovanej skupiny, preradených z placeba a liečených infliximabom, ktorí vstúpili do otvoreného predĺženia.

b Pacienti s počiatočným PASI $> 2,5$ v IMPACT a pacienti s počiatočným psoriatickým postihnutím kože BSA $> 3\%$ v IMPACT 2.

** IMPACT nezahŕňal odpoveď PASI 75 pre nízky počet pacientov; $p < 0,001$ pre infliximab oproti placebu v 24. týždni v štúdií IMPACT 2.

V štúdiách IMPACT a IMPACT 2 sa klinická odpoveď pozorovala už v 2. týždni a udržala sa až do 98. týždňa v IMPACT a 54. týždňa v IMPACT 2. Účinnosť sa demonštrovala so súbežným použitím metotrexátu alebo bez neho. U pacientov liečených infliximabom sa pozorovalo zníženie parametrov charakteristík periférnej aktivity psoriatickej artritídy (ako je počet opuchnutých kĺbov, počet bolestivých/ citlivých kĺbov, daktilitída a prítomnosť entezopatie).

V IMPACT 2 sa hodnotili röntgenografické zmeny. Röntgenové snímky rúk a chodidiel sa zozbierali na začiatku liečby, v 24. a 54. týždni. Liečba infliximabom znížila pomer progresie periférneho poškodenia kĺbov v porovnaní s liečbou placebom v 24. týždni, primárny koncový ukazovateľ sa hodnotil ako zmena od začiatku liečby v celkovom modifikovanom vdH-S skóre (priemer \pm SD skóre bol $0,82 \pm 2,62$ v placebo skupine v porovnaní s $-0,70 \pm 2,53$ v skupine s infliximabom; $p < 0,001$). V skupine s infliximabom sa priemerná zmena v celkovom modifikovanom vdH-S skóre udržala pod 0 v časovom bode 54. týždňa.

Infliximabom liečení pacienti vykazovali významné zlepšenie telesných funkcií, hodnotených HAQ. Významné zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím v IMPACT 2 sa demonštrovalo vo fyzickej aj psychickej zložke sumárneho skóre SF-36.

Psoriáza u dospelých

Intravenózna lieková forma

Účinnosť intravenózneho liekového tvaru infliximabu sa hodnotila v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách: SPIRIT a EXPRESS. Pacienti v oboch štúdiách mali plakovú psoriázu (plocha povrchu tela [Body Surface Area, BSA] ≥ 10 % a skóre indexu plochy postihnutia a závažnosti psoriázy [Psoriasis Area and Severity Index, PASI] ≥ 12). Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách bolo percento pacientov, ktorí v 10. týždni dosiahli ≥ 75 % zlepšenie PASI oproti stavu pred začiatkom liečby.

Štúdia SPIRIT hodnotila účinnosť infliximabu v indukčnej liečbe u 249 pacientov s plakovou psoriázou, ktorí predtým dostávali PUVA alebo systémovú liečbu. Pacienti dostávali infúzie infliximabu v dávke 3 alebo 5 mg/kg alebo placebo v týždňoch 0, 2 a 6. Pacienti s PGA skóre ≥ 3 mohli v 26. týždni dostať ďalšiu infúziu s rovnakou liečbou.

V štúdiu SPIRIT bol podiel pacientov, ktorí v 10. týždni dosiahli PASI 75, 71,7 % v skupine s infliximabom v dávke 3 mg/kg; 87,9 % v skupine s infliximabom v dávke 5 mg/kg a 5,9 % v skupine s placebom ($p < 0,001$). V 26. týždni, dvadsať týždňov po poslednej indukčnej dávke, dosiahlo PASI 75 30 % pacientov v skupine s dávkou 5 mg/kg a 13,8 % pacientov v skupine s dávkou 3 mg/kg. V období medzi 6. a 26. týždňom sa príznaky psoriázy postupne vracali s mediánom času do relapsu choroby > 20 týždňov. Nepozoroval sa rebound fenomén.

Štúdia EXPRESS hodnotila účinnosť infliximabu v indukčnej a udržiavacej liečbe u 378 pacientov s plakovou psoriázou. Pacienti dostávali infúzie infliximabu v dávke 5 mg/kg alebo placebo v týždňoch 0, 2 a 6, po ktorých nasledovala udržiavacia liečba každých 8 týždňov až do 22. týždňa v skupine s placebom a až do 46. týždňa v skupine s infliximabom. V 24. týždni prešla skupina s placebom na indukčnú liečbu infliximabom (5 mg/kg) s následnou udržiavacou liečbou infliximabom (5 mg/kg). Psoriáza nechtovej psoriázy (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI). Predchádzajúcu liečbu PUVA, metotrexátom, cyklosporínom alebo acitretínom dostalo 71,4 % pacientov, i keď neboli bezpodmienečne voči tejto liečbe rezistentní. Kľúčové výsledky sú uvedené v tabuľke 12. U osôb liečených infliximabom bola významná odpoveď PASI 50 viditeľná pri prvej návšteve (týždeň 2) a odpoveď PASI 75 pri druhej návšteve (týždeň 6). Účinnosť bola v podskupine pacientov vystavených predchádzajúcim systémovým terapiám a v celkovej populácii štúdie podobná.

Tabuľka 12

Súhrn PASI odpovede, PGA odpovede a percento pacientov, u ktorých došlo k vyčisteniu všetkých nechtov, v týždňoch 10, 24 a 50. EXPRESS

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (v 24. týždni)	Infliximab 5 mg/kg
10. týždeň		
N	77	301
≥ 90 % zlepšenie	1 (1,3 %)	172 (57,1 %) ^a
≥ 75 % zlepšenie	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) ^a
≥ 50 % zlepšenie	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
PGA vymiznuté (0) alebo minimálne (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) ^{ab}
PGA vymiznuté (0), minimálne (1) alebo mierne (2)	14 (18,2 %)	275 (94,2 %) ^{ab}

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (v 24. týždni)	Infliximab 5 mg/kg
24. týždeň		
N	77	276
≥ 90 % zlepšenie	1 (1,3 %)	161 (58,3 %) ^a
≥ 75 % zlepšenie	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) ^a
≥ 50 % zlepšenie	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
PGA vymiznuté (0) alebo minimálne (1)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %) ^a
PGA vymiznuté (0), minimálne (1) alebo mierne (2)	15 (19,5 %)	246 (89,1 %) ^a
50. týždeň		
N	68	281
≥ 90 % zlepšenie	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
≥ 75 % zlepšenie	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
≥ 50 % zlepšenie	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
PGA vymiznuté (0) alebo minimálne (1)	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
PGA vymiznuté (0), minimálne (1) alebo mierne (2)	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
Vyčistené všetky nechty^c		
10. týždeň	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %)
24. týždeň	3/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %) ^a
50. týždeň	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %)

a $p < 0,001$; pre každú liečebnú skupinu s infliximabom oproti kontrole.

b $n = 292$.

c Podkladom analýzy boli osoby, ktoré mali na začiatku liečby psoriázu nechtov (81,8 % osôb). Priemerné skóre NAPSÍ na začiatku liečby bolo 4,6 v skupine s infliximabom a 4,3 v skupine s placebom.

Signifikantné zlepšenie oproti stavu na začiatku liečby sa ukázalo v DLQI ($p < 0,001$) a vo fyzickej a psychickej zložke skóre SF 36 ($p < 0,001$ pre obe porovnaní).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim infliximab vo všetkých vekových podskupinách pediatrickej populácie v liečbe reumatoidnej artritídy, juvenilnej idiopatickej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, psoriázy a Crohnovej choroby (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Jednorazové subkutánne injekcie infliximabu v dávkach 120, 180 a 240 mg viedli k dávkovo približne úmerným zvýšeniam maximálnej sérovej koncentrácie (C_{max}) a plochy pod časovou krivkou koncentrácie (AUC). Zdanlivý distribučný objem počas terminálnej fázy (priemer 7,3 až 8,8 litrov) nezávisel od podanej dávky.

Po jednorazových dávkach 120, 180 a 240 mg subkutánneho infliximabu podaného zdravým jedincom boli priemerné hodnoty C_{max} 10,0, 15,1 a 23,1 $\mu\text{g/ml}$ a pri všetkých dávkach sa infliximab detegoval v sére po dobu najmenej 12 týždňov po jeho podaní.

Biologická dostupnosť subkutánneho infliximabu odhadovaná v modeli FK populácie bola 62 % (95 % IS: 60 % – 64 %).

Po subkutánnom podaní 120 mg infliximabu každé 2 týždne (od 6. týždňa po 2 dávkach intravenózneho infliximabu v 0. a 2. týždni) pacientom s aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli súbežne liečení MTX, bol medián (CV%) hladiny C_{trough} v 22. týždni (v rovnovážnom stave) 12,8 $\mu\text{g/ml}$ (80,1 %).

Po subkutánnom podaní 120 mg infliximabu každé 2 týždne (od 6. týždňa po 2 dávkach intravenózneho infliximabu v 0. a 2. týždni) pacientom s aktívnou Crohnovou chorobou a aktívnou ulceratívnou kolitídou, bol medián (CV%) hladiny C_{trough} v 22. týždni (v rovnovážnom stave) 20,1 $\mu\text{g/ml}$ (48,9 %).

Podľa výsledkov FK z klinických štúdií u pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, aktívnou Crohnovou chorobou a aktívnou ulceróznou kolitídou a podľa modelovania populácie na FK, hladiny C_{trough} v rovnovážnom stave by boli vyššie po podaní 120 mg infliximabu v subkutánnej liekovej forme pri podávaní každé 2 týždne v porovnaní s 5 mg/kg infliximabu v intravenózne liekovej forme pri podávaní každých 8 týždňov.

Pre režim dávkovania s počiatočnými subkutánnymi dávkami u pacientov s reumatoidnou artritídou bola predpovedaná hodnota mediánu AUC 17 400 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ od 0. týždňa do 6. týždňa, čo bolo približne 1,8-krát menej ako predpovedaná hodnota mediánu AUC pre režim dávkovania s intravenóznymi počiatočnými dávkami infliximabu (32 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Predpovedané hodnoty mediánu AUC od 6. týždňa do 14. týždňa boli u režimov dávkovania so subkutánnymi (19 600 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) aj intravenóznymi (18 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) počiatočnými dávkami porovnateľné.

Eliminácia

Cesty eliminácie infliximabu neboli charakterizované. V moči nebol detegovaný nezmenený infliximab. Nepozorovali sa veľké rozdiely hodnôt klírensu alebo distribučného objemu súvisiace s vekom alebo hmotnosťou pacientov s reumatoidnou artritídou.

V štúdiách u zdravých jedincov bol priemerný (\pm SD) zdanlivý klírens Remsimy 120 mg podávanej subkutánne 19,3 \pm 6,9 ml/h.

U pacientov s RA bol priemerný (\pm SD) zdanlivý klírens Remsimy 120 mg podávanej subkutánne 18,8 \pm 8,3 ml/h v rovnovážnom stave. U pacientov s aktívnou Crohnovou chorobou a aktívnou ulceróznou kolitídou bol priemerný (\pm SD) zdanlivý klírens Remsimy 120 mg podávanej subkutánne 16,1 \pm 6,9 ml/h v rovnovážnom stave.

Priemerný terminálny polčas sa pohyboval od 11,3 dňa do 13,7 dní pre 120, 180 a 240 mg subkutánneho infliximabu podaného zdravým osobám.

Osobitné skupiny populácie

Staršie osoby

Farmakokinetika infliximabu podávaného subkutánnou injekciou sa neskúmala u starších pacientov.

Pediatrická populácia

Subkutánne podávanie Remsimy sa neodporúča na pediatrické použitie a nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Remsimy podanej subkutánne v detskej populácii.

Poškodenie pečene a obličiek

Nerobili sa štúdie s infliximabom s pacientmi s ochorením pečene alebo obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Infliximab nereaguje skrížene s TNF α iných živočíšnych druhov okrem ľudí a šimpanzov. Preto sú bežné predklinické údaje o bezpečnosti infliximabu obmedzené. Štúdia vývoje toxicity vykonaná na myšiach za použitia analogickej protilátky, ktorá selektívne inhibuje funkčnú aktivitu myšieho TNF α , nepreukázala toxicitu pre matku, embryotoxicitu ani teratogenitu. V štúdiu fertility a všeobecnej reprodukčnej funkcie bol počet gravidných myší po podaní tej istej analogickej protilátky znížený. Nevie sa, či to bolo spôsobené účinkom na samce a/alebo na samice. V 6-mesačnej štúdiu toxicity po opakovanom podaní na myšiach s použitím rovnakej analogickej protilátky proti myšiemu TNF α sa u niektorých liečených samcov pozorovali kryštalické usadeniny na puzdre šošovky. U pacientov neboli robené žiadne špecifické oftalmologické vyšetrenia, aby sa skúmala relevantnosť tohto nálezu pre ľudí.

Nevykonal sa dlhodobé štúdie, za účelom vyhodnotenia karcinogénneho potenciálu infliximabu. Štúdie na myšiach s deficienciou TNF α nepreukázali zvýšenie tumorov, keď boli takéto myši vystavené známym iniciátorom a/alebo promótorom tumorov.

Subkutánne podávanie Remsimy bielym králikom z Nového Zélandu sa dobre tolerovalo pri skutočnej koncentrácii, ktorá sa má používať u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina octová
Trihydrát octanu sodného
Sorbitol
Polysorbát 80
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať liek vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Liek sa môže uchovávať pri teplotách do 25 °C najviac 28 dní. Ak sa liek nepoužije do 28 dní, musí sa zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Remsima 120 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Remsima 120 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke na jednorazové použitie (sklo typu I) s piestovým uzáverom (elastomér obalený materiálom FluroTec) a ihlou s pevným krytom ihly.

Balenie:

- 1 naplnená injekčná striekačka (1 ml sterilný roztok) s 2 tampónmi napustenými alkoholom.
- 2 naplnené injekčné striekačky (1 ml sterilný roztok) s 2 tampónmi napustenými alkoholom.
- 4 naplnené injekčné striekačky (1 ml sterilný roztok) so 4 tampónmi napustenými alkoholom.
- 6 naplnené injekčné striekačky (1 ml sterilný roztok) so 6 tampónmi napustenými alkoholom.

Remsima 120 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke s automatickým chráničom ihly
Remsima 120 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke na jednorazové použitie s automatickým chráničom ihly. Injekčná striekačka je vyrobená zo skla typu I s piestovým uzáverom (elastomér obalený materiálom FluroTec) a ihlou s pevným krytom ihly.

Balenie:

- 1 naplnená injekčná striekačka s automatickým chráničom ihly (1 ml sterilný roztok) s 2 tampónmi napustenými alkoholom.
- 2 naplnené injekčné striekačky s automatickým chráničom ihly (1 ml sterilný roztok) s 2 tampónmi napustenými alkoholom.
- 4 naplnené injekčné striekačky s automatickým chráničom ihly (1 ml sterilný roztok) so 4 tampónmi napustenými alkoholom.
- 6 naplnené injekčné striekačky s automatickým chráničom ihly (1 ml sterilný roztok) so 6 tampónmi napustenými alkoholom.

Remsima 120 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Remsima 120 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere na jednorazové použitie. Injekčná striekačka vnútri pera je vyrobená zo skla typu I s piestovým uzáverom (elastomér obalený materiálom FluroTec) a ihlou s pevným krytom ihly.

Balenie:

- 1 naplnené pero (1 ml sterilný roztok) s 2 tampónmi napustenými alkoholom.
- 2 naplnené perá (1 ml sterilný roztok) s 2 tampónmi napustenými alkoholom.
- 4 naplnené perá (1 ml sterilný roztok) so 4 tampónmi napustenými alkoholom.
- 6 naplnené perá (1 ml sterilný roztok) so 6 tampónmi napustenými alkoholom.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Remsima je roztok, ktorý je číry až opalizujúci, bezfarebný až svetlohnedý. Nepoužívajte, ak je roztok zakalený, sfarbený alebo obsahuje viditeľné častice.

Po použití vložte naplnenú injekčnú striekačku/naplnenú injekčnú striekačku s automatickým chráničom ihly/naplnené pero do nádoby odolnej proti prepichnutiu a zlikvidujte ich v súlade s miestnymi nariadeniami. Pomôcku na injekčné podávanie nerecyklujte. Túto zdravotnícku pomôcku uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/853/006
EU/1/13/853/007
EU/1/13/853/008
EU/1/13/853/009

EU/1/13/853/010
EU/1/13/853/011
EU/1/13/853/012
EU/1/13/853/013
EU/1/13/853/014
EU/1/13/853/015
EU/1/13/853/016
EU/1/13/853/017

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. november 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

CELLTRION, Inc.
23, Academy-ro,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
Kórejská republika

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

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže:

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

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Nemecko

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

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

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Edukčný program pozostáva z karty s pripomienkami pre pacienta, ktorú má mať pri sebe pacient. Karta má slúžiť ako pripomienka na zaznamenávanie dátumov a výsledkov špecifických vyšetrení a takisto, aby uľahčila pacientom zdieľanie osobitných informácií o prebiehajúcej liečbe so zdravotníkmi pracovníkmi (healthcare professionals, HCP), ktorí ich ošetrujú.

Karta s pripomienkami pre pacienta má obsahovať nasledujúce kľúčové správy:

- pripomienku pre pacientov, aby ukázali kartu s pripomienkami pre pacienta každému HCP, ktorý ich ošetruje, vrátane prípadov núdze a informáciu pre HCP, že pacient používa Remsimu,
- pokyn, že sa má zaznamenať názov lieku a číslo šarže,
- zabezpečenie toho, aby sa zaznamenal typ, dátum a výsledok vyšetrení na TBC,
- že liečba Remsimou môže zvýšiť riziko závažných infekcií/sepsy, oportúnnych infekcií, tuberkulózy, reaktivácie hepatitídy B a prielomovej infekcie BCG u dojčiat, ktoré boli vystavené infliximabu *in utero* alebo počas dojčenia a kedy vyhľadať lekársku pomoc,
- kontaktné údaje predpisujúceho lekára.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Remsima 100 mg prášok na infúzny koncentrát
infiximab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg infiximabu.
Po rekonštitúcii obsahuje každý mililiter 10 mg infiximabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, polysorbát 80, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, dihydrát fosforečnanu disodného.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát.

1 injekčná liekovka
2 injekčné liekovky
3 injekčné liekovky
4 injekčné liekovky
5 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

Pred použitím rekonštituuje a zried'ťe.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

EXP, ak nebol v chladničke _____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) počas jedného 6-mesačného obdobia, nesmie však presiahnuť pôvodný dátum expirácie.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA (ČÍSLA)

EU/1/13/853/001 1 injekčná liekovka
EU/1/13/853/002 2 injekčné liekovky
EU/1/13/853/003 3 injekčné liekovky
EU/1/13/853/004 4 injekčné liekovky
EU/1/13/853/005 5 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Remsima 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTKO INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Remsima 100 mg prášok na koncentrát
infiximab
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

100 mg

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU S AUTOMATICKÝM CHRÁNIČOM IHLY

1. NÁZOV LIEKU

Remsima 120 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
influximab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 1 ml naplnená injekčná striekačka s jednorazovou dávkou obsahuje 120 mg influximabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina octová, trihydrát octanu sodného, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka s 2 tampónmi napustenými alkoholom.

1 naplnená injekčná striekačka s chráničom ihly a 2 tampónmi napustenými alkoholom.

2 naplnené injekčné striekačky s 2 tampónmi napustenými alkoholom

2 naplnené injekčné striekačky s chráničom ihly a 2 tampónmi napustenými alkoholom

4 naplnené injekčné striekačky so 4 tampónmi napustenými alkoholom

4 naplnené injekčné striekačky s chráničom ihly a 4 tampónmi napustenými alkoholom

6 naplnené injekčné striekačky so 6 tampónmi napustenými alkoholom

6 naplnené injekčné striekačky s chráničom ihly a 6 tampónmi napustenými alkoholom

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke. Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať v obale, aby ste ju chránili pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/853/006 1 naplnená injekčná striekačka
EU/1/13/853/009 1 naplnená injekčná striekačka s automatickým chráničom ihly
EU/1/13/853/007 2 naplnené injekčné striekačky
EU/1/13/853/010 2 naplnené injekčné striekačky s automatickým chráničom ihly
EU/1/13/853/008 4 naplnené injekčné striekačky
EU/1/13/853/011 4 naplnené injekčné striekačky s automatickým chráničom ihly
EU/1/13/853/015 6 naplnené injekčné striekačky
EU/1/13/853/016 6 naplnené injekčné striekačky s automatickým chráničom ihly

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Remsima 120 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK PRE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU S AUTOMATICKÝM CHRÁNIČOM
IHLY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Remsima 120 mg injekcia
infliximab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

120 mg

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA NAPLNENÉHO PERA

1. NÁZOV LIEKU

Remsima 120 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
infliximab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé 1 ml naplnené pero s jednorazovou dávkou obsahuje 120 mg infliximabu*.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina octová, trihydrát octanu sodného, sorbitol, polysorbát 80, voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnené pero s 2 tampónmi napustenými alkoholom.
2 naplnené perá s 2 tampónmi napustenými alkoholom.
4 naplnené perá so 4 tampónmi napustenými alkoholom.
6 naplnené perá so 6 tampónmi napustenými alkoholom.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke. Neuchovávajúte v mrazničke. Naplnené injekčné pero uchovávajúte v obale, aby ste ho chránili pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/853/012 1 naplnené pero
EU/1/13/853/013 2 naplnené perá
EU/1/13/853/014 4 naplnené perá
EU/1/13/853/017 6 naplnené perá

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Remsima 120 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTKO PRE NAPLNENÉ INJEKČNÉ PERO**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Remsima 120 mg injekcia
infiximab
Subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

120 mg

6. INÉ

Remsima
Infliximab

Karta s pripomienkami pre pacienta

Túto kartu ukážte každému lekárovi, ktorý sa podieľa na vašej liečbe.

Táto karta s pripomienkami pre pacienta obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, o ktorej potrebujete vedieť pred a počas liečby Remsimou.

Meno pacienta:

Meno lekára:

Telefónne číslo lekára:

Keď začnete používať novú kartu, túto si, prosím, uchovajte 4 mesiace od svojej poslednej dávky Remsimy ako referenciu.

Predtým, ako začnete používať tento liek, si pozorne prečítajte „Písomnú informáciu pre používateľov“ lieku Remsima.

Dátum začatia liečby Remsimou:

Terajšie podania:

Je dôležité aby ste vy a váš lekár zaznamenali názov a číslo šarže vášho lieku.

Obchodný názov:

Číslo šarže:

Požiadajte svojho lekára, aby sem zaznamenal typ a dátum posledného vyšetrenia (vyšetření) na tuberkulózu (TBC):

Vyšetrenie: Vyšetrenie

Dátum: Dátum:

Výsledok: Výsledok:

Uistite sa, prosím, že pri každej návšteve akéhokoľvek zdravotníckeho pracovníka máte pri sebe aj zoznam všetkých ďalších liekov, ktoré užívate.

Zoznam alergií:

Zoznam ďalších liekov:

Infekcie

Pred liečbou Remsimou

- Povedzte svojmu lekárovi, ak máte infekciu, aj keď je veľmi slabá.
- Je veľmi dôležité, aby ste vášmu lekárovi povedali, ak ste v minulosti mali tuberkulózu TBC alebo ak ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto TBC mal. Váš lekár vás vyšetří, aby zistil, či máte TBC. Požiadajte svojho lekára, aby zaznamenal typ a dátum posledného vyšetrenia (vyšetření) na TBC do karty.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak máte hepatitídu B alebo ak ste nositeľom alebo máte podozrenie, že ste nositeľom vírusu hepatitídy B.

Počas liečby Remsimou

- Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak máte prejavy infekcie. Prejavy zahŕňajú horúčku, pocit únavy, (pretrvávajúci) kašeľ, dýchavičnosť, chudnutie, nočné potenie, hnačku, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení alebo prejavy podobné chrípke.

Tehotenstvo, dojčenie a očkovania

- V prípade že ste dostali Remsimu počas tehotenstva alebo ak dojčíte, je dôležité aby ste o tom informovali lekára vášho dieťaťa predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu. Vaše dieťa nesmie dostať „živú vakcínu“, ako je BCG (používa sa na prevenciu tuberkulózy), počas 12 mesiacov po narodení alebo kým dojčíte, pokiaľ lekár vášho dieťaťa neodporučí inak.

Túto kartu majte stále pri sebe až 4 mesiace po vašej poslednej dávke Remsimy, alebo v prípade tehotenstva počas 12 mesiacov po narodení vášho dieťaťa. Vedľajšie účinky sa môžu objaviť po dlhom čase od vašej poslednej dávky.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Remsima 100 mg prášok na infúzny koncentrát infliximab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám dá tiež kartu s pripomienkami pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, o ktorých by ste mali vedieť pred a počas vašej liečby Remsimou.
- Keď začnete používať novú kartu, túto si, prosím, uchovajte 4 mesiace od svojej poslednej dávky Remsimy ako referenciu.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Remsima a na čo sa používa
2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako dostanete Remsimu
3. Ako používať Remsimu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Remsimu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Remsima a na čo sa používa

Remsima obsahuje liečivo infliximab. Infliximab je monoklonálna protilátka – typ bielkoviny, ktorá sa pripája na špecifický cieľ v tele nazývaný TNF (tumor nekrotizujúci faktor) alfa.

Remsima patrí do skupiny liekov nazývaných „blokátory TNF“. Používa sa u dospelých pri nasledujúcich zápalových ochoreniach:

- reumatoidná artritída,
- psoriatická artritída,
- ankylozujúca spondylitída (Bechterevova choroba),
- psoriáza.

Remsima sa tiež používa u dospelých a detí vo veku od 6 rokov na:

- Crohnovu chorobu,
- ulceróznu kolitídu.

Remsima pôsobí selektívnym naviazaním sa na TNF alfa a blokovaním jeho účinku. TNF alfa sa podieľa na zápalových procesoch v tele a jeho blokovaním sa môže znížiť zápal vo vašom tele.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov. Ak máte aktívnu reumatoidnú artritídu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky dostatočne dobre neúčinkujú, budete dostávať Remsimu, ktorú budete používať s iným liekom nazývaným metotrexát na:

- zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby,
- spomalenie poškodenia vašich kĺbov,
- zlepšenie vašich telesných funkcií.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, ktoré je zvyčajne sprevádzané psoriázou. Ak máte aktívnu psoriatickú artritídu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky dostatočne dobre neúčinkujú, budete dostávať Remsimu na:

- zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby,
- spomalenie poškodenia vašich kĺbov,
- zlepšenie vašich telesných funkcií.

Ankylozujúca spondylitída (Bechterevova choroba)

Ankylozujúca spondylitída je zápalové ochorenie chrčtice. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky dostatočne dobre neúčinkujú, budete dostávať Remsimu na:

- zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby,
- zlepšenie vašich telesných funkcií.

Psoriáza

Psoriáza je zápalové ochorenie kože. Ak máte stredne závažnú až závažnú plakovú psoriázu, budete najskôr dostávať iné lieky alebo iné liečby, ako je fototerapia. Ak tieto lieky alebo liečby dostatočne dobre, neúčinkujú budete dostávať Remsimu na zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia.

Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie čreva. Ak máte ulceróznou kolitídu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky dostatočne dobre neúčinkujú, budete dostávať Remsimu na liečbu vášho ochorenia.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čreva. Ak máte Crohnovu chorobu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak nebudú fungovať dostatočne dobre, budete dostávať Remsimu na:

- liečbu aktívnej Crohnovej choroby,
- zníženie počtu neprirodzených otvorov (fistúl) medzi vašim črevom a vašou kožou, ktoré neboli zvládnuté inými liekmi alebo chirurgickým zákrokom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Remsimu

Nesmiete dostávať Remsimu, ak

- ste alergický na infliximab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ste alergický na bielkoviny pochádzajúce z myší,
- máte tuberkulózu (TBC) alebo inú závažnú infekciu, ako je zápal pľúc alebo sepsa (závažná bakteriálna infekcia krvi),
- máte zlyhávanie srdca, ktoré je stredne závažné alebo závažné.

Ak sa vás týka niektorý z vyššie uvedených bodov, nepoužívajte Remsimu. Ak si nie ste niečím istý, pred podaním Remsimy sa poraďte so svojím lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Pred začatím liečby Remsimou alebo počas liečby sa obráťte na svojho lekára, ak:

ste boli už predtým liečený ľubovoľným liekom obsahujúcim infliximab

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste boli v minulosti už liečený liekmi obsahujúcimi infliximab a teraz začínate liečbu Remsimou znovu.
- Ak ste mali prestávku viac ako 16 týždňov vo vašej liečbe infliximabom, je vyššie riziko alergických reakcií, keď znova začínate liečbu.

máte infekcie

- Predtým ako dostanete Remsimu povedzte svojmu lekárovi, ak máte infekciu, aj keď je veľmi slabá.
- Predtým ako dostanete Remsimu povedzte svojmu lekárovi, ak ste niekedy žili alebo cestovali do oblastí, kde sú bežné infekcie nazývané histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza. Tieto infekcie sú vyvolané špecifickými typmi húb, ktoré môžu zasiahnuť pľúca alebo iné časti vášho tela.
- Počas liečby Remsimou môžete ľahšie dostať infekcie. Ak máte 65 rokov alebo viac, máte vyššie riziko.
- Tieto infekcie môžu byť závažné a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, baktériami alebo inými organizmami v prostredí a sepsu, ktorá môže byť život ohrozujúca.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby Remsimou objavia prejavy infekcie. Sú to horúčka, kašeľ, prejavy podobné chrípke, pocit nepohody, červená alebo horúca koža, rany alebo problémy so zubami. Váš lekár môže odporučiť dočasné vysadenie Remsimy.

máte tuberkulózu (TBC)

- Je veľmi dôležité povedať svojmu lekárovi, ak ste niekedy mali TBC alebo ste boli v úzkom kontakte s niekým, kto mal alebo má TBC.
- Váš lekár vás vyšetří, aby zistil, či máte TBC. U pacientov liečených infliximabom sa hlásili prípady TBC aj u pacientov už liečených liekmi na TBC. Váš lekár zaznamená tieto vyšetrenia do vašej karty s pripomienkami pre pacienta.
- Ak sa vášmu lekárovi zdá, že vám hrozí TBC, pred podaním Remsimy vás môže liečiť liekmi na TBC.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia prejavy TBC počas liečby Remsimou. Medzi prejavy patrí pretrvávajúci kašeľ, úbytok telesnej hmotnosti, pocit únavy, horúčka, nočné potenie.

máte vírus hepatitídy B

- Predtým ako dostanete Remsimu povedzte svojmu lekárovi, ak ste nositeľom alebo ste niekedy mali hepatitídu B.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak si myslíte, že by ste mohli byť infikovaný hepatitídou B.
- Váš lekár vás má vyšetriť na vírus hepatitídy B.
- Liečba blokátormi TNF, ako je Remsima, môže vyvolať reaktiváciu vírusu hepatitídy B u pacientov, ktorí sú nositeľmi vírusu, čo môže byť v niektorých prípadoch život ohrozujúce
- Ak u vás dôjde k reaktivácii hepatitídy B, váš lekár bude možno musieť zastaviť liečbu a podať vám lieky, ako napríklad účinné antivirotiká s podpornou liečbou.

máte problémy so srdcom

- Povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek problémy so srdcom, ako je mierne zlyhávanie srdca.
- Váš lekár vám bude chcieť starostlivo sledovať srdce.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia nové prejavy alebo sa prejavy zlyhávania srdca zhoršia počas liečby Remsimou. Prejavy zahŕňajú dýchavičnosť alebo opuch chodidiel.

máte rakovinu a lymfóm

- Predtým ako dostanete Remsimu povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali lymfóm (typ rakoviny krvi) alebo inú rakovinu.
- U pacientov so závažnou reumatoidnou artritídou, ktorí mali toto ochorenie dlhodobo, môže byť vyššie riziko vzniku lymfómu.
- Deti a dospelí používajúci Remsimu môžu mať zvýšené riziko vývoja lymfómu alebo inej rakoviny.

- U niektorých pacientov, ktorí dostávali blokátory TNF vrátane infliximabu, sa vyvinul zriedkavý typ rakoviny nazývaný hepatosplenický T-bunkový lymfóm. Väčšina z týchto pacientov boli chlapci v úradzskom veku alebo mladí muži a väčšina mala buď Crohnovu chorobu, alebo ulceróznú kolitídu. Tento typ rakoviny sa zvyčajne skončil smrťou. Takmer všetci títo pacienti dostávali okrem blokátorov TNF aj lieky obsahujúce azatioprin alebo merkaptopurín.
- U niektorých pacientov liečených infliximabom sa objavili určité typy rakoviny kože. Ak sa vyskytnú počas liečby alebo po liečbe akékoľvek zmeny vo vzhľade vašej pokožky alebo vyrastky na koži, povedzte to svojmu lekárovi.
- U niektorých žien s reumatoidnou artritídou liečených infliximabom sa vyvinula rakovina krčka maternice. Ženám používajúcim Remsimu vrátane tých vo veku nad 60 rokov, môže lekár odporučiť pravidelné vyšetrenia na rakovinu krčka maternice.

máte ochorenie pľúc alebo ste silný fajčiar

- Predtým ako dostanete Remsimu povedzte svojmu lekárovi, ak trpíte ochorením pľúc nazývaným chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) alebo ste silný fajčiar.
- U pacientov s CHOCHP a u pacientov, ktorí sú silní fajčiari, môže byť vyššie riziko vzniku rakoviny pri liečbe Remsimou.

máte ochorenie nervového systému

- Pred podaním Remsimy povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste mali problém, ktorý ovplyvňoval váš nervový systém. Jedná sa o sklerózu multiplex, Guillainov-Barrého syndróm, ak máte záchvaty kŕčov alebo vám diagnostikovali „optickú neuritídu“.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavili príznaky nervového ochorenia počas liečby Remsimou. Znaky zahŕňajú zmeny vo videní, slabosť rúk alebo nôh, necitlivosť alebo brnenie akejkoľvek časti vášho tela.

máte neprirodzené kožné otvory

- Pred podaním Remsimy povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek neprirodzené kožné otvory (fistuly).

ste boli alebo máte byť očkovaný

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste boli nedávno očkovaný alebo sa chystáte na očkovanie.
- Pred začatím liečby Remsimou máte dostať odporúčané očkovania. Počas liečby Remsimou môžete dostať niektoré očkovania, ale nemajú sa vám podať očkovania živými vakcínami (vakcíny obsahujúce živú, ale oslabenú infekčnú látku), pretože tie môžu vyvolať infekcie.
- Ak ste dostávali Remsimu počas tehotenstva, aj vaše dieťa môže mať tiež vyššie riziko vzniku infekcie v dôsledku podania živej vakcíny počas prvého roka života. Je dôležité, aby ste povedali lekárom svojho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom o vašom používaní Remsima, aby mohli rozhodnúť, kedy má vaše dieťa dostať akúkoľvek vakcínu vrátane živých vakcín, ako je BCG vakcína (používaná na prevenciu tuberkulózy).
- Ak dojdete, je dôležité, aby ste povedali lekárom vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom o vašom používaní Remsima predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu. Viac informácií pozri v časti Tehotenstvo a dojčenie.

ste dostali, alebo máte dostať infekčné látky na liečebné účely

- Ak ste v nedávnej minulosti dostali alebo je u vás naplánované, že dostanete liečbu infekčnými látkami na liečebné účely (ako je napr. podanie BCG používané na liečbu rakoviny), porozprávajte sa so svojím lekárom.

máte mať chirurgické zákroky alebo zákroky na zuboch

- Povedzte svojmu lekárovi, ak sa chystáte podstúpiť akékoľvek chirurgické zákroky alebo zákroky na zuboch.
- Povedzte svojmu chirurgovi alebo zubárovi, že sa liečite Remsimou a ukážte mu svoju kartu s pripomienkami pre pacienta.

máte problémy s pečeňou

- U niektorých pacientov dostávajúcich Remsimu sa vyvinuli závažné problémy s pečeňou.
- Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby Remsimou objavia príznaky problémov s pečeňou. Prejavy zahŕňajú zožltnutie kože a očí, tmavohnedo sfarbený moč, bolesť alebo opuch v pravej hornej oblasti žalúdka, bolesť kĺbov, vyrážky na koži alebo horúčku.

máte nízky počet krviniek

- U niektorých pacientov dostávajúcich Remsimu môže dôjsť k tomu, že telo nevytvára dostatok krviniek, ktoré pomáhajú v boji proti infekcii a pri zástave krvácania.
- Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby Remsimou objavia príznaky nízkeho počtu krviniek. Prejavy zahŕňajú pretrvávajúcu horúčku, krvácanie alebo modriny vznikajúce oveľa rýchlejšie, malé červené alebo fialové škvrny vyvolané krvácaním do kože alebo bledosť.

máte poruchu imunitného systému

- U niektorých pacientov dostávajúcich Remsimu sa vyvinuli príznaky poruchy imunitného systému nazývanej lupus.
- Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby Remsimou objavia príznaky lupusu. Prejavy zahŕňajú bolesť kĺbov alebo vyrážku na lícach alebo rukách, ktorá je citlivá na svetlo.

Deti a dospelí

Informácie uvedené vyššie sa týkajú aj detí a dospelých. Navyše:

- U niektorých detských a dospelých pacientov, ktorí dostávali blokátory TNF ako je infliximab, sa vyvinula rakovina vrátane neobvyklých typov, ktorá niekedy skončila smrťou.
- V porovnaní s dospelými sa infekcie vyvinuli častejšie u detí dostávajúcich infliximab.
- Pred začatím liečby Remsimou majú deti dostať odporúčané očkovania. Počas používania Remsimy môžu deti dostať niektoré očkovania, ale nemajú sa im podať živé vakcíny.

Remsima sa má používať u detí len v prípade, že sú liečené na Crohnovu chorobu alebo ulceróznou kolitídou. Tieto deti musia byť 6-ročné alebo staršie.

Ak si nie ste istý, či sa vás niektorý z vyššie uvedených bodov týka, pred podaním Remsimy sa poraďte so svojím lekárom.

Iné lieky a Remsima

Pacienti, ktorí trpia zápalovým ochorením, už užívajú lieky na liečbu svojho problému. Tieto lieky môžu spôsobiť vedľajšie účinky. Váš lekár vám poradí, ktoré ďalšie lieky musíte ďalej užívať počas liečby Remsimou.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase používali, resp. budete používať ďalšie lieky vrátane akýchkoľvek iných liekov na liečbu Crohnovej choroby, ulceróznej kolitídy, reumatoidnej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, psoriatickej artritídy alebo psoriázy alebo liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, ako sú vitamíny a rastlinné prípravky, povedzte to svojmu lekárovi.

Predovšetkým povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z nasledovných liekov:

- lieky, ktoré ovplyvňujú váš imunitný systém.
- Kineret (ktorý obsahuje anakinra). Remsima a Kineret sa nemajú používať súbežne.
- Orencia (ktorá obsahuje abatacept). Remsima a Orencia sa nemajú používať súbežne.

Počas používania Remsimy nesmiete byť očkovaný živými vakcínami. Ak ste počas tehotenstva používali Remsimu alebo keď dostávate Remsima počas dojčenia, povedzte o tom lekárovi svojho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, ktorí sa starajú o vaše dieťa predtým, ako vaše dieťa dostane akékoľvek vakcíny.

Ak si nie ste istý, či sa vás niektorý z vyššie uvedených bodov týka, pred podaním Remsimy sa poraďte so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Tehotenstvo a dojčenie a plodnosť

- Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako sa vám podajú tento liek. Remsima sa má používať počas tehotenstva alebo dojčenia, len ak to váš lekár považuje za potrebné.
- Zabráňte otehotneniu počas liečby Remsimou a ešte 6 mesiacov po skončení liečby. Porozprávajte sa s vaším lekárom o používaní antikoncepcie počas tohto obdobia.
- Ak ste dostali Remsimu počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať vyššie riziko získania infekcie.
- Je dôležité, aby ste lekárovi vášho dieťaťa a ostatným zdravotníckym pracovníkom povedali o vašej liečbe Remsimou predtým, ako sa vášmu dieťaťu podá akákoľvek vakcína. Ak ste dostali Remsimu počas tehotenstva, podanie BCG vakcíny (používanej na prevenciu tuberkulózy) vášmu dieťaťu do 12 mesiacov po narodení môže viesť k infekcii so závažnými komplikáciami vrátane úmrtia. Živé vakcíny, ako je BCG vakcína, sa nemajú podať vášmu dieťaťu do 12 mesiacov po narodení, pokiaľ lekár vášho dieťaťa neodporučí inak. Viac informácií pozri v časti o očkovaní.
- Ak dojdíte, je dôležité, aby ste povedali lekárom vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom o vašom používaní Remsima predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu. Kým dojdíte, vášmu dieťaťu sa nemajú podať živé vakcíny, pokiaľ lekár vášho dieťaťa neodporučí inak.
- Závažne znížený počet bielych krviniek sa hlásil u dojčiat narodených ženám liečeným infliximabom počas tehotenstva. Ak má vaše dieťa pretrvávajúce horúčky alebo infekcie, okamžite kontaktujte lekára vášho dieťaťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že by Remsima ovplyvňovala vašu schopnosť viesť vozidlá, používať nástroje alebo obsluhovať stroje. Ak po podaní Remsimy cítite unavený, máte pocit závratu alebo sa necítite dobre, nevedzte vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje.

Remsima obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Predtým ako sa vám Remsima podá, sa však zmieša s roztokom obsahujúcim sodík. Ak ste na diéte s nízkym obsahom soli, porozprávajte sa so svojím lekárom.

3. Ako používať Remsimu

Reumatoidná artritída

Zvyčajná dávka je 3 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti.

Psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída (Bechterevova choroba), psoriáza, ulcerózna kolitída a Crohnova choroba

Zvyčajná dávka je 5 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti.

Ako sa Remsima podáva

- Remsimu vám bude podávať váš lekár alebo zdravotná sestra.
- Váš lekár alebo zdravotná sestra pripraví liek na infúziu.
- Liek sa bude podávať ako infúzia (kvapková infúzia) (počas 2 hodín) do jednej z vašich žíl, zvyčajne na ruke. Po tretej liečbe sa váš lekár môže rozhodnúť vám podať vašu dávku Remsimy počas 1 hodiny.
- Počas podávania Remsimy a tiež 1 až 2 hodiny po podaní budete sledovaný.

Koľko Remsimy sa podáva

- Váš lekár určí vašu dávku a ako často budete dostávať Remsimu. To závisí od vášho ochorenia, telesnej hmotnosti a od vašej odpovede na Remsimu.
- Nižšie uvedená tabuľka ukazuje, ako často budete zvyčajne dostávať tento liek po vašej prvej dávke.

2. dávka	2 týždne po vašej 1. dávke
3. dávka	6 týždňov po vašej 1. dávke
Ďalšie dávky	každých 6 až 8 týždňov v závislosti od vášho ochorenia

Použitie u detí a dospelých

U detí (vo veku 6 rokov alebo starších) liečených na Crohnovu chorobu alebo ulceróznu kolitídu je odporúčaná dávka rovnaká ako pre dospelých.

Ak dostanete viac Remsimy, ako máte

Keďže vám tento liek podáva váš lekár alebo zdravotná sestra, je nepravdepodobné, že ho dostanete príliš veľa. Nie sú známe žiadne vedľajšie účinky po podaní príliš veľkej dávky Remsimy.

Ak zabudnete alebo vynecháte infúziu Remsimy

Ak zabudnete alebo vynecháte termín na podanie Remsimy, čo najskôr si dohodnite iný termín.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Väčšina vedľajších účinkov je miernych až stredne závažných. U niektorých pacientov sa však môžu vyskytnúť závažné vedľajšie účinky a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu objaviť tiež po skončení vašej liečby Remsimou.

Okamžite povedzte vášmu lekárovi, ak si všimnete čokoľvek z nasledujúceho:

- **prejavy alergickej reakcie**, ako sú opuch tváre, pier, úst alebo hrdla, ktoré môžu spôsobiť ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním, kožnú vyrážku, žihľavku, opuch rúk, chodidiel alebo členkov. Niektoré z týchto reakcií môžu byť závažné alebo život ohrozujúce. Alergická reakcia sa môže objaviť v priebehu 2 hodín od injekcie alebo neskôr. Ďalšie prejavy vedľajších účinkov súvisiacich s alergiou, ktoré sa môžu vyskytnúť počas 12 dní po podaní injekcie, sú bolesť svalov, horúčka, bolesť kĺbov alebo čeluste, bolesť v hrdle alebo bolesť hlavy.
- **prejavy problému so srdcom**, ako sú nepríjemný pocit alebo bolesť na hrudníku, bolesť ramena, bolesť žalúdka, dýchavičnosť, úzkosť, točenie hlavy, závrat, mdloby, potenie, nevoľnosť (napínanie na vracanie), vracanie, chvenie alebo búšenie v hrudi, rýchly alebo pomalý srdcový rytmus, a opuch chodidiel.
- **prejavy infekcie (vrátane TBC)**, ako sú horúčka, pocit únavy, kašeľ, ktorý môže pretrvávajúť, dýchavičnosť, príznaky podobné chrípke, úbytok telesnej hmotnosti, nočné potenie, hnačka, rany, hromadenie hnisu v čreve alebo okolo konečníka (absces), problémy so zubami alebo pocit pálenia pri močení.

- **prejavy naznačujúce rakovinu**, ktoré zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na opuch lymfatických uzlín, úbytok telesnej hmotnosti, horúčku, nezvyčajné kožné výrastky, zmeny materských znamienok alebo sfarbenia pokožky alebo nezvyčajné krvácanie z pošvy.
- **prejavy problému s pľúcami**, ako sú kašeľ, problémy s dýchaním alebo tlak na hrudi.
- **prejavy problému nervového systému (vrátane problémov s očami)**, ako sú prejavy cievnnej mozgovej príhody (náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela; náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením; problémy s videním u jedného alebo oboch očí, ťažkosti s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie alebo silná bolesť hlavy), záchvaty kŕčov, brnenie/strata citlivosti akejkoľvek časti vášho tela, alebo slabosť rúk alebo nôh, zmeny vo videní, ako je dvojité videnie alebo iné problémy s očami.
- **prejavy problému s pečeňou** (vrátane infekcie hepatitídy B, ak ste mali hepatitídu B v minulosti), ako sú zožltnutie kože alebo očí, tmavohnedo sfarbený moč, bolesť alebo opuch v pravej hornej oblasti žalúdka, bolesť kĺbov, vyrážky na koži alebo horúčka.
- **prejavy poruchy imunitného systému**, ako sú bolesť kĺbov alebo vyrážka na lícach alebo rukách, ktorá je citlivá na slnko (lupus) alebo kašeľ, dýchavičnosť, horúčka alebo vyrážka na koži (sarkoidóza).
- **prejavy zlého krvného obrazu**, ako sú pretrvávajúca horúčka, krvácanie alebo modriny vznikajúce oveľa rýchlejšie, malé červené alebo fialové škvrny vyvolané krvácaním do kože alebo bledosť.
- **prejavy závažných kožných problémov**, ako sú červenkasté terčovité škvrny alebo okrúhle fľaky na trupe často s pľuzgiermi v strede, veľké plochy odlupujúcej sa kože, vredy v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a očiach alebo malé hrčky naplnené hnisom, ktoré sa môžu šíriť po tele. Tieto kožné reakcie môžu byť sprevádzané horúčkou.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak si všimnete ktorýkoľvek z vyššie uvedených účinkov.

Nasledujúce vedľajšie účinky boli pozorované pri Remsime:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- bolesť žalúdka, pocit nevoľnosti
- vírusové infekcie, ako je herpes alebo chrípka
- infekcie horných dýchacích ciest, ako je zápal prínosových dutín
- bolesť hlavy
- vedľajší účinok z dôvodu infúzie
- bolesť.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- zmeny vo funkcii pečene, zvýšená hladina pečeňových enzýmov (ktorá sa prejaví pri vyšetrení krvi)
- infekcie pľúc alebo hrudníka, ako je zápal priedušiek alebo zápal pľúc
- problémové alebo bolestivé dýchanie, bolesť na hrudi
- krvácanie do žalúdka alebo čriev, hnačka, porucha trávenia, pálenie záhy, zápcha
- žihľavka, svrbiaca vyrážka alebo suchá koža
- problémy s rovnováhou alebo pocit závratu
- horúčka, zvýšené potenie
- problémy s krvným obehom, ako je nízky alebo vysoký krvný tlak
- modriny, nával horúčavy alebo krvácanie z nosa, teplá červená koža (nával horúčavy)
- pocit únavy alebo slabosti
- bakteriálne infekcie, ako je otrava krvi, vred alebo infekcia kože (celulitída)
- infekcia kože vyvolaná hubami
- problémy s krvou, ako je anémia alebo nízky počet bielych krviniek
- opuchnuté lymfatické uzliny
- depresia, problémy so spánkom
- problémy s očami, vrátane červených očí a infekcií
- rýchly tlkot srdca (tachykardia) alebo palpitácie (búšenie srdca)

- bolesť v kĺboch, svaloch alebo chrbte
- infekcia močových ciest
- psoriáza, kožné problémy, ako je ekzém a vypadávanie vlasov
- reakcie v mieste podania injekcie, ako je bolesť, opuch, sčervenanie alebo svrbenie
- zimnica, hromadenie tekutiny pod kožou, čo spôsobuje opuch
- pocit znecitlivenia alebo brnenia.

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- nedostatočné krvné zásobovanie, opuch žily
- hromadenie krvi mimo krvných ciev (hematóm) alebo modrina
- kožné problémy, ako sú pľuzgiere, bradavice, nezvyčajné sfarbenie kože alebo pigmentácia alebo opuch pier alebo zhrubnutie kože alebo červená, šupinatá a olupujúca sa koža
- závažné alergické reakcie (napr. anafylaxia), porucha imunitného systému nazývaná lupus, alergické reakcie na cudzie bielkoviny
- rany, ktoré sa hoja dlhšie
- opuch pečene (hepatitída) alebo žlčníka, poškodenie pečene
- roztržitosť, podráždenosť, zmätenosť, nervozita
- problémy s očami, vrátane rozmazaného alebo zhoršeného videnia, opuchnutých očí alebo jačmeňov
- nové alebo zhoršené srdcové zlyhávanie, pomalý tep
- mdloby
- kŕče, nervové problémy
- otvor v čreve alebo nepriechodnosť čriev, bolesť žalúdka alebo kŕče
- opuch podžalúdkovej žľazy (pankreatitída)
- hubové infekcie, ako je kvasinková infekcia alebo hubová infekcia nechtov
- problémy s pľúcami (ako je edém)
- tekutina v oblasti pľúc (pleurálny výpotok)
- zúžené dýchacie cesty v pľúcach vyvolávajúce sťažené dýchanie
- zápal výstelky pľúc vyvolávajúci ostrú bolesť v hrudníku, ktorá sa zhoršuje pri dýchaní (zápal pohrudnice)
- tuberkulóza
- infekcie obličiek
- nízky počet krvných doštičiek, príliš veľa bielych krviniek
- infekcie pošvy
- výsledky krvného vyšetrenia preukazujúce „protilátky“ proti vlastnému telu
- zmeny hladín cholesterolu a tukov v krvi.

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- typ rakoviny krvi (lymfóm)
- vaša krv nedostatočne zásobuje vaše telo kyslíkom, problémy s krvným obehom, ako je zúženie krvných ciev
- zápal výstelky mozgu (meningitída)
- infekcie z dôvodu oslabeného imunitného systému
- infekcia hepatitídy B, ak ste mali hepatitídu B v minulosti
- zápal pečene vyvolaný problémom s imunitným systémom (autoimunitná hepatitída)
- problém s pečeňou vyvolávajúci zožltnutie kože alebo očí (žltacka)
- nezvyčajný opuch alebo rast tkaniva
- závažná alergická reakcia, ktorá môže vyvolať stratu vedomia a môže byť život ohrozujúca (anafylaktický šok)
- opuch malých krvných ciev (vaskulitída)
- poruchy imunity, ktoré môžu ovplyvniť pľúca, kožu a lymfatické uzliny (ako je sarkoidóza)
- hromadenie imunitných buniek vyvolané imunitnou odpoveďou (granulomatózne lézie)
- ľahostajnosť alebo chýbanie citov

- závažné kožné problémy, ako je toxická epidermálna nekrolýza, Stevens-Johnsonov syndróm a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza
- iné kožné problémy, ako sú multiformný erytém, pľuzgiere a olupovanie kože alebo vriedky (furunkulóza)
- závažné poruchy nervového systému, ako je transverzná myelitída, ochorenie podobné skleróze multiplex, zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm
- zápal oka, ktorý môže vyvolať zmeny vo videní vrátane slepoty
- tekutina vo výstelke srdca (perikardiálny výpotok)
- závažné problémy s pľúcami (ako je intersticiálna pľúcna choroba)
- melanóm (typ rakoviny kože)
- rakovina krčka maternice
- nízke počty krviniek, vrátane závažne zníženého počtu bielych krviniek
- malé červené alebo fialové škvrny vyvolané krvácaním do kože
- nezvyčajné hodnoty bielkoviny v krvi nazývanej „komplementový faktor“, ktorý je súčasťou imunitného systému
- lichenoidné reakcie (svrbiaca červeno-purpurová kožná vyrážka a/alebo vláknité bielosivé čiary na slizniciach).

Neznáme: časť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- rakovina u detí a dospelých
- zriedkavá rakovina krvi, ktorá postihuje väčšinou dospievajúcich alebo mladých mužov (hepatosplenický T-bunkový lymfóm)
- zlyhanie pečene
- nádor z Merkelových buniek (typ rakoviny kože)
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži.
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (vyzerá ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou)
- srdcový infarkt
- cievna mozgová príhoda
- prechodná strata videnia vyskytujúca sa počas infúzie alebo do 2 hodín po nej
- infekcia vyvolaná živou vakcínou v dôsledku oslabeného imunitného systému.

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

U detí, ktoré dostávali infliximab na Crohnovu chorobu, sa ukázalo niekoľko rozdielov vo vedľajších účinkoch oproti dospelým, ktorí dostávali infliximab na Crohnovu chorobu. Vedľajšie účinky, ktoré boli častejšie u detí, sú: málo červených krviniek (anémia), krv v stolici, nízke celkové hladiny bielych krviniek (leukopénia), sčervenanie (nával tepla), vírusové infekcie, nízke hladiny bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekciám (neutropénia), zlomenina kosti, bakteriálna infekcia a alergické reakcie dýchacích ciest.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Remsimu

Remsimu budú zvyčajne uchovávať zdravotnícki pracovníci. Podrobnosti o uchovávaní, v prípade potreby, sú nasledovné:

- Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
- Tento liek sa môže tiež uchovávať v pôvodnej škatuli mimo chladničky, do maximálne 25 °C počas jedného 6 mesačného obdobia, nesmie však presiahnuť pôvodný dátum expirácie. V takomto prípade liek nevracajte naspäť do chladničky. Nový dátum expirácie zahŕňajúci deň/mesiac/rok napíšte na škatuľu. Tento liek zlikvidujte, ak ho nepoužijete do konca nového dátumu expirácie alebo do dátumu expirácie vytlačenom na škatuli, podľa toho, ktorý nastane skôr.
- Po príprave Remsimy na infúziu sa odporúča použiť ju čo najskôr (v priebehu 3 hodín). Ak sa však roztok pripraví za sterilných podmienok, môže sa uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C až počas 60 dní a počas ďalších 24 hodín pri 25 °C po vybratí z chladničky.
- Nepoužívajte tento liek, ak má zmenenú farbu alebo obsahuje častice.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Remsima obsahuje

- Liečivo je infliximab. Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg infliximabu. Po príprave obsahuje každý ml 10 mg infliximabu.
- Ďalšie zložky sú sacharóza, polysorbát 80, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného a dihydrát fosforečnanu disodného.

Ako vyzerá Remsima a obsah balenia

Remsima sa dodáva v sklenenej injekčnej liekovke, ktorá obsahuje prášok na prípravu infúzneho koncentráту. Prášok je biely.

Remsima sa vyrába v baleniach po 1, 2, 3, 4 alebo 5 injekčných liekovkách. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Nemecko

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

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

Španielsko

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

OKTAL PHARMA d.o.o.

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: + 385 1 6595 777
oktal-pharma@oktal-pharma.hr

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: + 357 22741741

Latvija

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

Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Iné zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúce informácie sú určené len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pacienti, ktorí sú liečení Remsimou, majú dostať kartu s pripomienkami pre pacienta.

Návod na použitie a zaobchádzanie – podmienky na uchovávanie

- Uchovávajúte pri 2 °C – 8 °C.

Remsima sa môže uchovávať pri teplotách do maximálne 25 °C počas jedného 6-mesačného obdobia, nesmie však presiahnuť pôvodný dátum expirácie. Nový dátum expirácie sa musí napísať na škatuľu. Po vybratí z chladničky sa Remsima nesmie vrátiť späť do chladničky.

Návod na použitie a zaobchádzanie – rekonštitúcia, zriedenie a podanie

V záujme zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov sa má zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

1. Musí sa vypočítať dávka a počet injekčných liekoviek Remsimy. Každá injekčná liekovka Remsimy obsahuje 100 mg infliximabu. Musí sa vypočítať celkový potrebný objem rekonštituovaného roztoku Remsimy.
2. Za aseptických podmienok sa má rekonštituovať obsah každej injekčnej liekovky Remsimy s 10 ml vody na injekcie za použitia striekačky s ihlou kalibru 21 (0,8 mm) alebo menšou. Vyklápací kryt treba odstrániť z injekčnej liekovky a jej vrch utrieť tampónom namočeným v 70 % alkohole. Injekčná ihla sa má vpichnúť do injekčnej liekovky cez stred gumenej zátky a prúd vody na injekcie nasmerovať na sklenenú stenu injekčnej liekovky. Otáčaním injekčnej liekovky treba jemne rozvrieť roztok, aby sa rozpustil prášok. Musí sa zabrániť dlhodobému alebo veľmi silnému miešaniu. S INJEKČNOU LIEKOVKOU SA NESMIE TRIAŠŤ. Pri rekonštitúcii môže dôjsť k spenieniu roztoku. Rekonštituovaný roztok sa má nechať 5 minút stáť. Roztok má byť bezfarebný až bledožltý a opaleskujúci. Pretože infliximab je bielkovina, môže sa v roztoku vytvoriť niekoľko jemných priesvitných častíc. Roztok sa nesmie použiť, ak sú v ňom nepriesvitné častice, má zmenenú farbu alebo sú v ňom iné cudzie častice.
3. Potrebný objem rekonštituovaného roztoku Remsimy sa má zriediť na 250 ml s infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Rekonštituovaný roztok Remsimy neriedte žiadnym iným rozpúšťadlom. Riedenie sa môže uskutočniť tak, že z 250 ml sklenenej fľaše alebo infúzneho vaku 9 mg/ml (0,9 %) infúzneho roztoku chloridu sodného sa odoberie rovnaký objem, ako je objem rekonštituovaného roztoku Remsimy. Potrebný objem rekonštituovaného roztoku Remsimy sa má pomaly pridávať do 250 ml infúznej fľaše alebo infúzneho vaku a jemne premiešavať. Pre objemy väčšie ako 250 ml buď použite väčší infúzny vak (napr. 500 ml, 1000 ml) alebo použite viaceré 250 ml infúzne vaky, aby sa zabezpečilo, že koncentrácia infúzneho roztoku neprekročí 4 mg/ml. Ak sa po rekonštitúcii a zriedení uchováva v chladničke, infúzny roztok sa musí pred krokom 4 (podanie infúzie) nechať dosiahnuť izbovú teplotu 25 °C počas 3 hodín. Uchovávanie počas viac ako 24 hodín pri 2 °C – 8 °C sa vzťahuje len k príprave Remsima v infúznom vaku.
4. Infúzny roztok sa má podávať po dobu nie kratšiu, než je odporúčané trvanie infúzie (pozri časť 3). Použiť sa má len infúzna súprava vybavená prietokovým, sterilným, nepyrogénnym, bielkoviny málo viažucim filtrom (veľkosť pórov 1,2 mikrometrov alebo menej). Keďže infúzny roztok neobsahuje konzervačné látky, odporúča sa začať ho podávať čo najskôr a počas 3 hodín po rekonštitúcii a zriedení. Ak sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávaní počas používania a pred samotným použitím sú zodpovednosťou používateľa a nemá byť dlhšia ako 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia/riedenie neprebehli za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Akákoľvek nepoužitá časť infúzneho roztoku sa nemá uchovávať na ďalšie použitie.

5. Remsima sa má pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje pevné čiastočky alebo či jej farba nie je zmenená. Roztok sa nemá použiť, ak sa spozorujú nepriehľadné častice, zmena farby alebo cudzie častice.
6. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Písomná informácia pre používateľa

Remsima 120 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke infliximab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám dá tiež kartu s pripomienkami pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, o ktorých by ste mali vedieť pred a počas vašej liečby Remsimou.
- Keď začnete používať novú kartu, túto si, prosím, uchovajte 4 mesiace od svojej poslednej dávky Remsimy ako referenciu.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Remsima a na čo sa používa
2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako dostanete Remsimu
3. Ako používať Remsimu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Remsimu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Remsima a na čo sa používa

Remsima obsahuje liečivo infliximab. Infliximab je monoklonálna protilátka – typ bielkoviny, ktorá sa pripája na špecifický cieľ v tele nazývané TNF (tumor nekrotizujúci faktor) alfa.

Remsima patrí do skupiny liekov nazývaných „blokátory TNF“. Používa sa u dospelých pri nasledujúcich zápalových ochoreniach:

- reumatoidná artritída
- psoriatická artritída
- ankylozujúca spondylitída (Bechterevova choroba)
- psoriáza
- Crohnova choroba
- ulcerózna kolitída.

Remsima pôsobí selektívnym naviazaním sa na TNF alfa a blokovaním jeho účinku. TNF alfa sa podieľa na zápalových procesoch v tele a jeho blokovaním sa môže znížiť zápal vo vašom tele.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov. Ak máte aktívnu reumatoidnú artritídu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky dostatočne dobre neúčinkujú, budete dostávať Remsimu, ktorú budete používať s iným liekom nazývaným metotrexát na:

- zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby,
- spomalenie poškodenia vašich kĺbov,
- zlepšenie vašich telesných funkcií.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, ktoré je zvyčajne sprevádzané psoriázou. Ak máte aktívnu psoriatickú artritídu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky dostatočne dobre neúčinkujú, budete dostávať Remsimu na:

- zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby,
- spomalenie poškodenia vašich kĺbov,
- zlepšenie vašich telesných funkcií.

Ankylozujúca spondylitída (Bechterevova choroba)

Ankylozujúca spondylitída je zápalové ochorenie chrčtice. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky dostatočne dobre neúčinkujú, budete dostávať Remsimu na:

- zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby,
- zlepšenie vašich telesných funkcií.

Psoriáza

Psoriáza je zápalové ochorenie kože. Ak máte stredne závažnú až závažnú plakovú psoriázu, budete najskôr dostávať iné lieky alebo iné liečby, ako je fototerapia. Ak tieto lieky alebo liečby dostatočne dobre, neúčinkujú budete dostávať Remsimu na zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia.

Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie čreva. Ak máte ulceróznou kolitídu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky dostatočne dobre neúčinkujú, budete dostávať Remsimu na liečbu vášho ochorenia.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čreva. Ak máte Crohnovu chorobu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak nebudú fungovať dostatočne dobre, budete dostávať Remsimu na:

- liečbu aktívnej Crohnovej choroby,
- zníženie počtu neprirodených otvorov (fistúl) medzi vašim črevom a vašou kožou, ktoré neboli zvládnuté inými liekmi alebo chirurgickým zákrokom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Remsimu

Nesmiete používať Remsimu, ak

- ste alergický na infliximab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ste alergický na bielkoviny pochádzajúce z myší,
- máte tuberkulózu (TBC) alebo inú závažnú infekciu, ako je zápal pľúc alebo sepsa (závažná bakteriálna infekcia krvi),
- máte zlyhávanie srdca, ktoré je stredne závažné alebo závažné.

Ak sa vás týka niektorý z vyššie uvedených bodov, nepoužívajte Remsimu. Ak si nie ste niečím istý, pred podaním Remsimy sa poraďte so svojím lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Pred začatím liečby Remsimou alebo počas liečby sa obráťte na svojho lekára, ak:

ste boli už predtým liečený ľubovoľným liekom obsahujúcim infliximab

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste boli v minulosti už liečený liekmi obsahujúcimi infliximab a teraz začínate liečbu Remsimou znovu.
- Ak ste mali prestávku viac ako 16 týždňov vo vašej liečbe infliximabom, je vyššie riziko alergických reakcií, keď znova začínate liečbu.

máte lokálne infekcie v mieste podania injekcie

- U niektorých pacientov, ktorí dostávali infliximab injekciou pod kožu, došlo k lokálnym reakciám v mieste podania injekcie. Medzi príznaky lokálnej reakcie v mieste podania injekcie môže patriť sčervenanie, bolesť, svrbenie, opuch, tvrdosť, podliatiny, krvácanie, pocit chladu, pocit brnenia, podráždenie, vyrážka, vred, žihľavka, pľuzgiere a chrasta na koži v mieste podania injekcie.
- Väčšina z týchto reakcií je mierna až stredne závažná a väčšinou samy ustúpia za deň.

máte infekcie

- Predtým ako dostanete Remsimu povedzte svojmu lekárovi, ak máte infekciu, aj keď je veľmi slabá.
- Predtým ako dostanete Remsimu povedzte svojmu lekárovi, ak ste niekedy žili alebo cestovali do oblastí, kde sú bežné infekcie nazývané histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza. Tieto infekcie sú vyvolané špecifickými typmi húb, ktoré môžu zasiahnuť pľúca alebo iné časti vášho tela.
- Počas liečby Remsimou môžete ľahšie dostať infekcie. Ak máte 65 rokov alebo viac, máte vyššie riziko.
- Tieto infekcie môžu byť závažné a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, baktériami alebo inými organizmami v prostredí a sepsu, ktorá môže byť život ohrozujúca.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby Remsimou objavia prejavy infekcie. Sú to horúčka, kašeľ, prejavy podobné chrípke, pocit nepohody, červená alebo horúca koža, rany alebo problémy so zubami. Váš lekár môže odporučiť dočasné vysadenie Remsimy.

máte tuberkulózu (TBC)

- Je veľmi dôležité povedať svojmu lekárovi, ak ste niekedy mali TBC alebo ste boli v úzkom kontakte s niekým, kto mal alebo má TBC.
- Váš lekár vás vyšetří, aby zistil, či máte TBC. U pacientov liečených infliximabom sa hlásili prípady TBC aj u pacientov už liečených liekmi na TBC. Váš lekár zaznamená tieto vyšetrenia do vašej karty s pripomienkami pre pacienta.
- Ak sa vášmu lekárovi zdá, že vám hrozí TBC, pred podaním Remsimy vás môže liečiť liekmi na TBC.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia prejavy TBC počas liečby Remsimou. Medzi prejavy patrí pretrvávajúci kašeľ, úbytok telesnej hmotnosti, pocit únavy, horúčka, nočné potenie.

máte vírus hepatitídy B

- Predtým ako použijete Remsimu povedzte svojmu lekárovi, ak ste nositeľom alebo ste niekedy mali hepatitídu B.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak si myslíte, že by ste mohli byť infikovaný hepatitídou B.
- Váš lekár vás má vyšetriť na vírus hepatitídy B.
- Liečba blokátormi TNF, ako je Remsima, môže vyvolať reaktiváciu vírusu hepatitídy B u pacientov, ktorí sú nositeľmi vírusu, čo môže byť v niektorých prípadoch život ohrozujúce
- Ak u vás dôjde k reaktivácii hepatitídy B, váš lekár bude možno musieť zastaviť liečbu a podať vám lieky, ako napríklad účinné antivirotiká s podpornou liečbou.

máte problémy so srdcom

- Povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek problémy so srdcom, ako je mierne zlyhávanie srdca.
- Váš lekár vám bude chcieť starostlivo sledovať srdce.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia nové prejavy alebo sa prejavy zlyhávania srdca zhoršia počas liečby Remsimou. Prejavujú zahŕňajú dýchavičnosť alebo opuch chodidiel.

máte rakovinu a lymfóm

- Predtým ako dostanete Remsimu povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali lymfóm (typ rakoviny krvi) alebo inú rakovinu.
- U pacientov so závažnou reumatoidnou artritídou, ktorí mali toto ochorenie dlhdo, môže byť vyššie riziko vzniku lymfómu.
- Pacienti používajúci Remsimu môžu mať zvýšené riziko vývoja lymfómu alebo inej rakoviny.
- U niektorých pacientov, ktorí dostávali blokátory TNF vrátane infliximabu, sa vyvinul zriedkavý typ rakoviny nazývaný hepatosplenický T-bunkový lymfóm. Väčšina z týchto pacientov chlapci hlapci v tínedžerskom veku alebo mladí muži a väčšina mala buď Crohnovu chorobu alebo ulceróznu kolitídu. Tento typ rakoviny sa zvyčajne skončil smrťou. Takmer všetci títo pacienti dostávali okrem blokátorov TNF aj lieky obsahujúce azatioprin alebo merkaptopurín. U niektorých pacientov liečených infliximabom sa objavili určité typy rakoviny kože. Ak sa vyskytnú počas liečby alebo po liečbe akékoľvek zmeny vo vzhľade vašej pokožky alebo výrastky na koži, povedzte to svojmu lekárovi.
- U niektorých žien s reumatoidnou artritídou liečených infliximabom sa vyvinula rakovina krčka maternice. Ženám používajúcim Remsimu vrátane tých vo veku nad 60 rokov, môže lekár odporučiť pravidelné vyšetrenia na rakovinu krčka maternice.

máte ochorenie pľúc alebo ste silný fajčiar

- Predtým ako dostanete Remsimu povedzte svojmu lekárovi, ak trpíte ochorením pľúc nazývaným chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) alebo ste silný fajčiar.
- U pacientov s CHOCHP a u pacientov, ktorí sú silní fajčiari, môže byť vyššie riziko vzniku rakoviny pri liečbe Remsimou.

máte ochorenie nervového systému

- Pred podaním Remsimy povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste mali problém, ktorý ovplyvňoval váš nervový systém. Jedná sa o sklerózu multiplex, Guillainov-Barrého syndróm, ak máte záchvaty kŕčov alebo vám diagnostikovali „optickú neuritídu“.
- Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavili príznaky nervového ochorenia počas liečby Remsimou. Znaky zahŕňajú zmeny vo videní, slabosť rúk alebo nôh, necitlivosť alebo brnenie akejkoľvek časti vášho tela.

máte neprirodzené kožné otvory

- Pred podaním Remsimy povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek neprirodzené kožné otvory (fistuly).

ste boli alebo máte byť očkovaný

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste boli nedávno očkovaný alebo sa chystáte na očkovanie.
- Pred začatím liečby Remsimou máte dostať odporúčané očkovania. Počas liečby Remsimou môžete dostať niektoré očkovania, ale nemajú sa vám podať očkovania živými vakcínami (vakcíny obsahujúce živú, ale oslabenú infekčnú látku), pretože tie môžu vyvolať infekcie.
- Ak ste dostávali Remsimu počas tehotenstva, aj vaše dieťa môže mať tiež vyššie riziko vzniku infekcie v dôsledku podanialivej vakcíny počas prvého roka života. Je dôležité, aby ste povedali lekárom svojho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom o vašom používaní Remsima, aby mohli rozhodnúť, kedy má vaše dieťa dostať akúkoľvek vakcínu vrátane živých vakcín, ako je BCG vakcína (používaná na prevenciu tuberkulózy).
- Ak dojdete, je dôležité, aby ste povedali lekárom vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom o vašom používaní Remsima predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu. Viac informácií pozri v časti Tehotenstvo a dojčenie.

ste dostali, alebo máte dostať infekčné látky na liečebné účely

- Ak ste v nedávnej minulosti dostali alebo je u vás naplánované, že dostanete liečbu infekčnými látkami na liečebné účely (ako je napr. podanie BCG používané na liečbu rakoviny), porozprávajte sa so svojím lekárom.

máte mať chirurgické zákroky alebo zákroky na zuboch

- Povedzte svojmu lekárovi, ak sa chystáte podstúpiť akékoľvek chirurgické zákroky alebo zákroky na zuboch.
- Povedzte svojmu chirurgovi alebo zubárovi, že sa liečite Remsimou a ukážte mu svoju kartu s pripomienkami pre pacienta.

máte problémy s pečeňou

- U niektorých pacientov dostávajúcich Remsimu sa vyvinuli závažné problémy s pečeňou.
- Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby Remsimou objavia príznaky problémov s pečeňou. Prejavy zahŕňajú zožltnutie kože a očí, tmavohnedo sfarbený moč, bolesť alebo opuch v pravej hornej oblasti žalúdka, bolesť kĺbov, vyrážky na koži alebo horúčku.

máte nízky počet krviniek

- U niektorých pacientov dostávajúcich Remsimu môže dôjsť k tomu, že telo nevytvára dostatok krviniek, ktoré pomáhajú v boji proti infekcii a pri zástave krvácania.
- Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby Remsimou objavia príznaky nízkeho počtu krviniek. Prejavy zahŕňajú pretrvávajúcu horúčku, krvácanie alebo modriny vznikajúce oveľa rýchlejšie, malé červené alebo fialové škvrny vyvolané krvácaním do kože alebo bledosť.

máte poruchu imunitného systému

- U niektorých pacientov dostávajúcich Remsimu sa vyvinuli príznaky poruchy imunitného systému nazývanej lupus.
- Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby Remsimou objavia príznaky lupusu. Prejavy zahŕňajú bolesť kĺbov alebo vyrážku na lícach alebo rukách, ktorá je citlivá na svetlo.

Deti a dospelí

Tento liek nepodávajú deťom a dospelým mladším ako 18 rokov, pretože neexistujú údaje, ktoré by poukazovali na to, že je tento liek bezpečný a účinný v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Remsima

Pacienti, ktorí trpia zápalovým ochorením, už užívajú lieky na liečbu svojho problému. Tieto lieky môžu spôsobiť vedľajšie účinky. Váš lekár vám poradí, ktoré ďalšie lieky musíte ďalej užívať počas liečby Remsimou.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase používali, resp. budete používať ďalšie lieky vrátane akýchkoľvek iných liekov na liečbu Crohnovej choroby, ulceróznej kolitídy, reumatoidnej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, psoriatickej artritídy alebo psoriázy alebo liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, ako sú vitamíny a rastlinné prípravky, povedzte to svojmu lekárovi.

Predovšetkým povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z nasledovných liekov:

- Lieky, ktoré ovplyvňujú váš imunitný systém.
- Kineret (ktorý obsahuje anakinra). Remsima a Kineret sa nemajú používať súbežne.
- Orencia (ktorá obsahuje abatacept). Remsima a Orencia sa nemajú používať súbežne.

Počas používania Remsimy nesmiete byť očkovaný živými vakcínami. Ak ste počas tehotenstva používali Remsimu alebo keď dostávate Remsima počas dojčenia, povedzte o tom lekárovi svojho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, ktorí sa starajú o vaše dieťa predtým, ako vaše dieťa dostane akékoľvek vakcíny.

Ak si nie ste istý, či sa vás niektorý z vyššie uvedených bodov týka, pred podaním Remsimy sa poraďte so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Tehotenstvo a dojčenie a plodnosť

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako sa vám podajú tento liek. Remsima sa má používať počas tehotenstva alebo dojčenia, len ak to váš lekár považuje za potrebné.
- Zabráňte otehotneniu počas liečby Remsimou a ešte 6 mesiacov po skončení liečby. Porozprávajte sa s vaším lekárom o používaní antikoncepcie počas tohto obdobia.
- Ak ste dostali Remsimu počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať vyššie riziko získania infekcie.
- Je dôležité, aby ste lekárovi vášho dieťaťa a ostatným zdravotníckym pracovníkom povedali o vašej liečbe Remsimou predtým, ako sa vášmu dieťaťu podá akákoľvek vakcína. Ak ste dostali Remsimu počas tehotenstva, podanie BCG vakcíny (používanej na prevenciu tuberkulózy) vášmu dieťaťu do 12 mesiacov po narodení môže viesť k infekcii so závažnými komplikáciami vrátane úmrtia. Živé vakcíny, ako je BCG vakcína, sa nemajú podať vášmu dieťaťu do 12 mesiacov po narodení, pokiaľ lekár vášho dieťaťa neodporučí inak. Viac informácií pozri v časti o očkovaní.
- Ak dojčíte, je dôležité, aby ste povedali lekárom vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom o vašom používaní Remsima predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu. Kým dojčíte, vášmu dieťaťu sa nemajú podať živé vakcíny, pokiaľ lekár vášho dieťaťa neodporučí inak.
- Závažne znížený počet bielych krviniek sa hlásil u dojčiat narodených ženám liečeným infliximabom počas tehotenstva. Ak má vaše dieťa pretrvávajúce horúčky alebo infekcie, okamžite kontaktujte lekára vášho dieťaťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že by Remsima ovplyvňovala vašu schopnosť viesť vozidlá, používať nástroje alebo obsluhovať stroje. Ak po podaní Remsimy cítite unavený, máte pocit závratu alebo sa necítite dobre, nevedzte vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje.

Remsima obsahuje sodík a sorbitol

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka a 45 mg sorbitol v každej 120 mg dávke.

3. Ako používať Remsimu

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Reumatoidná artritída

Váš lekár začne s liečbou dvomi intravenóznymi infúznymi dávkami Remsimy 3 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti (podávaných do žily, zvyčajne v ramene, počas 2 hodín) alebo bez nich. Ak sa na začiatku liečby podávajú intravenózne infúzne dávky Remsimy, podávajú sa s odstupom 2 týždňov intravenóznou infúziou. Po 4 týždňoch od poslednej intravenóznej infúzie vám bude podaná Remsima injekciou pod kožu (subkutánna injekcia).

Obvyklá odporúčaná dávka pre subkutánnu injekciu Remsimy je 120 mg jedenkrát každé 2 týždne bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída (Bechterevova choroba) a psoriáza

Váš lekár začne s liečbou dvomi intravenóznymi infúznymi dávkami Remsimy 5 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti (podávaných do žily, zvyčajne v ramene, počas 2 hodín). Podávajú sa s odstupom 2 týždňov intravenóznou infúziou. Po 4 týždňoch od poslednej intravenózne infúzie vám bude podaná Remsima injekciou pod kožu (subkutánna injekcia).

Obvyklá odporúčaná dávka pre subkutánnu injekciu Remsimy je 120 mg jedenkrát každé 2 týždne bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Crohnova choroba a ulcerózna kolitída

Váš lekár začne s liečbou dvomi intravenóznymi infúznymi dávkami Remsimy 5 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti (podávaných do žily, zvyčajne v ramene, počas 2 hodín). Podávajú sa s odstupom 2 týždňov intravenóznou infúziou. Po 4 týždňoch od poslednej intravenózne infúzie vám bude podaná Remsima injekciou pod kožu (subkutánna injekcia).

Obvyklá odporúčaná dávka pre subkutánnu injekciu Remsimy je 120 mg jedenkrát každé 2 týždne bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Ako sa Remsima podáva

- Remsima 120 mg injekčný roztok sa podáva iba injekciou pod kožu (subkutánne použitie). Je dôležité skontrolovať označenie lieku, aby ste sa uistili, že sa podáva správna lieková forma podľa predpisu.
- U pacientov s reumatoidnou artritídou môže lekár začať liečbu Remsimou dvoma intravenóznymi infúznymi dávkami Remsimy alebo bez nich. U pacientov s Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, ankylozujúcou spondylitídou, psoriatickou artritídou alebo psoriázou sa na začiatku liečby Remsimou podajú dve infúzne dávky Remsimy.
- Ak sa liečba Remsimou začne bez dvoch intravenózných infúzných dávok Remsimy, nižšie uvedená tabuľka uvádza, ako často budete normálne používať tento liek po prvej dávke.

2. dávka	1 týždeň po 1. dávke
3. dávka	2 týždne po 1. dávke
4. dávka	3 týždne po 1. dávke
5. dávka	4 týždne po 1. dávke
Ďalšie dávky	6 týždňov po 1. dávke a potom každé 2 týždne

- Ak vám lekár alebo zdravotná sestra na začiatku liečby podá dve intravenózne infúzne dávky Remsimy, budú podané 2 týždne od seba a prvá subkutánnu injekcia Remsimy bude podaná 4 týždne po poslednej intravenózne infúzii. Následne sa budú subkutánne injekcie Remsimy podávať každé 2 týždne.
- Prvá subkutánnu injekcia Remsimy bude podaná pod dohľadom lekára.
- Po správnom zaškolení, ak máte pocit, že ste dobre vyškolený a ste si istý, že si sami injekčne podáte Remsimu, vám lekár môže povoliť, aby ste si nasledujúce injekcie Remsima podali sami.
- Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa podania injekcie, povedzte to svojmu lekárovi. Na konci tejto písomnej informácie pre používateľov nájdete podrobný „**Pokyny na použitie**“.

Ak použijete viac Remsimy, ako máte

Ak ste použili viac Remsimy, ako ste mali (buď podaním príliš veľkej dávky pri jednej príležitosti alebo príliš často), okamžite to povedzte lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestře. Vždy majte so sebou vonkajšiu škatuľku lieku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Remsimu

Vynechaná dávka najviac na 7 dní

Ak vynecháte dávku Remsimy najviac na 7 dní od pôvodnej plánovanej dávky, mali by ste vynechanú dávku použiť okamžite. Ďalšiu dávku použijete v najbližší pôvodne plánovaný deň a potom postupujte podľa pôvodného dávkovacieho režimu.

Vynechaná dávka najviac na 8 dní alebo dlhšie

Ak vynecháte dávku Remsimy na 8 dní alebo dlhšie od pôvodnej plánovanej dávky, nemali by ste vynechanú dávku použiť. Ďalšiu dávku použijete v najbližší pôvodne plánovaný deň a potom postupujte podľa pôvodného dávkovacieho režimu.

Ak si nie ste istý, kedy máte podať injekciu Remsimy, zatelefonujte svojmu lekárovi.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je miernych až stredne závažných. U niektorých pacientov sa však môžu vyskytnúť závažné vedľajšie účinky a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu objaviť tiež po skončení vašej liečby Remsimou.

Okamžite povedzte vášmu lekárovi, ak si všimnete čokoľvek z nasledujúceho:

- **prejavy alergickej reakcie**, ako sú opuch tváre, pier, úst alebo hrdla, ktoré môžu spôsobiť ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním, kožnú vyrážku, žihľavku, opuch rúk, chodidiel alebo členkov. Niektoré z týchto reakcií môžu byť závažné alebo život ohrozujúce. Alergická reakcia sa môže objaviť v priebehu 2 hodín od injekcie alebo neskôr. Ďalšie prejavy vedľajších účinkov súvisiacich s alergiou, ktoré sa môžu vyskytnúť počas 12 dní po podaní injekcie, sú bolesť svalov, horúčka, bolesť kĺbov alebo čeluste, bolesť v hrdle alebo bolesť hlavy.
- **prejavy reakcie v mieste podania injekcie**, ako je sčervenanie, bolesť, svrbenie, opuch, tvrdosť, podliatiny, krvácanie, pocit chladu, pocit brnenia, podráždenie, vyrážka, vred, žihľavka, pľuzgiere a chrasta.
- **prejavy problému so srdcom**, ako sú nepríjemný pocit alebo bolesť na hrudníku, bolesť ramena, bolesť žalúdka, dýchavičnosť, úzkosť, točenie hlavy, závrat, mdloby, potenie, nevoľnosť (napínanie na vracanie), vracanie, chvenie alebo búšenie v hrudi, rýchly alebo pomalý srdcový rytmus, a opuch chodidiel.
- **prejavy infekcie (vrátane TBC)**, ako sú horúčka, pocit únavy, kašeľ, ktorý môže pretrvávať, dýchavičnosť, príznaky podobné chrípke, úbytok telesnej hmotnosti, nočné potenie, hnačka, rany, hromadenie hnisu v čreve alebo okolo konečníka (absces), problémy so zubami alebo pocit pálenia pri močení.
- **prejavy naznačujúce rakovinu**, ktoré zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na opuch lymfatických uzlín, úbytok telesnej hmotnosti, horúčku, nezvyčajné kožné výrastky, zmeny materských znamienok alebo sfarbenia pokožky alebo nezvyčajné krvácanie z pošvy.
- **prejavy problému s pľúcami**, ako sú kašeľ, problémy s dýchaním alebo tlak na hrudi.
- **prejavy problému nervového systému (vrátane problémov s očami)**, ako sú prejavy cievnej mozgovej príhody (náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela; náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením; problémy s videním u jedného alebo oboch očí, ťažkosti s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie alebo silná bolesť hlavy), záchvaty kŕčov, brnenie/strata citlivosti akejkoľvek časti vášho tela, alebo slabosť rúk alebo nôh, zmeny vo videní, ako je dvojité videnie alebo iné problémy s očami.
- **prejavy problému s pečeňou** (vrátane infekcie hepatitídy B, ak ste mali hepatitídu B v minulosti), ako sú zožltnutie kože alebo očí, tmavohnedo sfarbený moč, bolesť alebo opuch v pravej hornej oblasti žalúdka, bolesť kĺbov, vyrážky na koži alebo horúčka.
- **prejavy poruchy imunitného systému**, ako sú bolesť kĺbov alebo vyrážka na lícach alebo rukách, ktorá je citlivá na slnko (lupus) alebo kašeľ, dýchavičnosť, horúčka alebo vyrážka na koži (sarkoidóza).
- **prejavy zlého krvného obrazu**, ako sú pretrvávajúca horúčka, krvácanie alebo modriny vznikajúce oveľa rýchlejšie, malé červené alebo fialové škvrny vyvolané krvácaním do kože alebo bledosť.
- **prejavy závažných kožných problémov**, ako sú červenkasté terčovité škvrny alebo okrúhle fľaky na trupe často s pľuzgiermi v strede, veľké plochy odlupujúcej sa kože, vrede v ústach,

hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a očiach alebo malé hrčky naplnené hnisom, ktoré sa môžu šíriť po tele. Tieto kožné reakcie môžu byť sprevádzané horúčkou.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak si všimnete ktorýkoľvek z vyššie uvedených účinkov.

Nasledujúce vedľajšie účinky boli pozorované pri Remsime:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- bolesť žalúdka, pocit nevoľnosti
- vírusové infekcie, ako je herpes alebo chrípka
- infekcie horných dýchacích ciest, ako je zápal prínosových dutín
- bolesť hlavy
- vedľajší účinok spôsobený injekciou
- bolesť.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- zmeny vo funkcii pečene, zvýšená hladina pečeňových enzýmov (ktorá sa prejaví pri vyšetrení krvi)
- infekcie pľúc alebo hrudníka, ako je zápal priedušiek alebo zápal pľúc
- problémové alebo bolestivé dýchanie, bolesť na hrudi
- krvácanie do žalúdka alebo čriev, hnačka, porucha trávenia, pálenie záhy, zápcha
- žihľavka, svrbiaca vyrážka alebo suchá koža
- problémy s rovnováhou alebo pocit závratu
- horúčka, zvýšené potenie
- problémy s krvným obehom, ako je nízky alebo vysoký krvný tlak
- modriny, nával horúčavy alebo krvácanie z nosa, teplá červená koža (nával horúčavy)
- pocit únavy alebo slabosti
- bakteriálne infekcie, ako je otrava krvi, vred alebo infekcia kože (celulitída)
- infekcia kože vyvolaná hubami
- problémy s krvou, ako je anémia alebo nízky počet bielych krviniek
- opuchnuté lymfatické uzliny
- depresia, problémy so spánkom
- problémy s očami, vrátane červených očí a infekcií
- rýchly tlkot srdca (tachykardia) alebo palpitácie (búšenie srdca)
- bolesť v kĺboch, svaloch alebo chrbte
- infekcia močových ciest
- psoriáza, kožné problémy, ako je ekzém a vypadávanie vlasov
- reakcie v mieste podania injekcie, ako je bolesť, opuch, sčervenanie alebo svrbenie
- zimnica, hromadenie tekutiny pod kožou, čo spôsobuje opuch
- pocit znecitlivenia alebo brnenia.

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- nedostatočné krvné zásobovanie, opuch žily
- hromadenie krvi mimo krvných ciev (hematóm) alebo modrina,
- kožné problémy, ako sú pľuzgiere, bradavice, nezvyčajné sfarbenie kože alebo pigmentácia alebo opuch pier alebo zhrubnutie kože alebo červená, šupinatá a olupujúca sa koža,

- závažné alergické reakcie (napr. anafylaxia), porucha imunitného systému nazývaná lupus, alergické reakcie na cudzie bielkoviny
- rany, ktoré sa hoja dlhšie
- opuch pečene (hepatitída) alebo žlčníka, poškodenie pečene
- roztržitosť, podráždenosť, zmätenosť, nervozita
- problémy s očami, vrátane rozmazaného alebo zhoršeného videnia, opuchnutých očí alebo jačmeňov
- nové alebo zhoršené srdcové zlyhávanie, pomalý tep
- mdloby
- kŕče, nervové problémy
- otvor v čreve alebo nepriechodnosť čriev, bolesť žalúdka alebo kŕče
- opuch podžalúdkovej žľazy (pankreatitída)
- hubové infekcie, ako je kvasinková infekcia alebo hubová infekcia nechtov
- problémy s pľúcami (ako je edém)
- tekutina v oblasti pľúc (pleurálny výpotok)
- zúžené dýchacie cesty v pľúcach vyvolávajúce sťažené dýchanie
- zápal výstelky pľúc vyvolávajúci ostrú bolesť v hrudníku, ktorá sa zhoršuje pri dýchaní (zápal pohrudnice)
- tuberkulóza
- infekcie obličiek
- nízky počet krvných doštičiek, príliš veľa bielych krviniek
- infekcie pošvy
- výsledky krvného vyšetrenia preukazujúce „protilátky“ proti vlastnému telu
- zmeny hladín cholesterolu a tukov v krvi.

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- typ rakoviny krvi (lymfóm)
- vaša krv nedostatočne zásobuje vaše telo kyslíkom, problémy s krvným obehom, ako je zúženie krvných ciev
- zápal výstelky mozgu (meningitída)
- infekcie z dôvodu oslabeného imunitného systému
- infekcia hepatitídy B, ak ste mali hepatitídu B v minulosti
- zápal pečene vyvolaný problémom s imunitným systémom (autoimunitná hepatitída)
- problém s pečeňou vyvolávajúci zožltnutie kože alebo očí (žltacka)
- nezvyčajný opuch alebo rast tkaniva
- závažná alergická reakcia, ktorá môže vyvolať stratu vedomia a môže byť život ohrozujúca (anafylaktický šok)
- opuch malých krvných ciev (vaskulitída)
- poruchy imunity, ktoré môžu ovplyvniť pľúca, kožu a lymfatické uzliny (ako je sarkoidóza)
- hromadenie imunitných buniek vyvolané imunitnou odpoveďou (granulomatózne lézie)
- ľahostajnosť alebo chýbanie citov
- závažné kožné problémy, ako je toxická epidermálna nekrolýza, Stevens-Johnsonov syndróm a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza
- iné kožné problémy, ako sú multiformný erytém, pľuzgiere a olupovanie kože alebo vriedky (furunkulóza)
- závažné poruchy nervového systému, ako je transverzná myelitída, ochorenie podobné skleróze multiplex, zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm
- zápal oka, ktorý môže vyvolať zmeny vo videní vrátane slepoty
- tekutina vo výstelke srdca (perikardiálny výpotok)
- závažné problémy s pľúcami (ako je intersticiálna pľúcna choroba)
- melanóm (typ rakoviny kože)
- rakovina krčka maternice
- nízke počty krviniek, vrátane závažne zníženého počtu bielych krviniek
- malé červené alebo fialové škvrny vyvolané krvácaním do kože

- nezvyčajné hodnoty bielkoviny v krvi nazývanej „komplementový faktor“, ktorý je súčasťou imunitného systému
- Lichenoidné reakcie (svrbiaca červeno-purpurová kožná vyrážka a/alebo vláknité bielosivé čiary na slizniciach).

Neznáme: častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- rakovina
- zriedkavá rakovina krvi, ktorá postihuje väčšinou mladých mužov (hepatosplenický T-bunkový lymfóm)
- zlyhanie pečene
- nádor z Merkelových buniek (typ rakoviny kože)
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži.
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (vyzerá ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou)
- srdcový infarkt
- cievna mozgová príhoda
- prechodná strata videnia vyskytujúca sa počas infúzie alebo do 2 hodín po nej
- infekcia vyvolaná živou vakcínou v dôsledku oslabeného imunitného systému.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Remsimu

- Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke. Uchovávajúte liek vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
- Tento liek sa môže tiež uchovávať v pôvodnej škatuli mimo chladničky, do maximálne 25 °C počas 28 dní, nesmie však presiahnuť pôvodný dátum expirácie. V takomto prípade liek nevracajte naspäť do chladničky. Nový dátum expirácie zahŕňajúci deň/mesiac/rok napíšete na škatuľu. Tento liek zlikvidujte, ak ho nepoužijete do konca nového dátumu expirácie alebo do dátumu expirácie vytlačenom na škatuli, podľa toho, ktorý nastane skôr.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Remsima obsahuje

- Liečivo je infliximab. Každá 1 ml naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie obsahuje 120 mg infliximabu.
- Ďalšie zložky sú kyselina octová, trihydrát octanu sodného, sorbitol, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ako vyzerá Remsima a obsah balenia

Remsima je číry až opalescentný, bezfarebný až svetlohnedý roztok, ktorý sa dodáva ako naplnená injekčná striekačka na jednorazové použitie.

Každé balenie obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku s 2 tampónmi napustenými alkoholom, 2 naplnené injekčné striekačky s 2 tampónmi napustenými alkoholom, 4 naplnené injekčné striekačky so 4 tampónmi napustenými alkoholom alebo 6 naplnené injekčné striekačky so 6 tampónmi napustenými alkoholom.

Každé balenie obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku s automatickým chráničom ihly a 2 tampónmi napustenými alkoholom, 2 naplnené injekčné striekačky s automatickým chráničom ihly a 2 tampónmi napustenými alkoholom, 4 naplnené injekčné striekačky s automatickým chráničom ihly a 4 tampónmi napustenými alkoholom alebo 6 naplnené injekčné striekačky s automatickým chráničom ihly a 6 tampónmi napustenými alkoholom.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Nemecko

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

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

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

OKTAL PHARMA d.o.o.
Tel: +386 1 519 29 22
info@oktal-pharma.si

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: + 357 22741741

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Iné zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

7. Pokyny na použitie

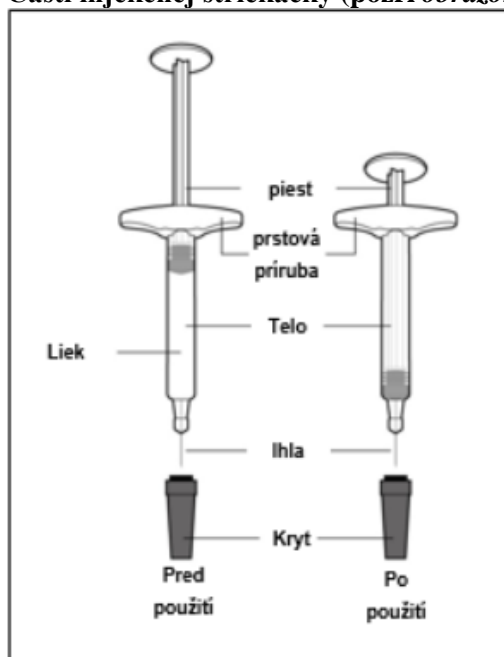
Pred použitím injekčnej striekačky Remsima si pozorne prečítajte tieto pokyny. Ak máte otázky týkajúce sa použitia injekčnej striekačky s Remsimou, obráťte sa na svojho lekára.

Dôležité informácie

- Injekčnú striekačku použite **LEN, ak** vás váš poskytovateľ zdravotnej starostlivosti poučil o správnom spôsobe prípravy a podania injekcie.
- Spýtajte sa svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti, ako často si budete musieť podať injekciu.
- Pri každom podaní injekcie striedajte miesta podania injekcie. Každé nové miesto podania injekcie by malo byť najmenej 3 cm od predchádzajúceho miesta podania.
- **Injekčnú striekačku** nepoužívajte, ak spadla alebo je viditeľne poškodená. Poškodená injekčná striekačka nemusí fungovať správne.
- **Poškodenú injekčnú striekačku** nepoužívajte opakovane.
- **Injekčnou striekačkou** nikdy netraste.

O injekčnej striekačke Remsima

Časti injekčnej striekačky (pozri obrázok A):



Obrázok A

- **Neodstraňujte uzáver**, kým nie ste pripravený na podanie injekcie. Po odstránení uzáveru ho už **na injekčnú striekačku znovu nedávajte**.

Pripravte sa na injekciu

1. Pripravte si spotrebný materiál na podanie injekcie.

- a. V dobre osvetlenom priestore pripravte čistý a rovný povrch, napríklad stôl alebo pracovnú dosku.
- b. Vytiahnite injekčnú striekačku z kartónu uloženého v chladničke tak, že ju podržíte za stred tela injekčnej striekačky.
- c. Uistite sa, že máte nasledujúci spotrebný materiál:
 - injekčnú striekačku,
 - tampón namočený v etanole,
 - vatový tampón alebo gázu*,
 - lepiaci obväz*,
 - nádobu na likvidáciu ostrých predmetov*.

*Položky, ktoré nie sú súčasťou balenia.

2. Skontrolujte injekčnú striekačku.

Striekačku nepoužívajte, ak:

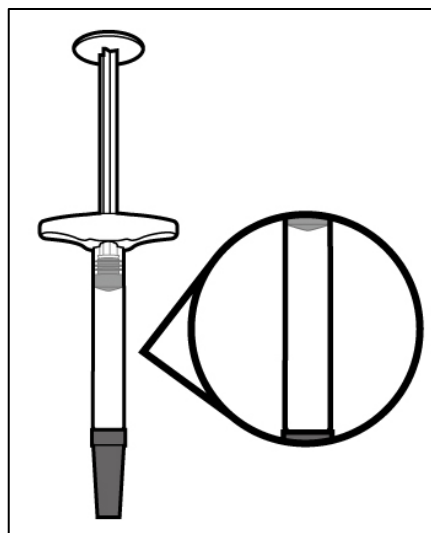
- je prasknutá alebo poškodená.
- uplynul jej dátum expirácie.

3. Skontrolujte liek (pozri obrázok B).

Tekutina má byť číra a bezfarebná až svetlohnedá.

Nepoužívajte injekčnú striekačku, ak je tekutina zakalená, zmenila farbu alebo ak obsahuje častice.

Poznámka: V tekutine môžete vidieť vzduchové bubliny. To je normálne.



Obrázok B

4. Počkejte 30 minút.

a. Injekčnú striekačku nechajte 30 minút pri izbovej teplote, aby sa mohla prirodzene zahriať.

Injekčnú striekačku nezahrievajte pomocou zdrojov tepla, ako je horúca voda alebo mikrovlnná rúra.

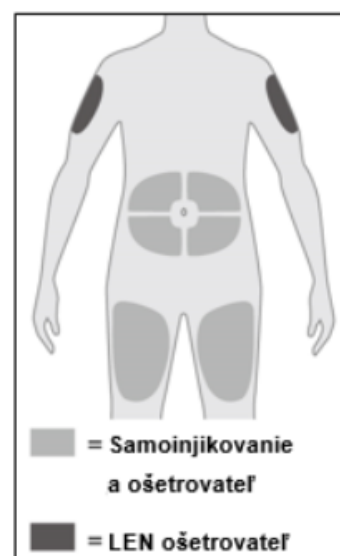
5. Vyberte miesto podania injekcie (pozri obrázok C).

a. Vyberte miesto podania injekcie. Môžete si podať injekciu do:

- prednej strany stehien,
- brucha okrem 5 cm oblasti okolo pupka,
- vonkajšej časti horných ramien (IBA ošetrovateľ).

Nepodávajúte injekciu do pokožky, ktorá sa nachádza v oblasti do 5 cm od pupka alebo je jemná, poškodená, pomliaždená alebo zjazvená.

Poznámka: Pri každom podaní injekcie striedajte miesta podania injekcie. Každé nové miesto podania injekcie by malo byť najmenej 3 cm od predchádzajúceho miesta podania.



Obrázok C

6. Umyte si ruky

a. Umyte si ruky mydlom a vodou a dôkladne ich osušte.

7. Vyčistite miesto podania injekcie.

a. Očistite miesto podania injekcie tampónom namočeným v etanole.

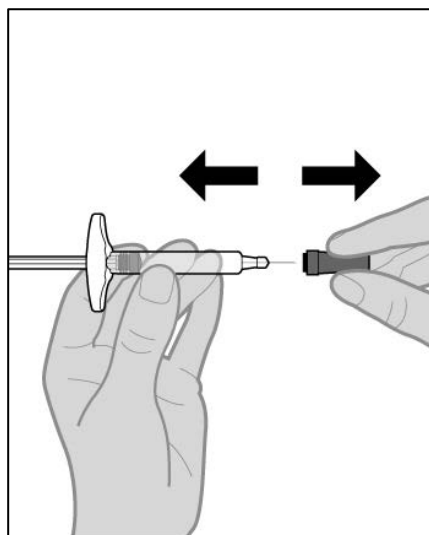
b. Pred podaním injekcie nechajte pokožku vysušiť sa.

Pred podaním injekcie nefúkajte ani sa nedotýkajte miesta podania injekcie.

Podajte injekciu

8. Odstráňte kryt (pozri obrázok D).

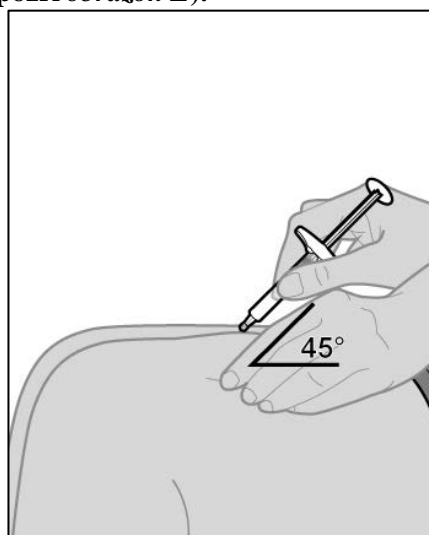
- a. Rovným ťahom odstráňte kryt a odložte ho nabok. **Nedotýkajte sa ihly.** Môže dôjsť k poraneniu ihlou.
Poznámka: Na konci ihly je normálne vidieť kvapku tekutiny.



Obrázok D

9. Zavedte injekčnú striekačku do miesta podania injekcie (pozri obrázok E).

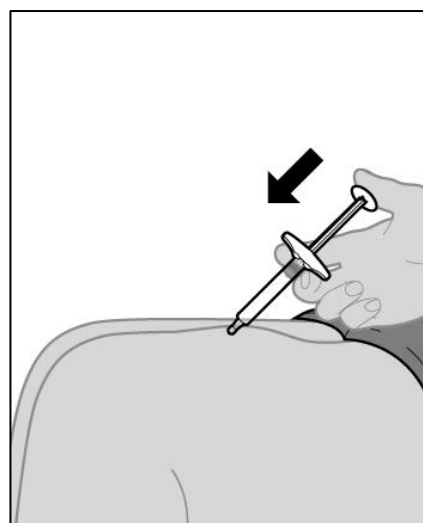
- a. Držte injekčnú striekačku za telo jednou rukou medzi palcom a ukazovákom.
b. Druhou rukou jemne zovrite kožu, ktorú ste vyčistili.
c. Rýchlym pohybom „ako pri hode šípkou“ vpichnete ihlu úplne do záhybu kože pod uhlom 45 stupňov.



Obrázok E

10. Podajte injekciu (pozri obrázok F).

- a. Po zavedení ihly uvoľnite zovretú kožu.
b. Pomaly zatlačte piest nadol a až nadoraz, až kým nebude striekačka prázdna.

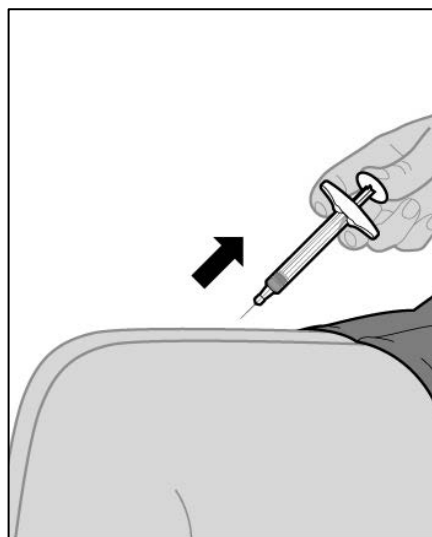


Obrázok F

11. Odstráňte ihlu z miesta podania injekcie (pozri obrázok G).

- a. Vytiahnite ihlu z kože v rovnakom uhle ako pri zavádzaní.
- b. Jemne zatlačte vatový tampón alebo gázu na miesto podania injekcie a držte 10 sekúnd.
- c. V prípade potreby naneste lepiaci obväz.

Miesto podania injekcie neutierajte.



Obrázok G

Po injekcii

12. Injekčnú striekačku zlikvidujte (pozri obrázok H).

- a. Použitú injekčnú striekačku vložte ihneď po použití do schválenej nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.
- b. Ak nemáte schválenú nádobu na likvidáciu ostrých predmetov, môžete použiť nádobu pre domácnosť, ktorá je:
 - vyrobená z odolného plastu,
 - schopná zatvárania pomocou dobre priliehajúceho veka odolného proti prepichnutiu, bez toho, aby sa z nej ostré predmety dostali von,
 - vzpriamená a stabilná počas používania,
 - nepriepustná a
 - správne označená s cieľom upozorniť na nebezpečný odpad vnútri nádoby.
- c. Ak je nádoba na likvidáciu ostrých predmetov takmer plná, zlikvidujte ju v súlade s miestnymi požiadavkami.



Obrázok H

Nedávajte späť kryt na injekčnú striekačku.

Poznámka: Injekčnú striekačku a nádobu na likvidáciu ostrých predmetov uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

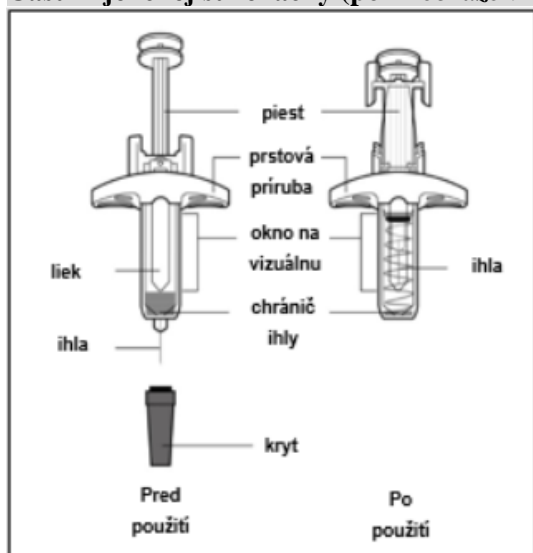
Pred použitím injekčnej striekačky Remsima si pozorne prečítajte tieto pokyny. Ak máte otázky týkajúce sa použitia injekčnej striekačky s Remsimou, obráťte sa na svojho lekára.

Dôležité informácie

- Injekčnú striekačku **použite LEN, ak** vás váš poskytovateľ zdravotnej starostlivosti poučil o správnom spôsobe prípravy a podania injekcie.
- Spýtajte sa svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti, ako často si budete musieť podať injekciu.
- Pri každom podaní injekcie sriedajte miesta podania injekcie. Každé nové miesto podania injekcie by malo byť najmenej 3 cm od predchádzajúceho miesta podania.
- **Injekčnú striekačku** nepoužívajte, ak spadla alebo je viditeľne poškodená. Poškodená injekčná striekačka nemusí fungovať správne.
- **Poškodenú injekčnú striekačku** nepoužívajte opakovane.
- **Injekčnou striekačkou** nikdy netraste.

O injekčnej striekačke Remsima

Časti injekčnej striekačky (pozri obrázok A):



Obrázok A

- **Neodstraňujte kryt**, kým nie ste pripravený na podanie injekcie. Po odstránení krytu už **injekčnú striekačku** znovu nezatvárajte.

Pripravte sa na injekciu

1. Pripravte si spotrebný materiál na podanie injekcie.

- a. V dobre osvetlenom priestore pripravte čistý a rovný povrch, napríklad stôl alebo pracovnú dosku.
- b. Vytiahnite injekčnú striekačku z kartónu uloženého v chladničke tak, že ju podržíte za stred tela injekčnej striekačky.
- c. Uistite sa, že máte nasledujúci spotrebný materiál:
 - injekčnú striekačku,
 - tampón napustený alkoholom,
 - vatový tampón alebo gázu*,
 - lepiaci obväz*,
 - nádobu na likvidáciu ostrých predmetov*.

*Položky, ktoré nie sú súčasťou balenia.

2. Skontrolujte injekčnú striekačku.

Injekčnú striekačku nepoužívajte, ak:

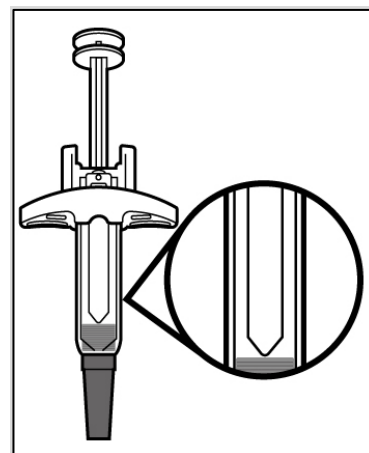
- je prasknutá alebo poškodená,
- uplynul jej dátum expirácie.

3. Skontrolujte liek (pozri obrázok B).

Tekutina má byť číra a bezfarebná až svetlohnedá.

Nepoužívajte injekčnú striekačku, ak je tekutina zakalená, zmenila farbu alebo obsahuje častice.

Poznámka: V tekutine môžete vidieť vzduchové bubliny. To je normálne.



Obrázok B

4. Počkajte 30 minút.

- a. Injekčnú striekačku nechajte 30 minút pri izbovej teplote, aby sa mohla prirodzene zahriať.

Injekčnú striekačku nezahrievajte pomocou zdrojov tepla, ako je horúca voda alebo mikrovlnná rúra.

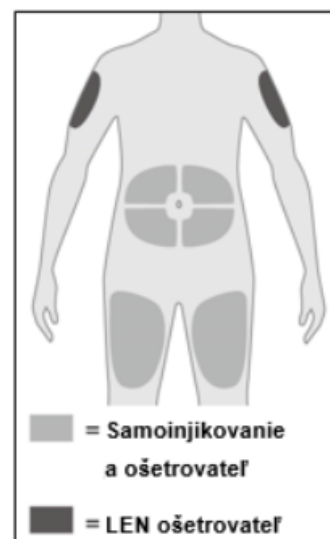
5. Vyberte miesto podania injekcie (pozri obrázok C).

- a. Vyberte miesto podania injekcie. Môžete si podať injekciu do:

- prednej strany stehien,
- brucha okrem 5 cm oblasti okolo pupka,
- vonkajšej časti horných ramien (IBA ošetrovateľ).

Nepodávajte injekciu do pokožky, ktorá sa nachádza v oblasti do 5 cm od pupka alebo je jemná, poškodená, pomliaždená alebo zjazvená.

Poznámka: Pri každom podaní injekcie striedajte miesta podania injekcie. Každé nové miesto podania injekcie by malo byť najmenej 3 cm od predchádzajúceho miesta podania.



Obrázok C

6. Umyte si ruky

- a. Umyte si ruky mydlom a vodou a dôkladne ich osušte.

7. Vyčistite miesto podania injekcie.

- a. Očistite miesto podania injekcie tampónom namočeným v etanole.
b. Pred podaním injekcie nechajte pokožku vysušiť sa.

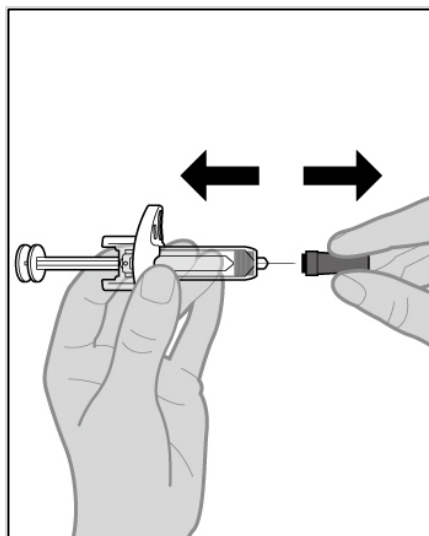
Pred podaním injekcie nefúkajte ani sa nedotýkajte miesta podania injekcie.

Podajte injekciu

8. Odstráňte kryt (pozri obrázok D).

- Rovným ťahom odstráňte kryt a odložte ho nabok.

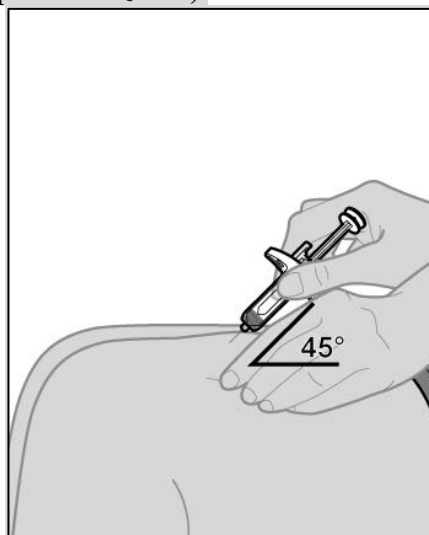
Nedotýkajte sa ihly. Môže dôjsť k poraneniu ihlou.
Poznámka: Na konci ihly je normálne vidieť kvapku tekutiny.



Obrázok D

9. Zaved'ite injekčnú striekačku do miesta podania injekcie (pozri obrázok E).

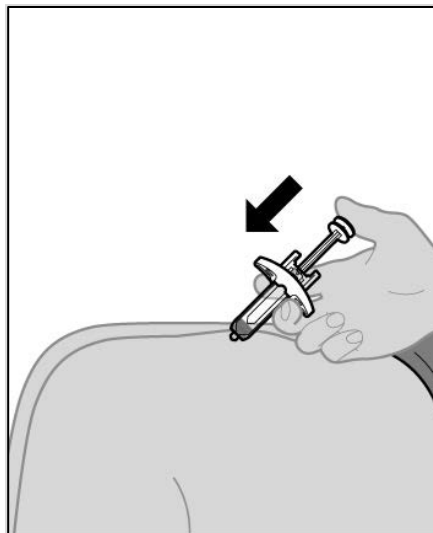
- Držte injekčnú striekačku za telo jednou rukou medzi palcom a ukazovákom.
- Druhou rukou jemne zovrite kožu, ktorú ste vyčistili.
- Rýchlym pohybom „ako pri hode šípkou“ vpichnete ihlu úplne do záhybu kože pod uhlom 45 stupňov.



Obrázok E

10. Podajte injekciu (pozri obrázok F).

- a. Po zavedení ihly uvoľnite zovretú kožu.
- b. Pomaly zatlačte piest nadol a až nadoraz, až kým nebude injekčná striekačka prázdna.

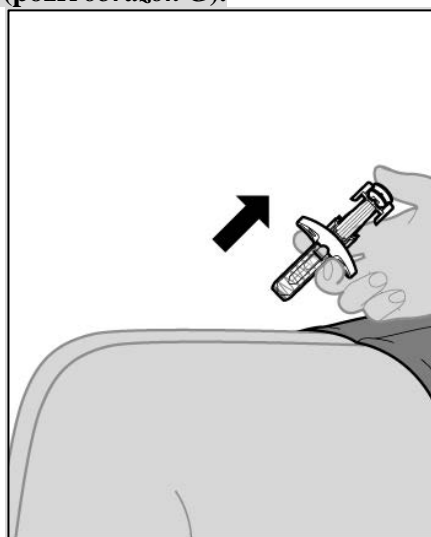


Obrázok F

11. Odstráňte injekčnú striekačku z miesta podania injekcie (pozri obrázok G).

- a. Keď je injekčná striekačka prázdna, pomaly zdvihnite palec z piestu, až kým nebude ihla úplne zakrytá automatickým krytom ihly.
- b. Jemne zatlačte vatový tampón alebo gázu na miesto podania injekcie a držte 10 sekúnd.
- c. V prípade potreby naneste lepiaci obväz.

Miesto podania injekcie neutierajte.



Obrázok G

Po injekcii

12. Injekčnú striekačku zlikvidujte (pozri obrázok H).

- a. Použitú injekčnú striekačku vložte ihneď po použití do schválenej nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.
- b. Ak nemáte schválenú nádobu na likvidáciu ostrých predmetov, môžete použiť nádobu pre domácnosť, ktorá je:
 - vyrobená z odolného plastu,
 - schopná zatvárania pomocou dobre priliehajúceho veka odolného proti prepichnutiu, bez toho, aby sa z nej ostré predmety dostali von,
 - vzpriamená a stabilná počas používania,
 - nepriepustná a
 - správne označená s cieľom upozorniť na nebezpečný odpad vnútri nádoby.
- c. Ak je nádoba na likvidáciu ostrých predmetov takmer plná, zlikvidujte ju v súlade s miestnymi požiadavkami.

Nedávajte späť kryt na injekčnú striekačku.

Poznámka: Injekčnú striekačku a nádobu na likvidáciu ostrých predmetov uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.



Obrázok H

Písomná informácia pre používateľa

Remsima 120 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere infiximab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám dá tiež kartu s pripomienkami pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, o ktorých by ste mali vedieť pred a počas vašej liečby Remsimou.
- Keď začnete používať novú kartu, túto si, prosím, uchovajte 4 mesiace od svojej poslednej dávky Remsimy ako referenciu.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Remsima a na čo sa používa
2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako dostanete Remsimu
3. Ako používať Remsimu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Remsimu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Remsima a na čo sa používa

Remsima obsahuje liečivo infiximab. Infiximab je monoklonálna protilátka – typ bielkoviny, ktorá sa pripája na špecifický cieľ v tele nazývané TNF (tumor nekrotizujúci faktor) alfa.

Remsima patrí do skupiny liekov nazývaných „blokátory TNF“. Používa sa u dospelých pri nasledujúcich zápalových ochoreniach:

- reumatoidná artritída
- psoriatická artritída
- ankylozujúca spondylitída (Bechterevova choroba)
- psoriáza
- Crohnova choroba
- ulcerózna kolitída.

Remsima pôsobí selektívnym naviazaním sa na TNF alfa a blokovaním jeho účinku. TNF alfa sa podieľa na zápalových procesoch v tele a jeho blokovaním sa môže znížiť zápal vo vašom tele.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov. Ak máte aktívnu reumatoidnú artritídu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky dostatočne dobre neúčinkujú, budete dostávať Remsimu, ktorú budete používať s iným liekom nazývaným metotrexát na:

- zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby,
- spomalenie poškodenia vašich kĺbov,
- zlepšenie vašich telesných funkcií.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, ktoré je zvyčajne sprevádzané psoriázou. Ak máte aktívnu psoriatickú artritídu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky dostatočne dobre neúčinkujú, budete dostávať Remsimu na:

- zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby,
- spomalenie poškodenia vašich kĺbov,
- zlepšenie vašich telesných funkcií.

Ankylozujúca spondylitída (Bechterevova choroba)

Ankylozujúca spondylitída je zápalové ochorenie chrčtice. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky dostatočne dobre neúčinkujú, budete dostávať Remsimu na:

- zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby,
- zlepšenie vašich telesných funkcií.

Psoriáza

Psoriáza je zápalové ochorenie kože. Ak máte stredne závažnú až závažnú plakovú psoriázu, budete najskôr dostávať iné lieky alebo iné liečby, ako je fototerapia. Ak tieto lieky alebo liečby dostatočne dobre, neúčinkujú budete dostávať Remsimu na zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia.

Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie čreva. Ak máte ulceróznou kolitídu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky dostatočne dobre neúčinkujú, budete dostávať Remsimu na liečbu vášho ochorenia.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čreva. Ak máte Crohnovu chorobu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak nebudú fungovať dostatočne dobre, budete dostávať Remsimu na:

- liečbu aktívnej Crohnovej choroby,
- zníženie počtu neprirodzených otvorov (fistúl) medzi vašim črevom a vašou kožou, ktoré neboli zvládnuté inými liekmi alebo chirurgickým zákrokom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Remsimu

Nesmiete používať Remsimu, ak

- ste alergický na infliximab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ste alergický na bielkoviny pochádzajúce z myší,
- máte tuberkulózu (TBC) alebo inú závažnú infekciu, ako je zápal pľúc alebo sepsa (závažná bakteriálna infekcia krvi),
- máte zlyhávanie srdca, ktoré je stredne závažné alebo závažné.

Ak sa vás týka niektorý z vyššie uvedených bodov, nepoužívajte Remsimu. Ak si nie ste niečím istý, pred podaním Remsimy sa poraďte so svojím lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Pred začatím liečby Remsimou alebo počas liečby sa obráťte na svojho lekára, ak:

ste boli už predtým liečený ľubovoľným liekom obsahujúcim infliximab

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste boli v minulosti už liečený liekmi obsahujúcimi infliximab a teraz začínate liečbu Remsimou znovu.
- Ak ste mali prestávku viac ako 16 týždňov vo vašej liečbe infliximabom, je vyššie riziko alergických reakcií, keď znova začínate liečbu.

máte lokálne infekcie v mieste podania injekcie

- U niektorých pacientov, ktorí dostávali infliximab injekciou pod kožu, došlo k lokálnym reakciám v mieste podania injekcie. Medzi príznaky lokálnej reakcie v mieste podania injekcie môže patriť sčervenanie, bolesť, svrbenie, opuch, tvrdosť, podliatiny, krvácanie, pocit chladu, pocit brnenia, podráždenie, vyrážka, vred, žihľavka, pľuzgiere a chrasta na koži v mieste podania injekcie.
- Väčšina z týchto reakcií je mierna až stredne závažná a väčšinou samy ustúpia za deň.

máte infekcie

- Predtým ako dostanete Remsimu povedzte svojmu lekárovi, ak máte infekciu, aj keď je veľmi slabá.
- Predtým ako dostanete Remsimu povedzte svojmu lekárovi, ak ste niekedy žili alebo cestovali do oblastí, kde sú bežné infekcie nazývané histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza. Tieto infekcie sú vyvolané špecifickými typmi húb, ktoré môžu zasiahnuť pľúca alebo iné časti vášho tela.
- Počas liečby Remsimou môžete ľahšie dostať infekcie. Ak máte 65 rokov alebo viac, máte vyššie riziko.
- Tieto infekcie môžu byť závažné a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, baktériami alebo inými organizmami v prostredí a sepsu, ktorá môže byť život ohrozujúca.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby Remsimou objavia prejavy infekcie. Sú to horúčka, kašeľ, prejavy podobné chrípke, pocit nepohody, červená alebo horúca koža, rany alebo problémy so zubami. Váš lekár môže odporučiť dočasné vysadenie Remsimy.

máte tuberkulózu (TBC)

- Je veľmi dôležité povedať svojmu lekárovi, ak ste niekedy mali TBC alebo ste boli v úzkom kontakte s niekým, kto mal alebo má TBC.
- Váš lekár vás vyšetří, aby zistil, či máte TBC. U pacientov liečených infliximabom sa hlásili prípady TBC aj u pacientov už liečených liekmi na TBC. Váš lekár zaznamená tieto vyšetrenia do vašej karty s pripomienkami pre pacienta.
- Ak sa vášmu lekárovi zdá, že vám hrozí TBC, pred podaním Remsimy vás môže liečiť liekmi na TBC.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia prejavy TBC počas liečby Remsimou. Medzi prejavy patrí pretrvávajúci kašeľ, úbytok telesnej hmotnosti, pocit únavy, horúčka, nočné potenie.

máte vírus hepatitídy B

- Predtým ako použijete Remsimu povedzte svojmu lekárovi, ak ste nositeľom alebo ste niekedy mali hepatitídu B.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak si myslíte, že by ste mohli byť infikovaný hepatitídou B.
- Váš lekár vás má vyšetriť na vírus hepatitídy B.
- Liečba blokátormi TNF, ako je Remsima, môže vyvolať reaktiváciu vírusu hepatitídy B u pacientov, ktorí sú nositeľmi vírusu, čo môže byť v niektorých prípadoch život ohrozujúce
- Ak u vás dôjde k reaktivácii hepatitídy B, váš lekár bude možno musieť zastaviť liečbu a podať vám lieky, ako napríklad účinné antivirotiká s podpornou liečbou.

máte problémy so srdcom

- Povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek problémy so srdcom, ako je mierne zlyhávanie srdca.
- Váš lekár vám bude chcieť starostlivo sledovať srdce.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia nové prejavy alebo sa prejavy zlyhávania srdca zhoršia počas liečby Remsimou. Prejavujú zahŕňajú dýchavičnosť alebo opuch chodidiel.

máte rakovinu a lymfóm

- Predtým ako dostanete Remsimu povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali lymfóm (typ rakoviny krvi) alebo inú rakovinu.
- U pacientov so závažnou reumatoidnou artritídou, ktorí mali toto ochorenie dlhdo, môže byť vyššie riziko vzniku lymfómu.
- Pacienti používajúci Remsimu môžu mať zvýšené riziko vývoja lymfómu alebo inej rakoviny.
- U niektorých pacientov, ktorí dostávali blokátory TNF vrátane infliximabu, sa vyvinul zriedkavý typ rakoviny nazývaný hepatosplenický T-bunkový lymfóm. Väčšina z týchto pacientov boli chlapi v úradzskom veku alebo mladí muži a väčšina mala buď Crohnovu chorobu alebo ulceróznu kolitídu. Tento typ rakoviny sa zvyčajne skončil smrťou. Takmer všetci títo pacienti dostávali okrem blokátorov TNF aj lieky obsahujúce azatioprin alebo merkaptopurín.
- U niektorých pacientov liečených infliximabom sa objavili určité typy rakoviny kože. Ak sa vyskytnú počas liečby alebo po liečbe akékoľvek zmeny vo vzhľade vašej pokožky alebo výrastky na koži, povedzte to svojmu lekárovi.
- U niektorých žien s reumatoidnou artritídou liečených infliximabom sa vyvinula rakovina krčka maternice. Ženám používajúcim Remsimu vrátane tých vo veku nad 60 rokov, môže lekár odporučiť pravidelné vyšetrenia na rakovinu krčka maternice.

máte ochorenie pľúc alebo ste silný fajčiar

- Predtým ako dostanete Remsimu povedzte svojmu lekárovi, ak trpíte ochorením pľúc nazývaným chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) alebo ste silný fajčiar.
- U pacientov s CHOCHP a u pacientov, ktorí sú silní fajčiari, môže byť vyššie riziko vzniku rakoviny pri liečbe Remsimou.

máte ochorenie nervového systému

- Pred podaním Remsimy povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste mali problém, ktorý ovplyvňoval váš nervový systém. Jedná sa o sklerózu multiplex, Guillainov-Barrého syndróm, ak máte záchvaty kŕčov alebo vám diagnostikovali „optickú neuritídu“.
- Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavili príznaky nervového ochorenia počas liečby Remsimou. Znak zahŕňajú zmeny vo videní, slabosť rúk alebo nôh, necitlivosť alebo brnenie akejkoľvek časti vášho tela.

máte neprirodzené kožné otvory

- Pred podaním Remsimy povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek neprirodzené kožné otvory (fistuly).

ste boli alebo máte byť očkovaný

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste boli nedávno očkovaný alebo sa chystáte na očkovanie.
- Pred začatím liečby Remsimou máte dostať odporúčané očkovania. Počas liečby Remsimou môžete dostať niektoré očkovania, ale nemajú sa vám podať očkovania živými vakcínami (vakcíny obsahujúce živú, ale oslabenú infekčnú látku), pretože tie môžu vyvolať infekcie.
- Ak ste dostávali Remsimu počas tehotenstva, aj vaše dieťa môže mať tiež vyššie riziko vzniku infekcie v dôsledku podania živej vakcíny počas prvého roka života. Je dôležité, aby ste povedali lekárom svojho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom o vašom používaní Remsima, aby mohli rozhodnúť, kedy má vaše dieťa dostať akúkoľvek vakcínu vrátane živých vakcín, ako je BCG vakcína (používaná na prevenciu tuberkulózy).

- Ak dojdete, je dôležité, aby ste povedali lekárom vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom o vašom používaní Remsima predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu. Viac informácií pozri v časti Tehotenstvo a dojčenie.

ste dostali, alebo máte dostať infekčné látky na liečebné účely

- Ak ste v nedávnej minulosti dostali alebo je u vás naplánované, že dostanete liečbu infekčnými látkami na liečebné účely (ako je napr. podanie BCG používané na liečbu rakoviny), porozprávajte sa so svojim lekárom.

máte mať chirurgické zákroky alebo zákroky na zuboch

- Povedzte svojmu lekárovi, ak sa chystáte podstúpiť akékoľvek chirurgické zákroky alebo zákroky na zuboch.
- Povedzte svojmu chirurgovi alebo zubárovi, že sa liečite Remsimou a ukážte mu svoju kartu s pripomienkami pre pacienta.

máte problémy s pečeňou

- U niektorých pacientov dostávajúcich Remsimu sa vyvinuli závažné problémy s pečeňou.
- Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby Remsimou objavia príznaky problémov s pečeňou. Prejavy zahŕňajú zožltnutie kože a očí, tmavohnedo sfarbený moč, bolesť alebo opuch v pravej hornej oblasti žalúdka, bolesť kĺbov, vyrážky na koži alebo horúčku.

máte nízky počet krviniek

- U niektorých pacientov dostávajúcich Remsimu môže dôjsť k tomu, že telo nevytvára dostatok krviniek, ktoré pomáhajú v boji proti infekcii a pri zástave krvácania.
- Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby Remsimou objavia príznaky nízkeho počtu krviniek. Prejavy zahŕňajú pretrvávajúcu horúčku, krvácanie alebo modriny vznikajúce oveľa rýchlejšie, malé červené alebo fialové škvrny vyvolané krvácaním do kože alebo bledosť.

máte poruchu imunitného systému

- U niektorých pacientov dostávajúcich Remsimu sa vyvinuli príznaky poruchy imunitného systému nazývanej lupus.
- Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby Remsimou objavia príznaky lupusu. Prejavy zahŕňajú bolesť kĺbov alebo vyrážku na lícach alebo rukách, ktorá je citlivá na svetlo.

Deti a dospelí

Tento liek nepodávajú deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože neexistujú údaje, ktoré by poukazovali na to, že je tento liek bezpečný a účinkuje v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Remsima

Pacienti, ktorí trpia zápalovým ochorením, už užívajú lieky na liečbu svojho problému. Tieto lieky môžu spôsobiť vedľajšie účinky. Váš lekár vám poradí, ktoré ďalšie lieky musíte ďalej užívať počas liečby Remsimou.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase používali, resp. budete používať ďalšie lieky vrátane akýchkoľvek iných liekov na liečbu Crohnovej choroby, ulceróznej kolitídy, reumatoidnej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, psoriatickej artritídy alebo psoriázy alebo liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, ako sú vitamíny a rastlinné prípravky, povedzte to svojmu lekárovi.

Predovšetkým povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z nasledovných liekov:

- lieky, ktoré ovplyvňujú váš imunitný systém.
 - Kineret (ktorý obsahuje anakinra). Remsima a Kineret sa nemajú používať súbežne.
 - Orencia (ktorá obsahuje abatacept). Remsima a Orencia sa nemajú používať súbežne.
- Počas používania Remsimy nesmiete byť očkovaný živými vakcínami. Ak ste počas tehotenstva používali Remsimu alebo keď dostávate Remsima počas dojčenia, povedzte o tom lekárovi svojho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, ktorí sa starajú o vaše dieťa predtým, ako vaše dieťa dostane akékoľvek vakcíny.

Ak si nie ste istý, či sa vás niektorý z vyššie uvedených bodov týka, pred podaním Remsimy sa poraďte so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Tehotenstvo a dojčenie a plodnosť

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako sa vám podajú tento liek. Remsima sa má používať počas tehotenstva alebo dojčenia, len ak to váš lekár považuje za potrebné.
- Zabráňte otehotneniu počas liečby Remsimou a ešte 6 mesiacov po skončení liečby. Porozprávajte sa s vaším lekárom o používaní antikoncepcie počas tohto obdobia.
- Ak ste dostali Remsimu počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať vyššie riziko získania infekcie.
- Je dôležité, aby ste lekárovi vášho dieťaťa a ostatným zdravotníckym pracovníkom povedali o vašej liečbe Remsimou predtým, ako sa vášmu dieťaťu podá akákoľvek vakcína. Ak ste dostali Remsimu počas tehotenstva, podanie BCG vakcíny (používanej na prevenciu tuberkulózy) vášmu dieťaťu do 12 mesiacov po narodení môže viesť k infekcii so závažnými komplikáciami vrátane úmrtia. Živé vakcíny, ako je BCG vakcína, sa nemajú podať vášmu dieťaťu do 12 mesiacov po narodení, pokiaľ lekár vášho dieťaťa neodporučí inak. Viac informácií pozri v časti o očkovaní.
- Ak dojčíte, je dôležité, aby ste povedali lekárom vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom o vašom používaní Remsima predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu. Kým dojčíte, vášmu dieťaťu sa nemajú podať živé vakcíny, pokiaľ lekár vášho dieťaťa neodporučí inak.
- Závažne znížený počet bielych krviniek sa hlásil u dojčiat narodených ženám liečeným infliximabom počas tehotenstva. Ak má vaše dieťa pretrvávajúce horúčky alebo infekcie, okamžite kontaktujte lekára vášho dieťaťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že by Remsima ovplyvňovala vašu schopnosť viesť vozidlá, používať nástroje alebo obsluhovať stroje. Ak po podaní Remsimy cítite unavený, máte pocit závratu alebo sa necítite dobre, nevedzte vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje.

Remsima obsahuje sodík a sorbitol

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka a 45 mg sorbitolu v každej 120 ml dávke.

3. Ako používať Remsimu

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal lekár.

Reumatoidná artritída

Váš lekár začne s liečbou dvomi intravenóznymi infúznymi dávkami Remsimy 3 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti (podávaných do žily, zvyčajne v ramene, počas 2 hodín) alebo bez nich. Ak sa na začiatku liečby podávajú intravenózne infúzne dávky Remsimy, podávajú sa s odstupom 2 týždňov intravenóznou infúziou. Po 4 týždňoch od poslednej intravenózne infúzie vám bude podaná Remsima injekciou pod kožu (subkutánna injekcia). Obvyklá odporúčaná dávka pre subkutánnu injekciu Remsimy je 120 mg jedenkrát každé 2 týždne bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída (Bechterevova choroba) a psoriáza

Váš lekár začne s liečbou dvomi intravenóznymi infúznymi dávkami Remsimy 5 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti (podávaných do žily, zvyčajne v ramene, počas 2 hodín). Podávajú sa s odstupom 2 týždňov intravenóznou infúziou. Po 4 týždňoch od poslednej intravenózne infúzie vám bude podaná Remsima injekciou pod kožu (subkutánna injekcia).

Obvyklá odporúčaná dávka pre subkutánnu injekciu Remsimy je 120 mg jedenkrát každé 2 týždne bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Crohnova choroba a ulcerózna kolitída

Váš lekár začne s liečbou dvomi intravenóznymi infúznymi dávkami Remsimy 5 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti (podávaných do žily, zvyčajne v ramene, počas 2 hodín). Podávajú sa s odstupom 2 týždňov intravenóznou infúziou. Po 4 týždňoch od poslednej intravenózne infúzie vám bude podaná Remsima injekciou pod kožu (subkutánna injekcia).

Obvyklá odporúčaná dávka pre subkutánnu injekciu Remsimy je 120 mg jedenkrát každé 2 týždne bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Ako sa Remsima podáva

- Remsima 120 mg injekčný roztok sa podáva iba injekciou pod kožu (subkutánne použitie). Je dôležité skontrolovať označenie lieku, aby ste sa uistili, že sa podáva správna lieková forma podľa predpisu.
- U pacientov s reumatoidnou artritídou môže lekár začať liečbu Remsimou dvoma intravenóznymi infúznymi dávkami Remsimy alebo bez nich. U pacientov s Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, ankylozujúcou spondylitídou, psoriatickou artritídou alebo psoriázou sa na začiatku liečby Remsimou podajú dve infúzne dávky Remsimy.
- Ak sa liečba Remsimou začne bez dvoch intravenózných infúzných dávok Remsimy, nižšie uvedená tabuľka uvádza, ako často budete normálne používať tento liek po prvej dávke.

2. dávka	1 týždeň po 1. dávke
3. dávka	2 týždne po 1. dávke
4. dávka	3 týždne po 1. dávke
5. dávka	4 týždne po 1. dávke
Ďalšie dávky	6 týždňov po 1. dávke a potom každé 2 týždne

- Ak vám lekár alebo zdravotná sestra na začiatku liečby podá dve intravenózne infúzne dávky Remsimy, budú podané 2 týždne od seba a prvá subkutánnu injekcia Remsimy bude podaná 4 týždne po poslednej intravenózne infúzii. Následne sa budú subkutánne injekcie Remsimy podávať každé 2 týždne.
- Prvá subkutánnu injekcia Remsimy bude podaná pod dohľadom lekára.
- Po správnom zaškolení, ak máte pocit, že ste dobre vyškolený a ste si istý, že si sami injekčne podáte Remsimu, vám lekár môže povoliť, aby ste si nasledujúce injekcie Remsima podali sami.
- Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa podania injekcie, povedzte to svojmu lekárovi. Na konci tejto písomnej informácie pre používateľov nájdete podrobný „**Návod na použitie**“.

Ak použijete viac Remsimy, ako máte

Ak ste použili viac Remsimy, ako ste mali (buď podaním príliš veľkej dávky pri jednej príležitosti alebo príliš často), okamžite to povedzte lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestře. Vždy majte so sebou vonkajšiu škatuľku lieku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Remsimu

Vynechaná dávka najviac na 7 dní

Ak vynecháte dávku Remsimy najviac na 7 dní od pôvodnej plánovanej dávky, mali by ste vynechanú dávku použiť okamžite. Ďalšiu dávku použijete v najbližší pôvodne plánovaný deň a potom postupujte podľa pôvodného dávkovacieho režimu.

Vynechaná dávka najviac na 8 dní alebo dlhšie

Ak vynecháte dávku Remsimy na 8 dní alebo dlhšie od pôvodnej plánovanej dávky, nemali by ste vynechanú dávku použiť. Ďalšiu dávku použijete v najbližší pôvodne plánovaný deň a potom postupujte podľa pôvodného dávkovacieho režimu.

Ak si nie ste istý, kedy si máte podať injekciu Remsimy, zavolajte svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Väčšina vedľajších účinkov je miernych až stredne závažných. U niektorých pacientov sa však môžu vyskytnúť závažné vedľajšie účinky a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu objaviť tiež po skončení vašej liečby Remsimou.

Okamžite povedzte vášmu lekárovi, ak si všimnete čokoľvek z nasledujúceho:

- **prejavy alergickej reakcie**, ako sú opuch tváre, pier, úst alebo hrdla, ktoré môžu spôsobiť ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním, kožnú vyrážku, žihľavku, opuch rúk, chodidiel alebo členkov. Niektoré z týchto reakcií môžu byť závažné alebo život ohrozujúce. Alergická reakcia sa môže objaviť v priebehu 2 hodín od injekcie alebo neskôr. Ďalšie prejavy vedľajších účinkov súvisiacich s alergiou, ktoré sa môžu vyskytnúť počas 12 dní po podaní injekcie, sú bolesť svalov, horúčka, bolesť kĺbov alebo čeluste, bolesť v hrdle alebo bolesť hlavy.
- **prejavy reakcie v mieste podania injekcie**, ako je sčervenanie, bolesť, svrbenie, opuch, tvrdosť, podliatiny, krvácanie, pocit chladu, pocit brnenia, podráždenie, vyrážka, vred, žihľavka, pľuzgiere a chrasta.
- **prejavy problému so srdcom**, ako sú nepríjemný pocit alebo bolesť na hrudníku, bolesť ramena, bolesť žalúdka, dýchavičnosť, úzkosť, točenie hlavy, závrat, mdloby, potenie, nevoľnosť (napínanie na vracanie), vracanie, chvenie alebo búšenie v hrudi, rýchly alebo pomalý srdcový rytmus, a opuch chodidiel.
- **prejavy infekcie (vrátane TBC)**, ako sú horúčka, pocit únavy, kašeľ, ktorý môže pretrvávať, dýchavičnosť, príznaky podobné chrípke, úbytok telesnej hmotnosti, nočné potenie, hnačka, rany, hromadenie hnisu v čreve alebo okolo konečníka (absces), problémy so zubami alebo pocit pálenia pri močení.
- **prejavy naznačujúce rakovinu**, ktoré zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na opuch lymfatických uzlín, úbytok telesnej hmotnosti, horúčku, nezvyčajné kožné výrastky, zmeny materských znamienok alebo sfarbenia pokožky alebo nezvyčajné krvácanie z pošvy.
- **prejavy problému s pľúcami**, ako sú kašeľ, problémy s dýchaním alebo tlak na hrudi.
- **prejavy problému nervového systému (vrátane problémov s očami)**, ako sú prejavy cievnej mozgovej príhody (náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela; náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením; problémy s videním u jedného alebo oboch očí, ťažkosti s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie alebo silná bolesť hlavy), záchvaty kŕčov, brnenie/strata citlivosti akejkoľvek časti vášho tela, alebo slabosť rúk alebo nôh, zmeny vo videní, ako je dvojité videnie alebo iné problémy s očami.
- **prejavy problému s pečeňou** (vrátane infekcie hepatitídy B, ak ste mali hepatitídu B v minulosti), ako sú zožltnutie kože alebo očí, tmavohnedo sfarbený moč, bolesť alebo opuch v pravej hornej oblasti žalúdka, bolesť kĺbov, vyrážky na koži alebo horúčka.
- **prejavy poruchy imunitného systému**, ako sú bolesť kĺbov alebo vyrážka na lícach alebo rukách, ktorá je citlivá na slnko (lupus) alebo kašeľ, dýchavičnosť, horúčka alebo vyrážka na koži (sarkoidóza).
- **prejavy zlého krvného obrazu**, ako sú pretrvávajúca horúčka, krvácanie alebo modriny vznikajúce oveľa rýchlejšie, malé červené alebo fialové škvrny vyvolané krvácaním do kože alebo bledosť.
- **prejavy závažných kožných problémov**, ako sú červenkasté terčovité škvrny alebo okrúhle fláky na trupe často s pľuzgiermi v strede, veľké plochy odlupujúcej sa kože, vrede v ústach,

hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a očiach alebo malé hrčky naplnené hnisom, ktoré sa môžu šíriť po tele. Tieto kožné reakcie môžu byť sprevádzané horúčkou.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak si všimnete ktorýkoľvek z vyššie uvedených účinkov.

Nasledujúce vedľajšie účinky boli pozorované pri Remsime:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- bolesť žalúdka, pocit nevoľnosti
- vírusové infekcie, ako je herpes alebo chrípka
- infekcie horných dýchacích ciest, ako je zápal prínosových dutín
- bolesť hlavy
- vedľajší účinok z dôvodu injekcie
- bolesť.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- zmeny vo funkcii pečene, zvýšená hladina pečeňových enzýmov (ktorá sa prejaví pri vyšetrení krvi)
- infekcie pľúc alebo hrudníka, ako je zápal priedušiek alebo zápal pľúc
- problémové alebo bolestivé dýchanie, bolesť na hrudi
- krvácanie do žalúdka alebo čriev, hnačka, porucha trávenia, pálenie záhy, zápcha
- žihľavka, svrbiaca vyrážka alebo suchá koža
- problémy s rovnováhou alebo pocit závratu
- horúčka, zvýšené potenie
- problémy s krvným obehom, ako je nízky alebo vysoký krvný tlak
- modriny, nával horúčavy alebo krvácanie z nosa, teplá červená koža (nával horúčavy)
- pocit únavy alebo slabosti
- bakteriálne infekcie, ako je otrava krvi, vred alebo infekcia kože (celulitída)
- infekcia kože vyvolaná hubami
- problémy s krvou, ako je anémia alebo nízky počet bielych krviniek
- opuchnuté lymfatické uzliny
- depresia, problémy so spánkom
- problémy s očami, vrátane červených očí a infekcií
- rýchly tlkot srdca (tachykardia) alebo palpitácie (búšenie srdca)
- bolesť v kĺboch, svaloch alebo chrbte
- infekcia močových ciest
- psoriáza, kožné problémy, ako je ekzém a vypadávanie vlasov
- reakcie v mieste podania injekcie, ako je bolesť, opuch, sčervenanie alebo svrbenie
- zimnica, hromadenie tekutiny pod kožou, čo spôsobuje opuch
- pocit znecitlivenia alebo brnenia.

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- nedostatočné krvné zásobovanie, opuch žily
- hromadenie krvi mimo krvných ciev (hematóm) alebo modrina
- kožné problémy, ako sú pľuzgieri, bradavice, nezvyčajné sfarbenie kože alebo pigmentácia alebo opuch pier alebo zhrubnutie kože alebo červená, šupinatá a olupujúca sa koža
- závažné alergické reakcie (napr. anafylaxia), porucha imunitného systému nazývaná lupus, alergické reakcie na cudzie bielkoviny
- rany, ktoré sa hoja dlhšie
- opuch pečene (hepatitída) alebo žlčníka, poškodenie pečene
- roztržitosť, podráždenosť, zmätenosť, nervozita
- problémy s očami, vrátane rozmazaného alebo zhoršeného videnia, opuchnutých očí alebo jačmeňov
- nové alebo zhoršené srdcové zlyhávanie, pomalý tep
- mdloby

- kŕče, nervové problémy
- otvor v čreve alebo nepriechodnosť čriev, bolesť žalúdka alebo kŕče
- opuch podžalúdkovej žľazy (pankreatitída)
- hubové infekcie, ako je kvasinková infekcia alebo hubová infekcia nechto
- problémy s pľúcami (ako je edém)
- tekutina v oblasti pľúc (pleurálny výpotok)
- zúžené dýchacie cesty v pľúcach vyvolávajúce sťažené dýchanie
- zápal výstelky pľúc vyvolávajúci ostrú bolesť v hrudníku, ktorá sa zhoršuje pri dýchaní (zápal pohrudnice)
- tuberkulóza
- infekcie obličiek
- nízky počet krvných doštičiek, príliš veľa bielych krviniek
- infekcie pošvy
- výsledky krvného vyšetrenia preukazujúce „protilátky“ proti vlastnému telu
- zmeny hladín cholesterolu a tukov v krvi.

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- typ rakoviny krvi (lymfóm)
- vaša krv nedostatočne zásobuje vaše telo kyslíkom, problémy s krvným obehom, ako je zúženie krvných ciev
- zápal výstelky mozgu (meningitída)
- infekcie z dôvodu oslabeného imunitného systému
- infekcia hepatitídy B, ak ste mali hepatitídu B v minulosti
- zápal pečene vyvolaný problémom s imunitným systémom (autoimunitná hepatitída),
- problém s pečeňou vyvolávajúci zožltnutie kože alebo očí (žltacka)
- nezvyčajný opuch alebo rast tkaniva
- závažná alergická reakcia, ktorá môže vyvolať stratu vedomia a môže byť život ohrozujúca (anafylaktický šok)
- opuch malých krvných ciev (vaskulitída)
- poruchy imunity, ktoré môžu ovplyvniť pľúca, kožu a lymfatické uzliny (ako je sarkoidóza)
- hromadenie imunitných buniek vyvolané imunitnou odpoveďou (granulomatózne lézie)
- ľahostajnosť alebo chýbanie citov
- závažné kožné problémy, ako je toxická epidermálna nekrolýza, Stevens-Johnsonov syndróm a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza
- iné kožné problémy, ako sú multiformný erytém, pľuzgiere a olupovanie kože alebo vriedky (furunkulóza)
- závažné poruchy nervového systému, ako je transverzná myelitída, ochorenie podobné skleróze multiplex, zápal očnému nervu a Guillainov-Barrého syndróm
- zápal oka, ktorý môže vyvolať zmeny vo videní vrátane slepoty
- tekutina vo výstelke srdca (perikardiálny výpotok)
- závažné problémy s pľúcami (ako je intersticiálna pľúcna choroba)
- melanóm (typ rakoviny kože)
- rakovina krčka maternice
- nízke počty krviniek, vrátane závažne zníženého počtu bielych krviniek
- malé červené alebo fialové škvrny vyvolané krvácaním do kože
- nezvyčajné hodnoty bielkoviny v krvi nazývanej „komplementový faktor“, ktorý je súčasťou imunitného systému
- Lichenoidné reakcie (svrbiaca červeno-purpurová kožná vyrážka a/alebo vláknité bielosivé čiary na slizniciach).

Neznáme: častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- rakovina
- zriedkavá rakovina krvi, ktorá postihuje väčšinou mladých mužov (hepatosplenický T-bunkový lymfóm)

- zlyhanie pečene
- nádor z Merkelových buniek (typ rakoviny kože)
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži.
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (vyzerá ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou)
- srdcový infarkt
- cievna mozgová príhoda
- prechodná strata videnia vyskytujúca sa počas infúzie alebo do 2 hodín po nej
- infekcia vyvolaná živou vakcínou v dôsledku oslabeného imunitného systému.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Remsimu

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte liek vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
- Tento liek sa môže tiež uchovávať v pôvodnej škatuli mimo chladničky, do maximálne 25 °C počas 28 dní, nesmie však presiahnuť pôvodný dátum expirácie. V takomto prípade liek nevracajte naspäť do chladničky. Nový dátum expirácie zahŕňajúci deň/mesiac/rok napíšte na škatuľu. Tento liek zlikvidujte, ak ho nepoužijete do konca nového dátumu expirácie alebo do dátumu expirácie vytlačenom na škatuli, podľa toho, ktorý nastane skôr.
- Nevyhadzujte žiadne lieky do odpadovej vody alebo domového odpadu. Spýtajte sa svojho lekárnika, ako vyhodiť lieky, ktoré už nepoužívate. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Remsima obsahuje

- Liečivo je infliximab. Každé 1 ml naplnené injekčné pero s jednorazovou dávkou obsahuje 120 mg infliximabu*.
- Ďalšie zložky sú kyselina octová, trihydrát octanu sodného, sorbitol, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ako vyzerá Remsima a obsah balenia

Remsima je číry až opalizujúci, bezfarebný až svetlohnedý roztok, ktorý sa dodáva ako naplnené pero na jednorazové použitie.

Každé balenie obsahuje 1 naplnené pero s 2 tampónmi napustenými alkoholom, 2 naplnené perá s 2 tampónmi napustenými alkoholom, 4 naplnené perá so 4 tampónmi napustenými alkoholom alebo 6 naplnené perá so 6 tampónmi napustenými alkoholom.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Nemecko

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

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

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: + 357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

info@ mint.com.mt

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

OKTAL PHARMA d.o.o.
Tel: +386 1 519 29 22
info@oktal-pharma.si

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited

1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

Tel: +353 1 223 4026

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Iné zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: **Error! Hyperlink reference not valid.**

Táto písomná informácia pre používateľov je k dispozícii vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

7. Pokyny na použitie

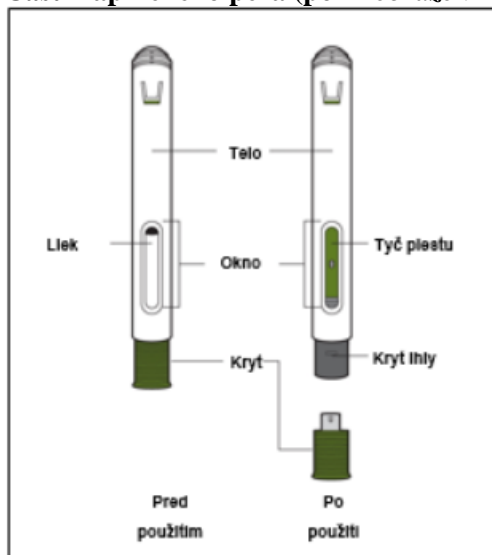
Pred použitím naplneného pera Remsima si pozorne prečítajte tieto pokyny. Ak máte otázky týkajúce sa použitia naplneného pera s Remsimou, obráťte sa na svojho lekára.

Dôležité informácie

- Naplnené pero použite **LEN**, ak vás poskytovateľ zdravotnej starostlivosti poučil o správnom spôsobe prípravy a podania injekcie.
- Spýtajte sa svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti, ako často si budete musieť podať injekciu.
- Pri každom podaní injekcie striedajte miesta podania injekcie. Každé nové miesto podania injekcie by malo byť najmenej 3 cm od predchádzajúceho miesta podania.
- **Naplnené pero** nepoužívajte, ak spadlo alebo je viditeľne poškodené. Poškodené naplnené pero nemusí fungovať správne.
- **Naplnené pero** nepoužívajte opakovane.
- **Naplneným perom** nikdy netraste.

O naplnenom pere Remsima

Časti naplneného pera (pozri *obrázok A*):



Obrázok A

- **Neodstraňujte kryt**, kým nie ste pripravený na podanie injekcie. Po odstránení krytu už **naplnené pero** znovu nezatvárajte.

Pripravte sa na injekciu

1. Pripravte si spotrebný materiál na podanie injekcie.

- a. V dobre osvetlenom priestore pripravte čistý a rovný povrch, napríklad stôl alebo pracovnú dosku.
- b. Vytiahnite naplnené pero z kartónu uloženého v chladničke.

c. Uistite sa, že máte nasledujúci spotrebný materiál:

- naplnené pero,
 - tampón napustený alkoholom,
 - vatový tampón alebo gázu*,
 - lepiaci obväz*,
 - nádobu na likvidáciu ostrých predmetov*,
- *Položky, ktoré nie sú súčasťou balenia.

2. Skontrolujte naplnené pero.

Naplnené pero nepoužívajte, ak:

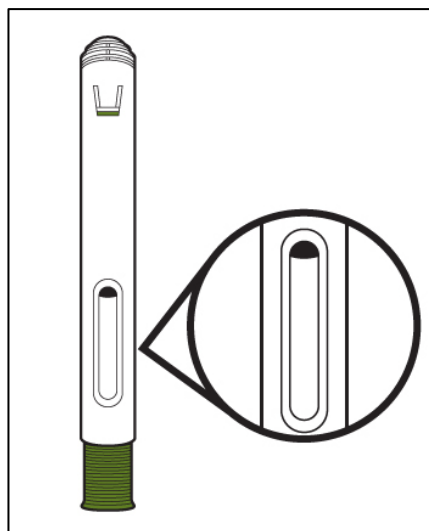
- je prasknuté alebo poškodené.
- uplynul dátum expirácie.

3. Skontrolujte liek (pozri obrázok B).

Tekutina má byť číra a bezfarebná až svetlohnedá.

Nepoužívajte naplnené pero, ak tekutina zakalená, zmenila farbu alebo obsahuje častice.

Poznámka: V tekutine môžete vidieť vzduchové bubliny. To je normálne.



Obrázok B

4. Počkajte 30 minút.

a. Naplnené pero nechajte 30 minút pri izbovej teplote, aby sa mohlo prirodzene zahriať.

Naplnené pero nezahrievajte pomocou zdrojov tepla, ako je horúca voda alebo mikrovlnná rúra.

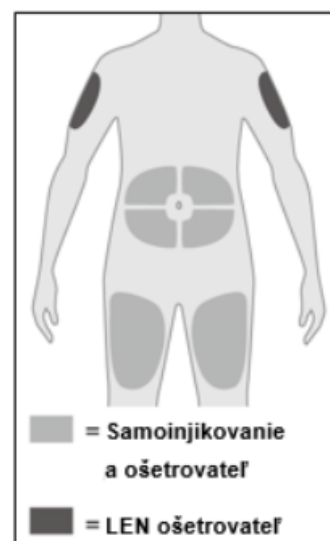
5. Vyberte miesto podania injekcie (pozri obrázok C).

a. Vyberte miesto podania injekcie. Môžete si podať injekciu do:

- prednej strany stehien,
- brucha okrem 5 cm oblasti okolo pupka,
- vonkajšej časti horných ramien (IBA ošetrovateľ).

Nepodávajúte injekciu do pokožky, ktorá sa nachádza v oblasti do 5 cm od pupka alebo je jemná, poškodená, pomliaždená alebo zjazvená.

Poznámka: Pri každom podaní injekcie striedajte miesta podania injekcie. Každé nové miesto podania injekcie by malo byť najmenej 3 cm od predchádzajúceho miesta podania.



Obrázok C

6. Umyte si ruky

- a. Umyte si ruky mydlom a vodou a dôkladne ich osušte.

7. Vyčistite miesto podania injekcie.

- a. Očistite miesto podania injekcie tampónom namočeným v etanole.
- b. Pred podaním injekcie nechajte pokožku vysušiť sa.

Pred podaním injekcie nefúkajte ani sa nedotýkajte miesta podania injekcie.

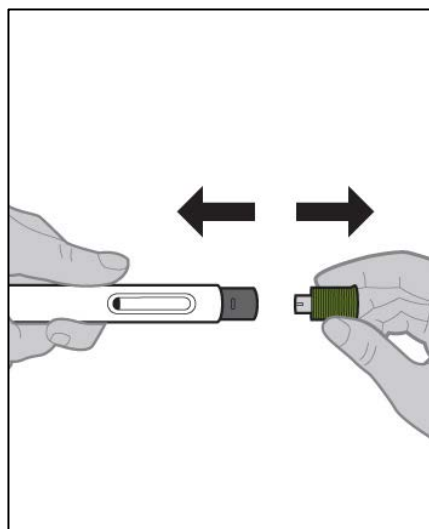
Podajte injekciu

8. Odstráňte kryt (pozri obrázok D).

- Rovným ťahom odstráňte olivovo zelený kryt a odložte ho nabok.

Nedotýkajte sa krytu ihly. Môže dôjsť k poraneniu ihlou.

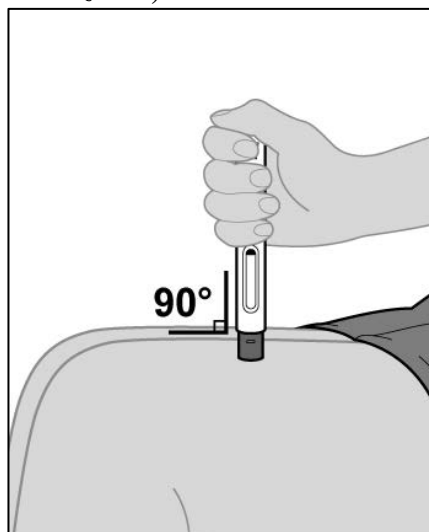
Poznámka: Na konci ihly je normálne vidieť kvapku tekutiny.



Obrázok D

9. Umiestnite naplnené pero na miesto podania injekcie (pozri obrázok G).

- Podržte naplnené pero tak, aby ste videli okno.
- Bez toho, aby ste si kožu pritiahli alebo natiahli, umiestnite naplnené pero na miesto podania injekcie pod uhlom 90 stupňov.



Obrázok E

10. Začnite podávať injekciu (pozri obrázok F).

- Pevne pritlačte naplnené pero **na pokožku**.

Poznámka: Keď sa začne injekcia, budete počuť prvé hlasné cvaknutie a okienko sa začne vyplňovať tyčou s olivovo zeleným piestom.

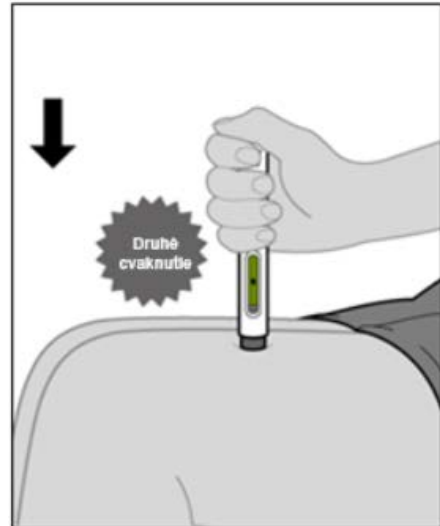
- Držte naplnené pero **pevne** proti pokožke a počúvajte, či začujete druhé hlasné cvaknutie.



Obrázok F

11. Dokončíte injekciu (pozri obrázok G).

- a. Potom, ako začujete druhé hlasné cvaknutie, **podržte naplnené pero pevne na koži najmenej päť sekúnd**, aby ste zaistili, že si vstreknete celú dávku.



Obrázok G

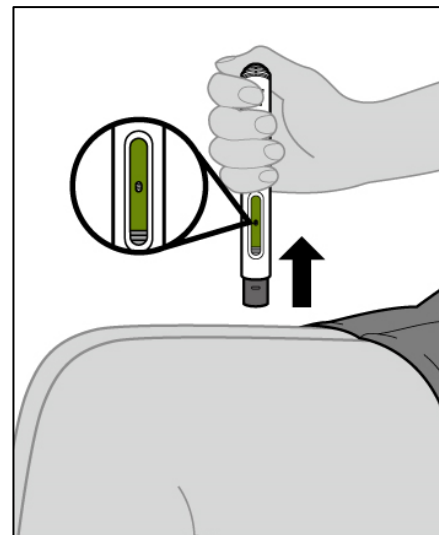
12. Odstráňte naplnené pero z miesta podania injekcie.

- a. Pozrite sa na naplnené pero a ubezpečte sa, že tyč piesta olivovo zelenej farby úplne vyplňuje okienko.
- b. Zdvihnite naplnené pero z miesta vpichu (pozri obrázok H).
- c. Jemne pritlačte vatový tampón alebo gázu na miesto podania injekcie a ak je to potrebné, naneste lepiaci obväz.

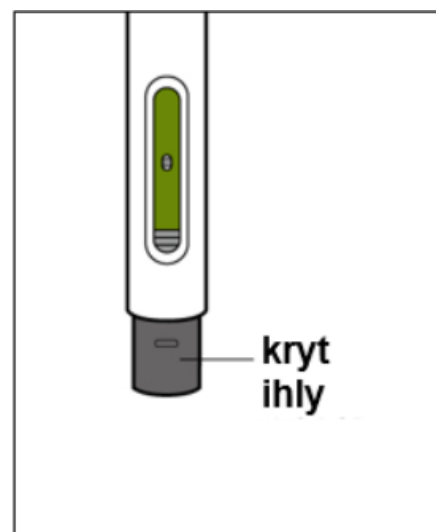
Miesto podania injekcie neutierajte.

Poznámka: Po vybratí naplneného pera z miesta podania injekcie bude ihla automaticky zakrytá (pozri obrázok I).

Poznámka: Ak tyč olivovo zeleného piesta nevyplní celé okienko, nedostali ste celú dávku. V tomto prípade nepoužívajte naplnené pero opakovane. Ihneď zavolajte poskytovateľovi zdravotnej starostlivosti.



Obrázok H



Obrázok I

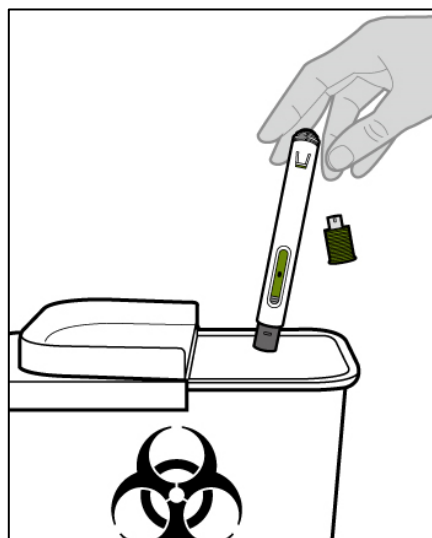
Po injekcii

13. Naplnené pero zlikvidujte (pozri obrázok J).

- a. Použité naplnené pero vložte ihneď po použití do schválenej nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.
- b. Ak nemáte schválenú nádobu na likvidáciu ostrých predmetov, môžete použiť nádobu pre domácnosť, ktorá je:
 - vyrobená z odolného plastu,
 - schopná zatvárania pomocou dobre priliehajúceho veka odolného proti prepichnutiu, bez toho, aby sa z nej ostré predmety dostali von,
 - vzpriamená a stabilná počas používania,
 - nepriepustná a
 - správne označená s cieľom upozorniť na nebezpečný odpad vnútri nádoby.
- c. Ak je nádoba na likvidáciu ostrých predmetov takmer plná, zlikvidujte ju v súlade s miestnymi požiadavkami.

Naplnené pero znova nezatvárajte.

Poznámka: Naplnené pero a nádobu na likvidáciu ostrých predmetov uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.



Obrázok J