

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Remsima 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 100 mg infliksimaba\*. Po rekonstituciji vsebuje en mililiter 10 mg infliksimaba.

\* Infliksimab je himerno humano–glodalsko monoklonsko protitelo IgG1, pridobljeno iz celic glodalskega hibridoma s tehnologijo rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat).

Prašek je bele barve.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Revmatoidni artritis

Zdravilo Remsima je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zmanjšanje znakov in simptomov ter izboljšanje funkcije sklepov:

- pri odraslih bolnikih z aktivno boleznijo, kadar odziv na protirevmatična zdravila (DMARD-disease modifying antirheumatic drugs), ki vplivajo na imunsko odzivnost, vključno z metotreksatom, ni zadosten.
- pri odraslih bolnikih s hudo, aktivno in progresivno boleznijo, ki še niso bili zdravljeni z metotreksatom ali drugimi protirevmatičnimi zdravili DMARD.

V teh populacijah bolnikov so pokazali zmanjšanje hitrosti napredovanja okvare sklepov, ki so jo ugotavljali z rentgenskim slikanjem (glejte poglavje 5.1).

#### Crohnova bolezen pri odraslih bolnikih

Zdravilo Remsima je indicirano za:

- zdravljenje zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se niso odzvali na celoten in ustrezen cikel zdravljenja s kortikosteroidom in/ali zdravilom za zaviranje imunske odzivnosti, ali pri tistih, ki ne prenašajo tovrstne terapije ali ki imajo medicinske kontraindikacije zanjo,
- zdravljenje aktivne Crohnove bolezni s fistulami pri odraslih bolnikih, ki se niso odzvali na celoten in ustrezen cikel konvencionalnega zdravljenja (vključno z antibiotiki, drenažo in imunosupresivno terapijo).

#### Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Remsima je indicirano za zdravljenje hude, aktivne Crohnove bolezni pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let, ki se niso odzvali na običajno terapijo, vključno s kortikosteroidi, imunomodulatorji in primarno prehransko terapijo, ter pri tistih, ki ne prenašajo teh običajnih načinov zdravljenja oziroma imajo kontraindikacije zanje. Infliksimab so preučevali le v kombinaciji z običajno imunosupresivno terapijo.

### Ulcerozni kolitis

Zdravilo Remsima je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje, na primer na kortikosteroide in 6-merkaptopurin (6-MP) ali azatioprin (AZA), ter pri tistih, ki ne prenašajo takšnega zdravljenja ali imajo medicinske kontraindikacije zanj.

### Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Remsima je indicirano za zdravljenje močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let, ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje, na primer na kortikosteroide in 6-MP ali AZA, ter pri tistih, ki ne prenašajo takšnega zdravljenja ali imajo medicinske kontraindikacije zanj.

### Ankilozirajoči spondilitis

Zdravilo Remsima je indicirano za zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na konvencionalno terapijo.

### Psoriatični artritis

Zdravilo Remsima je indicirano za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih v primeru nezadostnega odziva na predhodno zdravljenje s protirevmatičnimi zdravili DMARD.

Zdravilo Remsima uporabljajte:

- v kombinaciji z metotreksatom
- ali samostojno pri bolnikih, ki ne prenašajo metotreksata ali pri katerih je metotreksat kontraindiciran.

Raziskave so pokazale, da infliksimab izboljšuje funkcijo sklepov pri bolnikih s psoriatičnim artritisom in zmanjšuje hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov, ocenjene na podlagi rentgenskih slik pri bolnikih s poliartrikalnimi simetričnimi podtipi bolezni (glejte poglavje 5.1).

### Psoriza

Zdravilo Remsima je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psorize s plaki pri odraslih bolnikih, ki se niso odzvali na druge sistemske terapije, na primer ciklosporin, metotreksat ali psoralen in obsevanje z ultravijolično svetlobo A (PUVA) (glejte poglavje 5.1), ali pa imajo kontraindikacijo zanje ali jih ne prenašajo.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom Remsima mora uvesti in nadzorovati kvalificiran zdravnik, ki je izkušen v diagnostiki in zdravljenju revmatoidnega artritisa, vnetnih bolezni črevesa, ankilozirajočega spondilitisa, psoriatičnega artritisa ali psorize. Zdravilo Remsima je treba dajati intravensko. Infuzije zdravila Remsima morajo bolniku dajati kvalificirani zdravstveni delavci, ki so usposobljeni za ugotavljanje morebitnih težav pri infundiranju zdravil. Bolniki, zdravljeni z zdravilom Remsima, morajo prejeti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika.

Med zdravljenjem z zdravilom Remsima je treba optimizirati druge sočasne terapije, npr. s kortikosteroidi in zdravili za zaviranje imunske odzivnosti.

Pomembno je, da preverite nalepko zdravila in zagotovite, da bolnik prejme ustrezno obliko (intravensko ali subkutano), ki mu je bila predpisana. Zdravilo Remsima za subkutano uporabo ni indicirano za intravensko dajanje, zato jo je treba odmerjati izključno s subkutanim injiciranjem.

## Odmerjanje

### Odrasli bolniki (≥18 let)

#### *Revmatoidni artritis*

Odmerek je 3 mg/kg v intravenski infuziji. Temu naj sledita dodatni infuziji z odmerkoma 3 mg/kg, 2 in 6 tednov po prvi infuziji, potem pa na vsakih 8 tednov.

Zdravilo Remsima morate uporabljati sočasno z metotreksatom.

Podatki, ki so na voljo, kažejo, da klinični odziv običajno dosežemo v 12 tednih zdravljenja. Če se bolnik nezadostno odzove na zdravilo ali če pri njem odziv pozneje izgine, mu lahko tudi postopoma povečujete odmerek za približno 1,5 mg/kg na vsakih 8 tednov, do največ 7,5 mg/kg. Druga možnost pa je, da bolniku daste 3 mg/kg že na vsake 4 tedne. Če dosežete zadosten odziv, naj bolnik nadaljuje z zdravljenjem z izbranim odmerkom in pogostnostjo odmerjanja. O nadaljevanju terapije pa temeljito premislite pri bolnikih, ki v prvih 12 tednih zdravljenja ali po prilagoditvi odmerka ne kažejo nikakršnih znakov, da jim zdravljenje koristi.

#### *Zmerno do močno aktivna Crohnova bolezen*

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledi dodatna infuzija v odmerku 5 mg/kg 2 tedna po prvi infuziji. Če se bolnik ne odzove na zdravljenje po 2 odmerkih zdravila, ga ne smete več zdraviti z infliksimabom. Podatki, ki so na voljo, ne govorijo v prid nadaljevanju zdravljenja z infliksimabom pri bolnikih, ki se niso odzvali na zdravilo v roku 6 tednov po prvi infuziji.

Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravilo, so druge možnosti nadaljnjega zdravljenja naslednje:

- Vzdrževalno zdravljenje: Dodatna infuzija v odmerku 5 mg/kg 6 tednov po prvem odmerku, čemur naj sledijo infuzije na vsakih 8 tednov, ali
- Ponovna uporaba zdravila: Infuzija v odmerku 5 mg/kg, če se ponovijo znaki in simptomi bolezni (glejte "Ponovna uporaba zdravila" spodaj in poglavje 4.4).

Čeprav so primerjalni podatki, ki so na voljo o bolnikih, ki so se najprej odzvali na odmerek 5 mg/kg, potem pa so se prenehali odzivati na zdravljenje, pomanjkljivi, so pokazali, da se lahko nekateri bolniki ponovno odzovejo na zdravljenje, če jim povečamo odmerek (glejte poglavje 5.1), medtem ko je treba dobro premisliti, ali je smiselno nadaljevanje zdravljenja pri tistih bolnikih, ki niti po prilagoditvi odmerka niso pokazali nobenih znakov, da jim tovrstno zdravljenje koristi.

#### *Aktivna Crohnova bolezen s fistulami*

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledita dodatni infuziji v odmerku 5 mg/kg 2 in 6 tednov po prvi infuziji. Če se bolnik ne odzove na zdravilo po 3 odmerkih, ga ne smete več zdraviti z infliksimabom.

Pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravilo, so možnosti nadaljnjega zdravljenja naslednje:

- Vzdrževanje: Dodatne infuzije v odmerku 5 mg/kg na vsakih 8 tednov, ali
- Ponovna uporaba zdravila: Infuzija v odmerku 5 mg/kg, če se ponovijo znaki in simptomi bolezni, čemur naj sledijo infuzije v odmerku 5 mg/kg na vsakih 8 tednov (glejte "Ponovna uporaba zdravila" spodaj in poglavje 4.4).

Čeprav so omejeni razpoložljivi podatki o bolnikih, ki so se najprej odzvali na odmerek 5 mg/kg, potem pa so se prenehali odzivati na zdravljenje pomanjkljivi, so pokazali, da se lahko nekateri bolniki ponovno odzovejo na zdravljenje, če jim povečamo odmerek (glejte poglavje 5.1), medtem ko je treba dobro premisliti, ali je smiselno nadaljevanje zdravljenja pri tistih bolnikih, ki niti po prilagoditvi odmerka niso pokazali nobenih znakov, da jim tovrstno zdravljenje koristi.

Pri Crohnovi bolezni je malo izkušenj s ponovnim dajanjem zdravila po ponovitvi znakov in simptomov bolezni, primerjalnih podatkov o razmerju med koristmi in tveganji drugih možnosti nadaljnjega zdravljenja pa ni.

### *Ulcerozni kolitis*

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledita dodatni infuziji v odmerku 5 mg/kg 2 in 6 tednov po prvi infuziji, potem pa zdravilo infundirajte bolniku na vsakih 8 tednov.

Razpoložljivi podatki kažejo, da klinični odziv običajno dosežemo v 14 tednih zdravljenja, to je s tremi odmerki. Pri bolnikih, ki v tem času ne pokažejo nobenih znakov koristnega učinka zdravljenja, skrbno premislite, ali je pri njih sploh primerno nadaljevati s terapijo.

### *Ankilozirajoči spondilitis*

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledita dodatni infuziji v odmerku 5 mg/kg 2 in 6 tednov po prvi infuziji, potem pa na vsakih 6 do 8 tednov. Če se bolnik ne odzove na zdravilo do 6. tedna (t.j. po 2 odmerkih), ga ne smete več zdraviti z infliksimabom.

### *Psoriatični artritis*

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledita dodatni infuziji v odmerku 5 mg/kg 2 in 6 tednov po prvi infuziji, potem pa na vsakih 8 tednov.

### *Psoriaza*

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledita dodatni infuziji v odmerku 5 mg/kg 2 in 6 tednov po prvi infuziji, potem pa na vsakih 8 tednov. Če bolnik ne pokaže nobenega odziva po 14 tednih (t.j. po 4 odmerkih), ga ne smete več zdraviti z infliksimabom.

### *Ponovna uporaba zdravila pri Crohnovi bolezni in revmatoidnem artritisu*

Če se znaki in simptomi bolezni ponovijo, lahko infliksimab ponovno uporabite v roku 16 tednov po zadnji infuziji. V kliničnih študijah so bile pozne preobčutljivostne reakcije občasne in so se pojavile po premoru brez prejemanja infliksimaba manj kot 1 leto (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Varnost in učinkovitost ponovne uporabe po premoru brez infliksimaba, daljšem od 16 tednov, nista bili dokazani. To velja tako za bolnike s Crohnovo boleznijo kot za tiste z revmatoidnim artritisom.

### *Ponovna uporaba zdravila pri ulceroznem kolitisu*

Varnost in učinkovitost ponovne uporabe, razen na vsakih 8 tednov, nista bili dokazani (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

### *Ponovna uporaba zdravila pri ankilozirajočem spondilitisu*

Varnosti in učinkovitosti ponovne uporabe zdravila, razen na vsakih 6 do 8 tednov, nista bili dokazani (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

### *Ponovna uporaba zdravila pri psoriatičnem artritisu*

Varnost in učinkovitost ponovne uporabe, razen na vsakih 8 tednov, nista bili dokazani (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

### *Ponovna uporaba zdravila pri psoriazi*

Omejene izkušnje s ponovnim zdravljenjem z enim samim odmerkom infliksimaba pri psoriazi po časovnem presledku 20 tednov kažejo zmanjšano učinkovitost in večjo incidenco blagih do zmernih z infuzijo povezanih reakcij v primerjavi s prvotnim uvodnim režimom zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Omejene izkušnje s ponovnim zdravljenjem bolnikov zaradi novega izbruha bolezni, t.j. izkušnje s ponovno uporabo uvodne sheme, so pokazale večjo incidenco z infuzijo povezanih reakcij, vključno z resnimi z infuzijo povezanimi reakcijami, v primerjavi z 8-tedenskim vzdrževalnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8).

### *Ponovna uporaba zdravila za vse indikacije*

V primeru prekinitve vzdrževalnega zdravljenja in potrebe po ponovni uvedbi zdravljenja, ni priporočljiva ponovna uporaba uvodne sheme (glejte poglavje 4.8). V tem primeru bolniku najprej

ponovno uvedite zdravilo Remsima v enkratnem odmerku, pozneje pa mu spet predpišite vzdrževalni odmerek zdravila v skladu s priporočili, ki so podana zgoraj.

### Posebne skupine bolnikov

#### Starejši

Specifične študije infliksimaba pri starejših bolnikih niso bile izvedene. V kliničnih študijah niso opazili nikakršnih večjih, s starostjo povezanih razlik v očistku ali porazdelitvenem volumnu, zato prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Za več informacij o varnosti infliksimaba pri starejših glejte poglavji 4.4 in 4.8.

#### Okvara ledvic in/ali jeter

Infliksimabom pri teh populacijah bolnikov niso proučevali, zato ni mogoče podati priporočil za odmerjanje (glejte poglavje 5.2).

#### Pediatrična populacija

##### *Crohnova bolezen (pri bolnikih, starih od 6 do 17 let)*

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledita dve infuziji v odmerku 5 mg/kg 2 in 6 tednov po prvi infuziji, potem pa na vsakih 8 tednov. Dosedanji podatki ne govorijo v prid nadaljevanju zdravljenja z infliksimabom pri tistih otrocih in mladostnikih, ki se na zdravljenje ne odzovejo v prvih 10 tednih (glejte poglavje 5.1).

Pri nekaterih bolnikih je za ohranjanje koristnih kliničnih učinkov zdravljenja lahko potreben krajši razmik med odmerki, pri drugih pa lahko zadoščajo infuzije ob daljših časovnih razmikih. Pri bolnikih, ki so imeli razmik med odmerki skrajšan na manj kot 8 tednov, lahko obstaja večje tveganje za pojav neželenih učinkov. Nadaljevanje zdravljenja s skrajšanim razmikom je treba skrbno pretehtati pri tistih bolnikih, ki ne kažejo znakov dodatne klinične koristi po spremembi razmika med odmerki.

Varnosti in učinkovitosti infliksimaba pri otrocih s Crohnovo boleznijo, mlajših od 6 let, niso preučevali. Trenutno razpoložljivi farmakokinetični podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar ni mogoče podati priporočil za odmerjanje za otroke, mlajše od 6 let.

##### *Ulcerozni kolitis (od 6 do 17 let)*

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledita dodatni infuziji v odmerku 5 mg/kg 2 in 6 tednov po prvi infuziji, potem pa na vsakih 8 tednov. Razpoložljivi podatki ne govorijo v prid nadaljevanju zdravljenja z infliksimabom pri tistih pediatričnih bolnikih, ki se na zdravljenje ne odzovejo v prvih 8 tednih (glejte poglavje 5.1).

Varnost in učinkovitost infliksimaba pri otrocih z ulceroznim kolitisom, mlajših od 6 let, niso preučevali. Trenutno razpoložljivi farmakokinetični podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar ni mogoče podati priporočil za odmerjanje za otroke, mlajše od 6 let.

##### *Psoriaza*

Varnost in učinkovitost infliksimaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, za indikacijo psoriaza nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar ni mogoče podati priporočil za odmerjanje.

##### *Juvenilni idiopatski artritis, psoriatični artritis in ankilozirajoči spondilitis*

Varnost in učinkovitost infliksimaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, za indikacije juvenilni idiopatski artritis, psoriatični artritis in ankilozirajoči spondilitis nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil za odmerjanje ni mogoče podati.

### *Juvenilni revmatoidni artritis*

Varnost in učinkovitost infliksimaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, za indikacijo juvenilni revmatoidni artritis nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki, so opisani v poglavjih 4.8 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

### Način uporabe

Infliksimab je treba dajati intravensko v času 2 ur. Vse bolnike, ki prejmejo infliksimab, je treba opazovati najmanj 1 do 2 uri po infuziji zaradi akutnih z infuzijo povezanih reakcij. Na voljo morajo biti sredstva za nujno pomoč, npr. adrenalin, antihistaminiki, kortikosteroidi in oprema za umetno ventilacijo. Za zmanjšanje tveganja za pojav z infuzijo povezanih reakcij lahko bolnikom že prej date npr. antihistaminik, hidrokortizon in/ali paracetamol in upočasnite hitrost infundiranja, še posebej, če so se z infuzijo povezane reakcije pojavile že kdaj prej (glejte poglavje 4.4).

### Skrajšane infuzije pri indikacijah za odrasle bolnike

Pri skrbno izbranih odraslih bolnikih, ki so dobro prenesli vsaj 3 začetne 2-urne infuzije infliksimaba (uvajalna faza zdravljenja) in so trenutno na vzdrževalnem zdravljenju, lahko razmislite o skrajšanju naslednjih infuzij, vendar ne na manj kot 1 uro. Če pri skrajšani infuziji nastopi z njo povezana reakcija in je treba zdravljenje nadaljevati, lahko pri naslednjih infuzijah razmislite o uporabi manjše hitrosti infundiranja. Uporabe skrajšanih infuzij v odmerkih > 6 mg/kg niso proučevali (glejte poglavje 4.8).

Za navodila glede priprave zdravila in njegove uporabe glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino, druge glodalske beljakovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s tuberkulozo ali z drugimi hudimi okužbami, kot so sepsa, abscesi in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z zmernim do hudim srčnim popuščanjem (razred III/IV po NYHA) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### Z infuzijo povezane reakcije in preobčutljivost

Zdravljenje z infliksimabom je bilo povezano z akutnimi infuzijskimi reakcijami, vključno z anafilaktičnim šokom in poznimi preobčutljivostnimi reakcijami (glejte poglavje 4.8).

Akutna z infuzijo povezana reakcija, vključno z anafilaktično reakcijo, lahko nastopi med infuzijo (t.j. v nekaj sekundah) ali v roku nekaj ur po infuziji. Če se pojavi akutna z infuzijo povezana reakcija, morate infuzijo takoj prekiniti. Na voljo morajo biti sredstva za nujno pomoč, npr. adrenalin, antihistaminiki, kortikosteroidi in oprema za umetno ventilacijo. Za preprečevanje blagih in prehodnih učinkov lahko bolnikom pred zdravljenjem daste premedikacijo, npr. antihistaminik, hidrokortizon in/ali paracetamol.

Pojavijo se lahko protitelesa proti infliksimabu, ki so bila povezana s povečano pogostnostjo z infuzijo povezanih reakcij. Majhen odstotek z infuzijo povezanih reakcij so predstavljale hude alergijske reakcije. Opažali so tudi povezavo med nastankom protiteles na infliksimab in zmanjšanim trajanjem odziva na zdravilo. Sočasna uporaba imunomodulatorjev je bila povezana z zmanjšano incidenco protiteles na infliksimab in zmanjšanjem pogostnosti z infuzijo povezanih reakcij. Učinek sočasne terapije z imunomodulatorji je bil močnejši pri občasno zdravljenih bolnikih kot pri tistih na vzdrževalni terapiji. Pri bolnikih, ki prekinejo zdravljenje z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti bodisi pred uvedbo zdravljenja z infliksimabom ali med njim, je nevarnost za pojav teh protiteles večja. Protitelesa na infliksimab ni vedno mogoče odkriti v vzorcih seruma. Če se pojavijo resne reakcije, morate uvesti simptomatično zdravljenje in bolniku ne smete več dajati infuzij infliksimaba (glejte poglavje 4.8).

V kliničnih preskušanjih so poročali o poznih preobčutljivostnih reakcijah. Podatki, ki so na voljo, kažejo povečano tveganje za pozno preobčutljivost pri povečevanju obdobja brez prejemanja infliksimaba. Bolnikom naročite, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če opazijo katerega od poznih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8). Če bolnik po daljšem obdobju ponovno prejme infliksimab, ga morate skrbno spremljati zaradi morebitnega pojava znakov in simptomov pozne preobčutljivosti.

### Okužbe

Pred, med in po zdravljenju z infliksimabom morate bolnike skrbno spremljati, da ugotovite morebitne okužbe, vključno s tuberkulozo. Ker lahko izločanje infliksimaba traja do šest mesecev, morate bolnika spremljati ves ta čas. Bolnika ne smete več zdraviti z infliksimabom, če dobi resno okužbo ali sepsa.

Pri odločanju o uporabi infliksimaba pri bolnikih s kroničnimi okužbami ali ponavljajočimi se okužbami v pretekli anamnezi, pa tudi pri tistih, s sočasno imunosupresivno terapijo, je potrebna previdnost. Bolnike poučite o potencialnih dejavnikih tveganja za okužbe in jim svetujte, naj se izogibajo izpostavljanju le-tem.

Tumorje nekrotizirajoči faktor alfa ( $TNF_{\alpha}$ ) je mediator vnetnega procesa in vpliva na celični imunski odziv. Eksperimentalni podatki kažejo, da je  $TNF_{\alpha}$  bistven za odpravljanje znotrajceličnih okužb. Klinične izkušnje pa so pokazale, da je pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, odpornost gostitelja proti okužbam zmanjšana.

Treba je tudi poudariti, da lahko zaviranje  $TNF_{\alpha}$  prikrije simptome okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo. Bistvenega pomena je tudi zgodnja prepoznava atipičnih kliničnih slik resnih okužb in tipičnih kliničnih slik redkih in neobičajnih okužb, da bi lahko čimbolj zmanjšali zamude pri njihovi diagnozi in zdravljenju.

Bolniki, ki jemljejo zaviralce TNF, so bolj občutljivi za resne okužbe.

Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so ugotavljali tuberkulozo, bakterijske okužbe vključno s sepsa in pljučnico, invazivne glivične, virusne in druge oportunistične okužbe. Nekatere od teh okužb so bile tudi smrtne. Najpogosteje prijavljene oportunistične okužbe s stopnjo smrtnosti > 5 % so bile pnevmocistoza, kandidiaza, listerioza in aspergiloza.

Tiste bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z infliksimabom pojavi nova okužba, je treba natančno spremljati in pri njih opraviti celotni diagnostični postopek. Uporabo infliksimaba prekinite, če se pri bolniku pojavi nova resna okužba ali sepsa, in mu uvedite ustrezno protimikrobno ali protiglivično terapijo, dokler ne bo okužba obvladana.

### Tuberkuloza

Bilo je nekaj poročil o aktivni tuberkulozi pri bolnikih, ki so prejeli infliksimab. Treba pa je poudariti, da so pri večini teh bolnikov tuberkulozo ugotovili zunaj pljuč in je šlo bodisi za lokalno ali razsejano bolezen.



Pred začetkom zdravljenja z infliksimabom morate vse bolnike pregledati in preiskati, da ugotovite morebitno aktivno ali neaktivno (latentno) tuberkulozo. Pri tem morate opraviti podrobno zdravstveno anamnezo in osebno anamnezo v zvezi s tuberkulozo ali morebitnimi prejšnjimi stiki s tuberkuloznimi bolniki in v zvezi z morebitno prejšnjo in/ali sedanjo imunosupresivno terapijo. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste (npr. tuberkulinski kožni test, rentgensko slikanje prsnega koša in/ali test sproščanja interferona gama) (v skladu z lokalnimi priporočili). Priporočamo, da te preiskave vpišete v opozorilno kartico za bolnika. Zdravnike opozarjamo, da so izvidi tuberkulinskega kožnega testa lahko lažno negativni, še posebej pri bolnikih, ki so močno bolni ali imajo zmanjšan imunski odziv.

Če postavite diagnozo aktivne tuberkuloze, ne smete uvesti zdravljenja z infliksimabom (glejte poglavje 4.3).

Pri sumu na latentno tuberkulozo se posvetujte z zdravnikom, izkušenim v zdravljenju tuberkuloze. V vseh spodaj opisanih okoliščinah je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja z infliksimabom.

V primeru diagnoze neaktivne (latentne) tuberkuloze morate uvesti zdravljenje za latentno tuberkulozo z antituberkulozno terapijo, še pred uvedbo infliksimaba, v skladu z lokalnimi priporočili.

Pri bolnikih, ki imajo več dejavnikov tveganja oziroma pomembne dejavnike tveganja za tuberkulozo in pri katerih je bil test na latentno tuberkulozo negativen, premislite, ali bi bilo treba pri njih pred uvedbo infliksimaba najprej zdraviti tuberkulozo.

O potrebi po predhodnem zdravljenju tuberkuloze premislite tudi, preden boste uvedli infliksimab pri bolniku, ki ima latentno ali aktivno tuberkulozo v pretekli anamnezi in pri katerem ni mogoče zagotovo potrditi, da je prejel zadostno zdravljenje.

Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so med in po zdravljenju latentne tuberkuloze poročali o nekaj primerih pojava aktivne tuberkuloze.

Bolniki morajo biti obveščeni, naj pridejo k zdravniku, če se v času zdravljenja z infliksimabom ali po njem pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. trdovraten kašelj, hujšanje ali nekoliko zvišana telesna temperatura).

### Invazivne glivične okužbe

Če se pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, razvije resna sistemska bolezen, je treba posumiti na invazivno glivično okužbo, kot so aspergiloza, kandidiaza, pnevmocistoza, histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza, poleg tega pa je pri teh bolnikih že zgodaj v poteku preiskav potreben posvet z zdravnikom, ki ima strokovno znanje iz diagnostike in zdravljenja invazivnih glivičnih okužb.

Invazivne glivične okužbe lahko namesto v obliki lokalizirane nastopajo v obliki diseminirane bolezni, poleg tega pa sta lahko pri nekaterih bolnikih z aktivno okužbo testa na antigen in protitelesa negativna. Med izvajanjem diagnostičnih preiskav je treba razmisliti o ustreznem empiričnem protiglivičnem zdravljenju, upoštevajoč tako tveganje za hudo glivično okužbo kot tudi tveganja samega protiglivičnega zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so živeli ali potovali v kraje, kjer so invazivne glivične okužbe, kot so histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza, endemične, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja z infliksimabom, preden bolniku uvedete to zdravilo.

### *Crohnova bolezen s fistulami*

Pri bolnikih s fistulirajočo Crohnovo boleznijo z akutnimi gnojnimi fistulami ne smete uvesti terapije z infliksimabom, dokler ne izključite možnosti, da obstaja nekje vir okužbe, na primer absces (glejte poglavje 4.3).

### Reaktivacija hepatitisa B (HBV)

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralec TNF, na primer infliksimab, in ki so bili kronični prenašalci virusa hepatitisa B, je prišlo do reaktivacije hepatitisa B. V nekaterih primerih je prišlo celo do smrti bolnika.

Pred začetkom zdravljenja z infliksimabom, morate bolnike testirati na okužbo z virusom hepatitisa B (HBV). Pri tistih bolnikih, ki imajo pozitiven izvid na okužbo z virusom HBV, je priporočljiv tudi posvet z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B. Prenašalce virusa HBV, ki potrebujejo zdravljenje z infliksimabom, je treba ves čas zdravljenja in še več mesecev po prekinitvi oz. zaključku zdravljenja skrbno spremljati, da pri njih ugotovite morebitne znake in simptome aktivne okužbe z virusom HBV. Ni zadostnih podatkov o zdravljenju prenašalcev virusa HBV s protivirusno terapijo ob uporabi zaviralec TNF za preprečevanje reaktivacije hepatitisa B. Pri bolnikih, pri katerih se ponovno aktivira okužba s HBV, je treba infliksimab ukiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznimi podpornimi ukrepi.

### Pojavi na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V obdobju trženja so opazili primere zlatenice in neinfekcijskega hepatitisa in nekateri od njih so imeli značilnosti avtoimunskega hepatitisa. V osamljenih primerih je prišlo do odpovedi jeter, ki je zahtevala transplantacijo jeter ali povzročila smrt. Bolnike s simptomi ali znaki motenj delovanja jeter morate pregledati oz. opraviti preiskave, da ugotovite morebitne znake poškodbe jeter. Če se pojavi zlatenica in/ali zvišanje vrednosti ALT  $\geq 5$ -kratno zgornjo mejo normale, prenehajte z uporabo infliksimaba in temeljito raziščite vzroke za nenormalne izvide.

### Sočasno zdravljenje z zaviralcem TNF $\alpha$ in anakinro

V kliničnih študijah, v katerih so sočasno uporabljali anakinro in drug zaviralec TNF $\alpha$ , etanercept, so opazili resne okužbe in nevtropenijo, ni pa bilo nikakršnih dodatnih koristnih kliničnih učinkov v primerjavi z uporabo samega etanercepta. Glede na vrsto neželenih učinkov, ki so jih opazili pri kombinirani terapiji z etanerceptom in anakinro, lahko podobni toksični učinki nastopijo tudi kot posledica kombiniranja anakinre in drugih zaviralcev TNF $\alpha$ . Kombiniranje zdravila infliksimaba in anakinre torej ni priporočljivo.

### Sočasna uporaba zaviralcev TNF-alfa in abatacepta

V kliničnih študijah je bila sočasna uporaba zaviralec TNF in abatacepta povezana z večjim tveganjem za okužbe (vključno z resnimi okužbami) kot pa uporaba samih zaviralec TNF, čeprav ni prišlo do povečanja kliničnega učinka. Kombiniranje infliksimaba in abatacepta torej ni priporočljivo.

### Sočasna uporaba z drugimi biološkimi zdravili

Na voljo ni zadostnih podatkov o sočasni uporabi infliksimaba z drugimi biološkimi zdravili, ki se uporabljajo za enako zdravljenje kot infliksimab. Sočasne uporabe infliksimaba s temi biološkimi zdravili ne priporočamo zaradi možnosti povečanega tveganja za okužbe in drugih možnih farmakoloških interakcij.

### Prehod na zdravljenje z drugim biološkim zdravilom tipa DMARD

Pri prehodu z enega biološkega zdravila na drugega je potrebna previdnost, bolnike pa je treba še naprej spremljati, ker se zaradi prekrivanja biološke učinkovitosti lahko še poveča tveganje za neželene učinke, vključno z okužbami.

## Cepjenja

Priporočljivo je, da bolniki pred uvajanjem zdravila Remsima, če je mogoče, opravijo vsa cepljenja v skladu s trenutnimi veljavnimi smernicami za cepljenje. Bolniki, ki prejemajo infliksimab, lahko sočasno prejmejo cepiva, razen živih cepiv (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

V podskupini 90 odraslih bolnikov z revmatoidnim artritisom iz študije ASPIRE se je učinkovito dvakratno zvišanje titrov protiteles pri polivalentnem pnevmokoknem cepivu pokazalo pri podobnem deležu bolnikov iz vsake zdravljene skupine (metotreksat in: placebo [n = 17], infliksimab 3 mg/kg [n = 27] ali 6 mg/kg [n = 46]), kar kaže, da infliksimab ni motil od celic T neodvisne humoralne imunske odgovore. Vseeno pa študije iz objavljene literature za različne indikacije (npr. revmatoidni artritis, psoriaza, Crohnova bolezen) nakazujejo, da cepljenja z neživimi cepivi med prejemanjem anti-TNF terapije, vključno z zdravilom infliksimabom, lahko izzovejo manjši imunski odgovor kot pri bolnikih, ki ne prejemajo anti-TNF terapije.

### Živa cepiva/povzročitelji okužb v terapevtske namene

Pri bolnikih, ki prejemajo anti-TNF terapijo, je na voljo malo podatkov o odzivu na cepljenje z živimi cepivi ali o sekundarnem prenosu okužbe, povzročene z živimi cepivi. Uporaba živih cepiv lahko povzroči klinične okužbe, vključno z razsejanimi okužbami. Sočasna uporaba živih cepiv in infliksimaba ni priporočljiva.

### Izpostavljenost dojenčka *in utero*

Pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni infliksimabu, so poročali o smrtnem izidu zaradi razsejane okužbe s Calmette-Guerinovim bacilom (BCG) po cepljenju s cepivom BCG po rojstvu. Z uporabo živih cepiv pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni infliksimabu, je priporočljivo počakati dvanajst mesecev po rojstvu. Če serumskih koncentracij infliksimaba pri dojenčku ni mogoče zaznati ali je bila uporaba infliksimaba omejena na prvo trimesečje nosečnosti, se lahko razmisli o uporabi živega cepiva prej, če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka (glejte poglavje 4.6).

### Izpostavljenost dojenčka preko materinega mleka

Uporaba živega cepiva pri dojenem dojenčku, medtem ko mati prejema infliksimab, ni priporočljiva, razen če serumske koncentracije infliksimaba pri dojenčku niso zaznane (glejte poglavje 4.6).

### Povzročitelji okužb v terapevtske namene

Uporaba povzročiteljev okužb, kot so žive oslABLJENE bakterije (npr. instilacija BCG v sečni mehur za zdravljenje raka), v druge terapevtske namene lahko povzroči klinične okužbe, vključno z razsejanimi okužbami, zato priporočamo, da jih ne dajete sočasno z infliksimabom.

### Avtoimunski procesi

Relativno pomanjkanje TNF $\alpha$  kot posledica anti-TNF terapije lahko sproži avtoimunski proces. Če se po zdravljenju z infliksimabom pri bolniku pojavijo simptomi, ki kažejo na lupusu podoben sindrom, in je bolnik pozitiven na protitelesa proti dvoverižni DNA, ne sme več prejeti infliksimaba (glejte poglavje 4.8).

### Nevrološki pojavi

Uporaba zaviralcev TNF, vključno z infliksimabom je bila povezana s primeri novega pojava oz. poslabšanja kliničnih simptomov in/ali z rentgenskimi znaki demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja, vključno z multiplo sklerozo, in demielinizirajoče bolezni perifernega živčevja, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom. Pri bolnikih z obstoječo ali nedavno nastalo demielinizirajočo

boleznijo morate pred uvedbo terapije z infliksimabom skrbno pretehtati razmerje med tveganji in koristmi anti-TNF zdravljenja za bolnika. Če se pojavijo te motnje, je potrebno razmisliti o ukinitvi infliksimaba.

### Maligne in limfoproliferativne bolezni

V kontroliranih delih kliničnih študij zaviralcev TNF so opažali več primerov rakavih bolezni, vključno z limfomom, med bolniki, ki so prejeli zaviralec TNF, kot pri kontrolni skupini. Med kliničnimi preskušnji infliksimaba za vse odobrene indikacije je bila pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, incidenca limfoma višja od pričakovane za splošno populacijo, vendar se je limfom dejansko pojavljal redko. Pri spremljanju zdravila v obdobju trženja so poročali o primerih levkemije pri bolnikih zdravljenih z zaviralci TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki imajo dolgotrajno, močno aktivno vnetno bolezen, je osnovno tveganje za limfom in levkemijo povečano, kar dodatno zaplete oceno tveganja.

V poskusnem kliničnem preskušanju za ovrednotenje uporabe infliksimaba pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) so poročali o večjem številu malignomov pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, kot pri tistih iz kontrolne skupine. Vsi bolniki so imeli v anamnezi močno kajenje. Pri odločanju o uvedbi zdravljenja pri bolnikih, ki so težki kadilci in imajo zato povečano tveganje za nastanek rakave bolezni, je potrebna previdnost.

Glede na sedanje znanje ni mogoče izključiti tveganja za pojav limfomov ali drugih malignih bolezni pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci TNF (glejte poglavje 4.8). Previdnost je potrebna tudi pri odločanju o uvedbi zdravljenja z zaviralci TNF pri bolnikih z rakavimi boleznimi v pretekli anamnezi ter pri odločanju o tem, ali naj nadaljujete z zdravljenjem pri bolnikih, pri katerih se pojavi nova rakava bolezen.

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih s psoriazo in obsežno imunosupresivno terapijo ali daljšim zdravljenjem s PUVA v anamnezi.

Pri otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih (do 22 let starosti), ki so se zdravili z zaviralci TNF (začetek zdravljenja je bil pri starosti  $\leq 18$  let), vključno z infliksimabom, so v obdobju trženja poročali o pojavu malignomov, od katerih so bili nekateri smrtni. Približno v polovici primerov je šlo za limfome, drugi primeri pa so zadevali več različnih malignomov, med drugim tudi redke malignome, ki se običajno pojavljajo ob imunosupresiji. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci TNF, torej ni mogoče izključiti tveganja za nastanek malignomov.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno z infliksimabom, so v obdobju trženja zdravila poročali o primerih hepatospleničnega limfoma celic T (HSTCL). Ta redka oblika limfoma celic T ima zelo agresiven potek bolezni, običajno s smrtnim izidom. Skoraj vsi bolniki so bili zdravljeni z AZA ali 6-MP, bodisi sočasno z zaviralcem TNF ali neposredno pred uporabo zaviralca TNF. Velika večina primerov, kjer je bil vpleten infliksimab, se je pojavila pri bolnikih s Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom. Večinoma je šlo za mladostnike ali mlajše odrasle moške. Natančno je treba pretehtati potencialno tveganje pri sočasnem dajanju AZA ali 6-MP z infliksimabom. Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, ne moremo izključiti tveganja za pojav hepatospleničnega limfoma celic T (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno z infliksimabom, so poročali o melanomu in karcinomu Merklvih celic (glejte poglavje 4.8). Priporočljivo je periodično pregledovanje kože, predvsem za bolnike z dejavniki tveganja za kožnega raka.

V populacijski retrospektivni kohortni študiji, v kateri so uporabili podatke iz švedskih nacionalnih zdravstvenih registrov, so ugotovili povečano pojavnost raka materničnega vratu pri ženskah z revmatoidnim artritisom zdravljenih z infliksimabom, v primerjavi z bolnicami, ki še niso prejemale bioloških zdravil, ali s splošno populacijo, vključno s starejšimi od 60 let. Pri ženskah, zdravljenih z infliksimabom, vključno s starejšimi od 60 let, je treba nadaljevati s periodičnimi presejalnimi testi.

Pri vseh bolnikih z ulceroznim kolitisom, pri katerih obstaja povečano tveganje za displazijo ali karcinom kolona (na primer pri bolnikih z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozantnim holangitisom) ter pri tistih, ki imajo displazijo ali karcinom kolona v pretekli anamnezi, morate redno opravljati presejalne teste za displazijo, tako pred zdravljenjem kot med samo boleznijo. Med te teste sodijo na primer kolonoskopija in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili. Dosedanji podatki ne kažejo, da zdravljenje z infliksimabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali karcinoma kolona.

Ker verjetnost povečanega tveganja za nastanek karcinoma pri bolnikih z novo diagnosticirano displazijo, ki se zdravijo z zdravilom Remsima, ni ugotovljena, mora zdravnik skrbno pretehtati tveganje in koristi nadaljevanja zdravljenja za posameznega bolnika.

### Srčno popuščanje

Infliksimab morate uporabljati previdno pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA). Bolnike morate skrbno spremljati. Zdravljenja z infliksimabom ne smete nadaljevati pri bolnikih, pri katerih se pojavijo ali poslabšajo simptomi srčnega popuščanja (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

### Hematološke reakcije

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce TNF, vključno z infliksimabom, so poročali o pojavu pancitopenije, levkopenije, nevtropenije in trombocitopenije. Vsem bolnikom svetujte, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na krvno diskrazijo (npr. trdovratna zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve in bledica). Pri bolnikih s potrjenimi bistvenimi hematološkimi anomalijami lahko tudi ukinete zdravljenje z infliksimabom.

### Drugo

Izkušnje glede varnosti kirurških posegov vključno z artroplastiko pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so omejene. Če pri takšnem bolniku načrtujete kirurški poseg, morate upoštevati dolgo razpolovno dobo infliksimaba. Bolnika, pri katerem je med zdravljenjem z infliksimabom potreben kirurški poseg, morate skrbno spremljati, da ugotovite morebitne okužbe, in uvesti ustrezne ukrepe.

Neodzivanje na zdravljenje pri Crohnovi bolezni lahko kaže na prisotnost stalne fibrozne strikture, zaradi katere bo morda potrebno kirurško zdravljenje. Ni dokazov, da bi infliksimab poslabšal ali povzročil nastanek fibroznih striktur.

### Posebne skupine bolnikov

#### Starejši

Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, ki so bili stari 65 let ali več, je bila incidenca resnih okužb večja kot pri bolnikih, ki so bili mlajši od 65 let. Nekatere od teh okužb so se končale s smrtjo. Pri zdravljenju starejših je torej treba posvetiti posebno pozornost tveganju za nastanek okužbe (glejte poglavje 4.8).

#### Pediatrična populacija

##### *Okužbe*

V kliničnih študijah so o okužbah poročali pogosteje pri pediatričnih bolnikih kot pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 4.8).

##### *Cepjenja*

Priporočljivo je, da se pri pediatričnih bolnikih pred uvajanjem zdravila Remsima, če je mogoče, opravijo vsa cepjenja v skladu s trenutnimi smernicami za cepjenje. Pediatrični bolniki, ki prejemajo infliksimab, lahko sočasno prejmejo cepiva, razen živih cepiv (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

### *Maligne in limfoproliferativne bolezni*

Pri otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih (do 22 let starosti), ki so se zdravili z zaviralci TNF (z začetkom zdravljenja pri starosti  $\leq 18$  let), vključno z infliksimabom v obdobju trženja zdravila, so poročali o pojavu malignomov, od katerih so bili nekateri smrtni. Približno v polovici primerov je šlo za limfome, drugi primeri pa so zadevali več različnih malignomov, med drugim tudi redke malignome, ki so običajno povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, ki se zdravijo z zaviralci TNF, tveganja za nastanek malignomov ni mogoče izključiti.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno z infliksimabom, so v obdobju trženja zdravila poročali o primerih hepatospleničnega limfoma celic T (HSTCL). Ta redka oblika limfoma celic T ima zelo agresiven potek bolezni, običajno s smrtnim izidom. Skoraj vsi bolniki so bili zdravljeni z AZA ali 6-MP, bodisi sočasno z zaviralcem TNF ali neposredno pred uporabo zaviralca TNF. Velika večina primerov, kjer je bil vpleten infliksimab, se je pojavila pri bolnikih s Crohново boleznijo ali ulceroznim kolitisom. Večinoma je šlo za mladostnike ali mlajše odrasle moške. Natančno je treba pretehtati potencialno tveganje pri sočasnem dajanju AZA ali 6-MP z infliksimabom. Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, ne moremo izključiti tveganja za pojav hepatospleničnega limfoma celic T (glejte poglavje 4.8).

### Vsebnost natrija

Zdravilo Remsima vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija". Zdravilo Remsima je razredčeno v 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida za infundiranje, kar je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija (glejte poglavje 6.6).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasna uporaba metotreksata in drugih imunomodulatorjev pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom in Crohново boleznijo lahko zmanjša tvorbo protiteles proti infliksimabu in poveča koncentracijo infliksimaba v plazmi. Ti izsledki pa so nezanesljivi zaradi pomanjkljivosti metod, uporabljenih za serumske analize infliksimaba in protiteles proti njemu.

Kortikosteroidi ne kažejo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko infliksimaba.

Kombiniranje infliksimaba z drugimi biološkimi zdravili za zdravljenje enakih bolezni kot z infliksimabom, vključno z anakinro in abataceptom, ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

Priporočamo, da živih cepiv ne dajete sočasno z infliksimabom. Poleg tega priporočamo, da dojenčkom, ki so bili *in utero* izpostavljeni infliksimabu, 12 mesecev po rojstvu ne dajete živih cepiv. Če serumskih koncentracij infliksimaba pri dojenčku ni mogoče zaznati ali je bila uporaba infliksimaba omejena na prvo trimesečje nosečnosti, se lahko razmisli o uporabi živega cepiva prej, če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka (glejte poglavje 4.4).

Uporaba živega cepiva pri dojenem dojenčku, medtem ko mati prejema infliksimab, ni priporočljiva, razen če serumske koncentracije infliksimaba pri dojenčku niso zaznane (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Priporočamo, da povzročiteljev okužb v terapevtske namene ne dajete sočasno z infliksimabom (glejte poglavje 4.4).

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo za preprečevanje nosečnosti razmisliti o uporabi ustrezne kontracepcije in z njo nadaljevati še najmanj 6 mesecev po zaključku zdravljenja z infliksimabom.

### Nosečnost

Manjše število prospektivno zbranih podatkov o izpostavljenosti infliksimabu med nosečnostjo, ki se je končala z rojstvom živorojenega otroka z znanimi izidi, vključno s približno 1.100 primeri izpostavljenosti infliksimabu v prvem trimesečju, ne kaže na zvečano stopnjo malformacij pri novorojencih.

Na podlagi severnoevropske opazovalne študije so pri ženskah, ki so bile v nosečnosti izpostavljene infliksimabu (z ali brez imunomodulatorjev/kortikosteroidov, 270 nosečnosti), v primerjavi z ženskami, ki so bile izpostavljene samo imunomodulatorjem in/ali kortikosteroidom (6.460 nosečnosti), opazili zvečano tveganje (OR; 95 % IZ; vrednost p) za carski rez (1,50; 1,14 - 1,96; p = 0,0032), prezgodnji porod (1,48; 1,05 - 2,09; p = 0,024), majhnost glede na gestacijsko starost (2,79; 1,54 - 5,04; p = 0,0007) in nizko porodno težo (2,03; 1,41 - 2,94; p = 0,0002). Morebitni prispevek izpostavljenosti infliksimabu in/ali resnost obstoječe bolezni pri teh izidih ostajata nejasna.

Ker infliksimab zavira TNF $\alpha$ , lahko pri uporabi v času nosečnosti vpliva na normalni imunski odziv novorojenčka. Študija razvojne toksičnosti, opravljena na miših z uporabo analognih protiteles, ki selektivno zavirajo delovanje mišjega TNF $\alpha$ , ni pokazala nobenih znakov toksičnosti za mater, embriotoksičnosti ali teratogenosti zdravila (glejte poglavje 5.3).

Na voljo je malo kliničnih izkušenj. Infliksimab se med nosečnostjo lahko uporablja le, če je nujno potrebno.

Infliksimab prehaja skozi posteljico in so ga vse do 12 mesecev po rojstvu zaznali v serumu dojenčkov. Po *in utero* izpostavitvi infliksimabu imajo dojenčki lahko povečano tveganje za okužbe, vključno z resno razsejano okužbo, ki je lahko smrtna. Pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni infliksimabu, cepljenje z živimi cepivi (npr. s cepivom BCG) ni priporočljivo še 12 mesecev po rojstvu (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Če serumskih koncentracij infliksimaba pri dojenčku ni mogoče zaznati ali je bila uporaba infliksimaba omejena na prvo trimesečje nosečnosti, se lahko razmisli o uporabi živega cepiva prej, če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka. Poročali so tudi o primerih agranulocitoze (glejte poglavje 4.8).

### Dojenje

Maloštevilni podatki iz objavljene literature kažejo, da so infliksimab zaznali v nizkih koncentracijah v materinem mleku pri človeku, v koncentracijah do 5 % ravni v materinem serumu. Infliksimab so zaznali tudi v serumu dojenčka po izpostavljenosti infliksimabu preko materinega mleka. Čeprav se pričakuje, da bo sistemska izpostavljenost pri dojenem dojenčku majhna, saj se infliksimab v veliki meri razgradi v prebavnem traktu, uporaba živih cepiv pri dojenem dojenčku, ko mati prejema infliksimab, ni priporočljiva, razen če serumske koncentracije infliksimaba pri dojenčku niso zaznane. O uporabi infliksimaba med dojenjem se lahko razmisli.

### Plodnost

Ni zadostnih predkliničnih podatkov, da bi lahko sklepali o učinkih infliksimaba na plodnost in splošno sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Remsima ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri uporabi infliksimaba se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila zdravila

Najpogostejši neželeni učinek zdravila, o katerem so poročali v kliničnih preskušanjih, je bila okužba zgornjih dihal, ki se je pojavila pri 25,3 % bolnikov, zdravljenih z infliksimabom, in pri 16,5 % bolnikov iz kontrolne skupine. Med najresnejše, z uporabo zaviralcev TNF povezane neželene učinke zdravila, o katerih so poročali pri uporabi infliksimaba, sodijo reaktivacija HBV, kongestivno srčno popuščanje (CHF – Congestive Heart Failure), resne okužbe (vključno s sepsa, oportunističnimi okužbami in TB), serumska bolezen (zapoznele preobčutljivostne reakcije), hematološke reakcije, sistemski eritematozni lupus/lupusu podoben sindrom, demielinizirajoče bolezni, dogodki povezani z jetri ali žolčnikom, limfom, hepatosplenični limfom celic T (HSTCL), levkemija, karcinom Merkllovih celic, melanom, pojav malignomov pri otrocih, sarkoidoza/sarkoidozi podobne reakcije, črevesni ali perianalni absces (pri Crohnovi bolezni) ter resne z infuzijo povezane reakcije (glejte poglavje 4.4).

### Seznam neželenih učinkov

V Preglednici 1 so podani neželeni učinki, ki so bili zbrani v kliničnih študijah, in tisti, ki so jih prijavljali v okviru izkušenj v obdobju trženja, od tega jih je bilo nekaj s smrtnim izidom. V okviru razvrstitve po organskih sistemih so neželeni učinki razvrščeni po naslednjih kategorijah pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 1**  
**Neželeni učinki v kliničnih študijah in iz obdobja trženja zdravila**

<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
zelo pogosti:	virusna okužba (npr. gripa, okužba s herpes virusom)
pogosti:	bakterijske okužbe (npr. sepsa, celulitis, absces)
občasni:	tuberkuloza, glivične okužbe (npr. kandidiaza, onihomikoza)
redki:	meningitis, oportunistične okužbe (npr. invazivne glivične okužbe [pnevmocistoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcidiodomikoza, kriptokokoza, blastomikoza], bakterijske okužbe [okužbe z atipičnimi mikobakterijami, listerioza, salmoneloza] in virusne okužbe [s citomegalovirusom]), okužbe s paraziti, reaktivacija hepatitisa B
neznana pogostnost:	okužba po cepljenju (po <i>in utero</i> izpostavitvi infliksimabu)*
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>	
redki:	limfom, ne-Hodgkinov limfom, Hodgkinova bolezen, levkemija, melanom, rak materničnega vratu
neznana pogostnost:	hepatosplenični limfom celic T (primarno pri mladostnikih in mlajših odraslih moških s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom), karcinom Merkllovih celic, Kaposijev sarkom
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
pogosti:	nevtropenija, levkopenija, anemija, limfadenopatija
občasni:	trombocitopenija, limfopenija, limfocitoza
redki:	agranulocitoza (vključno pri dojenčkih, ki so bili <i>in utero</i> izpostavljeni infliksimabu), trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, hemolitična anemija, idiopatska trombocitopenična purpura
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
pogosti:	alergijski simptomi v dihalih



občasni:	anafilaktična reakcija, lupusu podoben sindrom, serumska bolezen ali reakcija, podobna serumski bolezni
redki:	anafilaktični šok, vaskulitis, sarkoidni podobna reakcija
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
občasni:	dislipidemija
<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti:	depresija, nespečnost
občasni:	amnezija, vznemirjenost, zmedenost, zaspanost, živčnost
redki:	apatija
<i>Bolezni živčevja</i>	
zelo pogosti:	glavobol
pogosti:	vrtočlavica, omotica, hipestezija, parestezije
občasni:	epileptični napadi, nevropatija
redki:	transverzni mielitis, demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja (bolezen, podobna multipli sklerozi, in optični nevritis), periferne demielinizirajoče bolezni (na primer Guillain-Barréjev sindrom, kronična vnetna demielinizirajoča polinevropatija in multifokalna motorična nevropatija)
neznana pogostnost:	cerebrovaskularni insulti v tesni časovni povezanosti z infuzijo
<i>Očesne bolezni</i>	
pogosti:	konjunktivitis
občasni:	keratitis, periorbitalni edem, hordeolum
redki:	endoftalmitis
neznana pogostnost:	prehodna izguba vida, ki nastopi med infundiranjem ali v roku 2 ur po infundiranju
<i>Srčne bolezni</i>	
pogosti:	tahikardija, palpitacije
občasni:	srčno popuščanje (novo nastalo ali poslabšanje), aritmija, sinkopa, bradikardija
redki:	cianoza, perikardni izliv
neznana pogostnost:	ishemija miokarda ali miokardni infarkt
<i>Žilne bolezni</i>	
pogosti:	hipotenzija, hipertenzija, ekhimoza, navali vročine, zardevanje
občasni:	periferna ishemija, tromboflebitis, hematoma
redki:	odpoved krvnega obtoka, petehija, vazospazem
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
zelo pogosti:	okužba zgornjih dihal, sinusitis
pogosti:	okužbe spodnjih dihal (npr. bronhitis, pljučnica), dispneja, epistaksa
občasni:	pljučni edem, bronhospazem, plevritis, plevralni izliv
redki:	intersticijska pljučna bolezen (vključno s hitro napredujočo boleznijo, pljučno fibrozo in pnevmonitom)
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti:	trebušne bolečine, slabost
pogosti:	krvavitev iz prebavil, driska, dispepsija, gastroezofagealni refluks, zaprtje
občasni:	perforacija črevesja, stenoza črevesja, divertikulitis, pankreatitis, heilitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
pogosti:	nenormalno delovanje jeter, zvišane vrednosti transaminaz
občasni:	hepatitis, hepatocelularna okvara, holecistitis
redki:	avtoimuni hepatitis, zlatenica
neznana pogostnost:	jetrna odpoved
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
pogosti:	novo nastala in poslabšana psoriaza, vključno s pustulozno psorizom (predvsem na dlaneh in podplatih), urtikarija,

občasni:	izpuščaj, pruritus, hiperhidroza, suha koža, glivični dermatitis, ekcem, alopecija
redki:	bulozni izpuščaj, seboreja, rozacea, kožni papilom, hiperkeratoza, nenormalne kožne pigmentacije
neznana pogostnost:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, furunkuloza, linearna IgA bulozna dermatitoza (LABD), akutna generalizirana eksantematозна pustuloza (AGEP - <i>acute generalised exanthematous pustulosis</i> ), lihenoidne reakcije
	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
pogosti:	artralgija, mialgija, bolečine v hrbtu
<i>Bolezni sečil</i>	
pogosti:	okužba sečil
občasni:	pielonefritis
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
občasni:	vaginitis
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
zelo pogosti:	reakcije povezane z infuzijo, bolečine
pogosti:	bolečine v prsih, utrujenost, zvišana telesna temperatura, reakcije na mestu injiciranja, mrzlica, edem
občasni:	slabše celjenje ran
redki:	granulomatozne lezije
<i>Preiskave</i>	
občasni:	pozitiven izvid na avtoprotitelesa
redki:	nenormalna vrednost faktorja komplementa

\* vključno z bovino tuberkulozo (razsejano okužbo BCG), glejte poglavje 4.4

## Opis izbranih neželenih učinkov

### Z infuzijo povezane reakcije

Z infuzijo povezana reakcija je bila opredeljena v kliničnih študijah kot kateri koli neželeni učinek, ki je nastopil med infuzijo ali 1 uro po infuziji. V kliničnih študijah faze III se je pri 18 % bolnikov, zdravljenih z infliksimabom, med infundiranjem pojavila z infuzijo povezana reakcija, v primerjavi s 5 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Z infuzijo povezana reakcija je skupno imel večji odstotek bolnikov, ki so prejeli infliksimab v monoterapiji, kot bolnikov, ki so infliksimab prejeli sočasno z imunomodulatorji. Pri približno 3 % bolnikov so terapijo ustavili zaradi z infuzijo povezanih reakcij in vsi bolniki so okrevali, z ali brez medikamentozne terapije. Med bolniki, zdravljenimi z infliksimabom, ki so imeli z infuzijo povezano reakcijo v času uvajalne faze zdravljenja do 6. tedna, je v času vzdrževalnega zdravljenja, to je od 7. do 54. tedna, z infuzijo povezano reakcijo imelo 27 % bolnikov. Med bolniki, ki niso imeli z infuzijo povezane reakcije v času uvajalne faze zdravljenja, pa je imelo to reakcijo v času vzdrževalnega zdravljenja 9 % bolnikov.

V klinični študiji pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (ASPIRE) so pri prvih 3 infuzijah zdravilo infundirali v času 2 ur, pozneje pa so pri tistih bolnikih, ki niso imeli resne z infuzijo povezane reakcije, trajanje infuzij skrajšali na 40 minut, vendar ne manj. V tem preskušanju je 66 % bolnikov (686 od 1.040) prejelo najmanj eno skrajšano infuzijo v trajanju 90 minut ali manj, 44 % bolnikov (454 od 1.040) pa je prejelo najmanj eno skrajšano infuzijo v trajanju 60 minut ali manj. Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, ki so prejeli najmanj eno skrajšano infuzijo, so se z infuzijo povezane reakcije pojavljale pri 15 % bolnikov, resne z infuzijo povezane reakcije pa pri 0,4 % bolnikov.

V klinični študiji pri bolnikih s Crohnovo boleznijo (SONIC) so se z infuzijo povezane reakcije pojavile pri 16,6 % (27/163) bolnikov, ki so prejeli infliksimab v monoterapiji, pri 5 % (9/179) bolnikov, ki so prejeli infliksimab v kombinaciji z AZA, in pri 5,6 % (9/161) bolnikov, ki so prejeli AZA v monoterapiji. Pojavila se je ena resna z infuzijo povezana reakcija (< 1 %), in sicer pri bolniku na monoterapiji z infliksimabom.

V okviru izkušenj v obdobju trženja je bila uporaba infliksimaba povezana s primeri anafilaktoidnih reakcij, vključno z edemom grla ali žrela in hudega bronhospazma, ter epileptičnimi napadi (glejte poglavje 4.4). Poročali so o primerih prehodne izgube vida, ki je nastopila med infundiranjem ali v roku 2 ur po prejemu infuzije infliksimaba. Poročali so o dogodkih (nekaterih s smrtnim izidom) ishemije miokarda/miokardnega infarkta in aritmije, nekaterih v tesni časovni povezanosti z infundiranjem infliksimaba; prav tako so v tesni časovni povezanosti z infundiranjem infliksimaba poročali o cerebrovaskularnih insultih.

#### Z infuzijo povezane reakcije po ponovni uvedbi infliksimaba

Pri bolnikih z zmerno do hudo psoriazo je bila načrtovana klinična študija za oceno učinkovitosti in varnosti dolgotrajnega vzdrževalnega zdravljenja v primerjavi s ponovnim dajanjem uvedne sheme zdravljenja z infliksimabom (največ štiri infuzije v 0., 2., 6. in 14. tednu) po izbruhu bolezni. Ti bolniki niso sočasno prejeli nobenih drugih imunosupresivnih zdravil. V kraku za ponovno zdravljenje so imeli 4 % bolnikov (8/219) resno z infuzijo povezano reakcijo, v primerjavi z < 1 % bolnikov (1/222) na vzdrževalnem zdravljenju. Večina resnih z infuzijo povezanih reakcij se je pojavila v času, ko so prejeli drugo infuzijo zdravila v 2. tednu zdravljenja. Časovni razmik med zadnjim vzdrževalnim odmerkom zdravila in prvim odmerkom pri ponovni uporabi uvedne sheme je bil od 35 do 231 dni. Med simptome so sodili dispneja, urtikarija, obrazni edem in hipotenzija, pojavili pa so se tudi drugi simptomi. V vseh primerih je bilo zdravljenje z infliksimabom ukinjeno in/ali so bolniku uvedli drugo zdravljenje, znaki in simptomi bolezni pa so izginili.

#### Pozna preobčutljivost

V kliničnih študijah so bile pozne preobčutljivostne reakcije občasne in so se pojavile po premoru brez prejetja infliksimaba, krajšem od enega leta. Pri študijah psoriaze so se reakcije pozne preobčutljivosti pojavile v zgodnjih fazah terapije. Med znaki in simptomi so bili mialgija in/ali artralgijska z zvišano telesno temperaturo in/ali izpuščajem, pri nekaterih bolnikih pa so se pojavili srbenje, edem obraza, dlani ali ustnic, disfagija, urtikarija, vnetje žrela in glavobol.

Podatki o incidenci poznih preobčutljivostnih reakcij po premoru brez infliksimaba, daljšem od enega leta, so nezadostni, vendar maloštevilni podatki iz kliničnih preskušanj kažejo povečano tveganje za pozno preobčutljivost pri povečevanju premora brez infliksimaba (glejte poglavje 4.4).

V enoletni študiji z večkratnimi infuzijami zdravila pri bolnikih s Crohnovo boleznijo (študija ACCENT I), je bila incidenca reakcij, podobnih serumski bolezni, 2,4 %.

#### Imunogenost

Pri bolnikih, pri katerih so se pojavila protitelesa proti infliksimabu, je verjetnost za pojav z infuzijo povezanih reakcij večja (približno 2 do 3-krat). Zdi se, da sočasna uporaba zdravil za zaviranje imunske odzivnosti zmanjša pogostnost z infuzijo povezanih reakcij.

V kliničnih študijah z uporabo enega ali večjih odmerkov infliksimaba od 1 do 20 mg/kg so protitelesa proti infliksimabu našli pri 14 % bolnikov zdravljenih s katerim od zdravil za zaviranje imunske odzivnosti ter pri 24 % bolnikov, ki niso prejeli tovrstnih zdravil. Protitelesa proti infliksimabu so se pojavila pri 8 % bolnikov z revmatoidnim artritidom, ki so prejeli infliksimab po priporočeni shemi večkratnega odmerjanja skupaj z metotreksatom. Pri bolnikih s psoriatičnim artritidom, ki so prejeli odmerek 5 mg/kg z ali brez metotreksata, so našli protitelesa pri skupaj 15 % bolnikov (protitelesa so se pojavila pri 4 % bolnikov, ki so prejeli metotreksat in pri 26 % bolnikov, ki niso prejeli metotreksata na začetku študije). Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so prejeli vzdrževalno terapijo, so se protitelesa proti infliksimabu pojavila pri skupno 3,3 % bolnikov, ki so prejeli imunosupresive, in pri 13,3 % tistih, ki niso prejeli imunosupresivov. Pojavnost protiteles je bila 2 do 3-krat večja pri bolnikih, ki so bili zdravljeni občasno. Zaradi pomanjkljivosti uporabljene metode pa negativen izvid ni izključil možnosti za prisotnost protiteles proti infliksimabu. Pri nekaterih bolnikih, pri katerih so ugotavljali visok titer protiteles proti infliksimabu, so opazili znake zmanjšane učinkovitosti zdravila. Pri bolnikih, ki so jim psoriazo vzdrževalno zdravili z

infliksimum brez spremljajočega imunomodulatorja, so se pri približno 28 % razvila protitelesa proti infliksimumu (glejte poglavje 4.4: "Z infuzijo povezane reakcije in preobčutljivost").

### Okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli infliksimum, so opazili tuberkulozo, bakterijske okužbe vključno s sepo in pljučnico, invazivne glivične, virusne in druge oportunistične okužbe. Nekatere od teh okužb so imele tudi smrtni izid. Najpogosteje prijavljene oportunistične okužbe s stopnjo smrtnosti > 5 % so bile pnevmocistoza, kandidiaza, listerioza in aspergiloza (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah je bilo 36 % bolnikov, zdravljenih z infliksimumom, zdravljenih tudi zaradi okužbe, v primerjavi s 25 % tistih, ki so prejeli placebo.

V študijah revmatoidnega artritisa so se resne okužbe vključno s pljučnico pojavile pogosteje pri bolnikih zdravljenih z infliksimumom skupaj z metotreksatom, če jih primerjamo s tistimi, zdravljenimi samo z metotreksatom posebno pri odmerkih 6 mg/kg ali višjih (glejte poglavje 4.4).

V spontanah poročilih iz obdobja trženja so okužbe navedene kot najpogostejši resen neželeni učinek. V nekaterih primerih je prišlo celo do smrtnega izida. Skoraj 50 % poročanih primerov smrtnega izida je bilo povezanih z okužbo. Poročali so tudi o primerih tuberkuloze, včasih celo s smrtnim izidom, vključno z miliarno tuberkulozo in tuberkulozo izven pljuč (glejte poglavje 4.4).

### Maligne in limfoproliferativne bolezni

V kliničnih študijah z infliksimumom, v katerih je bilo zdravljenih 5.780 bolnikov, to pomeni skupaj 5.494 bolnikov-let, so odkrili 5 primerov limfoma in 26 nelimfomskih rakavih bolezni, pri 1.600 s placebom zdravljenih bolnikih, to pomeni skupaj 941 bolnikov-let, pa nič limfomov in 1 nelimfomsko rakavo bolezen.

Pri spremljanju dolgoročne varnosti infliksimuma do 5 let po kliničnih študijah, to pomeni pri skupaj 6.234 bolnikov-let (3.210 bolnikov), pa so poročali o 5 primerih limfomskih in 38 primerih nelimfomskih rakavih bolezni.

Tudi v obdobju trženja so poročali o primerih malignih bolezni, vključno z limfomom (glejte poglavje 4.4).

V poskusnem kliničnem preskušanju pri bolnikih z zmerno do hudo KOPB, ki so bili bodisi aktivni kadilci ali bivši kadilci, je bilo 157 odraslih bolnikov zdravljenih z zdravilom infliksimum v odmerkih, podobnih tistim, ki se uporabljajo pri revmatoidnem artritisu in pri Crohnovi bolezni. Devet od teh bolnikov je dobilo malignom, med njimi eden celo limfom. Mediana dolžine spremljanja bolnikov je bila 0,8 let (incidenca 5,7 % [95 % IZ 2,65 %-10,6 %]). Pri 77 bolnikih iz kontrolne skupine so poročali o enem malignomu (mediana dolžine spremljanja bolnikov je bila 0,8 let, incidenca pa 1,3 % [95 % IZ 0,03 %-7,0 %]). Večina malignomov se je pojavila na pljučih ali na glavi in vratu.

V populacijski retrospektivni kohortni študiji so ugotovili povečano pojavnost raka materničnega vratu pri ženskah z revmatoidnim artritisom in zdravljenih z infliksimumom, v primerjavi z bolnicami, ki še niso prejemale bioloških zdravil, ali s splošno populacijo, vključno s starejšimi od 60 let (glejte poglavje 4.4).

Dodatno so v obdobju trženja poročali o primerih hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, ki so se zdravili z infliksimumom. Velika večina teh primerov se je pojavila pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom, večina od teh pri mladostnikih ali mlajših odraslih moških (glejte poglavje 4.4).

## Srčno popuščanje

V študiji faze II, katere cilj je bil ovrednotiti infliksimab pri CHF, so pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, ugotavljali večjo incidenco smrtnosti zaradi poslabšanja srčnega popuščanja, še posebej pri tistih, ki so prejeli večji odmerek 10 mg/kg (dvakrat več od največjega odobrenega odmerka). V tej študiji je bilo 150 bolnikov s srčnim popuščanjem stopnje III do IV po NYHA (iztisni delež levega ventrikla  $\leq 35\%$ ) zdravljenih s tremi infuzijami: infliksimab v odmerkih 5 mg/kg, 10 mg/kg ali s placebom več kot 6 tednov. Po 38 tednih je umrlo 9 od 101 bolnikov, zdravljenih z infliksimabom (2 z odmerkom 5 mg/kg in 7 z odmerkom 10 mg/kg), v primerjavi z eno smrtjo pri 49 bolnikih, ki so prejeli placebo.

Iz obdobja trženja obstajajo poročila o poslabševanju srčnega popuščanja pri bolnikih, ki so jemali infliksimab, z ali brez poznanih dejavnikov, ki bi lahko poslabšali stanje. Obstajajo tudi poročila iz obdobja trženja o novonastalem srčnem popuščanju, vključno s srčnim popuščanjem pri bolnikih brez znane predhodne srčnožilne bolezni. Nekateri od teh bolnikov so bili tudi mlajši od 50 let.

## Pojavi na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V kliničnih preskušanjih so opazili blago do zmerno zvišanje vrednosti ALT in AST pri bolnikih, ki so prejeli infliksimab, brez napredovanja motnje do hude jetrne poškodbe. Opazili so zvišanje vrednosti ALT na  $\geq 5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (glejte Preglednico 2). Zvišanje aminotferaz (ALT pogosteje kot AST) so opazili pri večjem deležu bolnikov, ki so prejeli infliksimab, kot v kontrolni skupini, in sicer tako med dajanjem infliksimaba v monoterapiji kot pri njegovi uporabi v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi sredstvi. Večinoma so bili nenormalni izvidi aminotferaz prehodni, pri majhnem številu bolnikov pa je prišlo do dlje časa trajajočega zvišanja. Na splošno bolniki, pri katerih se je pojavilo zvišanje ALT in AST, niso imeli simptomov in nenormalni izvidi so se zmanjšali ali normalizirali bodisi z nadaljevanjem ali z ukinitvijo zdravljenja z infliksimabom, ali ob prilagoditvi drugih sočasnih terapij. V okviru izkušenj v obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejeli infliksimab, poročali o primerih zlatenice in hepatitisa, pri nekaterih tudi z znaki avtoimunskega hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

**Preglednica 2**  
**Delež bolnikov s povišano vrednostjo ALT v kliničnih preskušanjih**

Indikacija	Število bolnikov <sup>3</sup>		Mediana dolžina spremljanja bolnikov (tedni) <sup>4</sup>		$\geq 3$ kratnik ZMN		$\geq 5$ kratnik ZMN	
	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab
Revmatoidni artritis <sup>1</sup>	375	1.087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Crohnova bolezen <sup>2</sup>	324	1.034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Pediatrična Crohnova bolezen	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4 %	N/A	1,5 %
Ulcerozni kolitis	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Pediatrični ulcerozni kolitis	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7 %	N/A	1,7 %
Ankilozirajoči spondilitis	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Psoriatični artritis	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Psoriza s plaki	281	1.175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

Indikacija	Število bolnikov <sup>3</sup>		Mediana dolžina spremljanja bolnikov (tedni) <sup>4</sup>		≥ 3 kratnik ZMN		≥ 5 kratnik ZMN	
	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab

- 1 Bolniki iz placebo skupine so prejeli metotreksat, medtem ko so bolniki iz infliksimabove skupine prejeli tako infliksimab kot metotreksat.
- 2 V dveh preskušanih tretje faze pri Crohnovi bolezni, ACCENT I in ACCENT II, so bolniki iz placebo skupine na začetku obeh študij prejeli začetni odmerek infliksimaba 5 mg/kg, v fazi vzdrževalnega zdravljenja pa so prejeli placebo. Bolniki, ki so jih naključno razporedili v skupino za vzdrževalno zdravljenje s placebom in so potem prešli v skupino za zdravljenje z infliksimabom, so bili pri analizi ALT vključeni v infliksimabovo skupino. V preskušanju IIIb faze SONIC pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, so bolniki iz placebo skupine, poleg placebo infuzij infliksimaba, prejeli kot kontrolno učinkovino AZA v odmerku 2,5 mg/kg na dan.
- 3 Število bolnikov, pri katerih so ovrednotili vrednost ALT.
- 4 Mediana dolžine spremljanja bolnikov je bila določena samo z upoštevanjem zdravljenih bolnikov.

### Protitelesa proti celičnemu jedru (ANA-anticelular antibodies)/protitelesa proti dvovertični DNA (dsDNA)

Približno polovica bolnikov, zdravljenih z infliksimabom v kliničnih študijah, ki so imeli na začetku negativen izvid na ANA, je imelo med študijo pozitiven izvid na ANA, v primerjavi s približno eno petino bolnikov, ki so prejeli placebo. Protitelesa anti-dsDNA so na novo ugotovili pri približno 17 % bolnikov, zdravljenih z infliksimabom, v primerjavi z 0 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Ob zadnji oceni je bilo 57 % bolnikov, zdravljenih z infliksimabom, še vedno pozitivnih na anti-dsDNA. Občasno poročajo o pojavu lupusa in lupusu podobnih sindromov (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

#### Bolniki z juvenilnim revmatoidnim artritisom

Infliksimab so proučevali v preskušanju pri 120 bolnikih (razpon starosti od 4 do 17 let), ki so imeli aktivni juvenilni revmatoidni artritis kljub zdravljenju z metotreksatom. Ti bolniki so prejeli uvodno shemo iz treh odmerkov infliksimaba 3 mg/kg oziroma 6 mg/kg (v tednih 0, 2 in 6 oziroma v tednih 14, 16 in 20), potem pa je sledilo vzdrževalno zdravljenje na vsakih 8 tednov, v kombinaciji z metotreksatom.

#### *Z infuzijo povezane reakcije*

Z infuzijo povezane reakcije so se pojavile pri 35 % bolnikov z juvenilnim revmatoidnim artritisom, ki so prejeli odmerek 3 mg/kg, v primerjavi s 17,5 % tistih, ki so prejeli odmerek 6 mg/kg. V skupini, ki je infliksimab prejela v odmerku 3 mg/kg, so imeli 4 od 60-tih bolnikov resno z infuzijo povezano reakcijo, pri 3 pa so poročali o možni anafilaktični reakciji (od tega sta 2 sodili med resne z infuzijo povezane reakcije). V skupini, ki je zdravilo prejela v odmerku 6 mg/kg, pa sta imela 2 od 57-tih bolnikov resno z infuzijo povezano reakcijo in eden od njiju je morda imel anafilaktično reakcijo (glejte poglavje 4.4).

#### *Imunogenost*

Protitelesa proti infliksimabu so se pojavila pri 38 % bolnikov, ki so prejeli odmerek 3 mg/kg, v primerjavi z 12 % bolnikov, ki so prejeli odmerek 6 mg/kg. Titri protiteles v skupini, ki je prejela odmerek 3 mg/kg, so bili opazno višji kot v tisti, ki je prejela 6 mg/kg.

#### *Okužbe*

Okužbe so se pojavile pri 68 % (41/60) otrok, ki so prejeli infliksimab v odmerku 3 mg/kg v času 52 tednov, pri 65 % (37/57) otrok, ki so prejeli infliksimab v odmerku 6 mg/kg v času 38 tednov, in pri 47 % (28/60) otrok, ki so prejeli placebo v času 14 tednov (glejte poglavje 4.4).

### Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

O naslednjih neželenih učinkih so poročali pogosteje pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo (glejte poglavje 5.1) kot pri odraslih bolnikih s Crohnovo boleznijo: anemija (10,7 %), kri v blatu (9,7 %), levkopenija (8,7 %), zardevanje (8,7 %), virusna okužba (7,8 %), nevtropenija (6,8 %), bakterijska okužba (5,8 %), alergijska reakcija dihal (5,8 %). Dodatno so poročali o zlomu kosti (6,8 %), vendar vzročna povezava ni bila dokazana. Druge posebnosti so obravnavane v nadaljevanju.

#### *Z infuzijo povezane reakcije*

V preskušanju REACH se je pri 17,5 % naključno razvrščenih bolnikov pojavila ena oziroma več z infuzijo povezanih reakcij. Ni bilo nobene resne z infuzijo povezane reakcije, dva preiskovanca v preskušanju REACH pa sta imela anafilaktično reakcijo, ki ni bila resna.

#### *Imunogenost*

Protitelesa na infliksimab so ugotovili pri 3 pediatričnih bolnikih (2,9 %).

#### *Okužbe*

V preskušanju REACH so o okužbah poročali pri 56,3 % randomiziranih preiskovancih, zdravljenih z infliksimabom. O okužbah so pogosteje poročali pri tistih preiskovancih, ki so prejeli infuzije na vsakih 8 tednov, kot pa pri tistih, ki so jih prejeli na vsakih 12 tednov (73,6 % prvih in 38,0 % drugih). O resnih okužbah so poročali pri 3 preiskovancih iz skupine, ki je infuzije za vzdrževalno zdravljenje prejela na vsakih 8 tednov, in pri 4 preiskovancih iz skupine, ki je te infuzije prejela na vsakih 12 tednov. Najpogosteje prijavljene okužbe so bile okužbe zgornjih dihal in faringitis, medtem ko je bila najpogosteje prijavljena resna okužba absces. Poročali so tudi o treh primerih pljučnice (v enem primeru je šlo za resno pljučnico) in dveh primerih herpes zostra (noben od njiju ni bil resen).

### Pediatrični bolniki z ulceroznim kolitisom

Neželeni učinki, o katerih so poročali v preskušanju pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom (C0168T72), so bili večinoma v skladu z neželenimi učinki, o katerih so poročali v študijah pri odraslih bolnikih z ulceroznim kolitisom (ACT 1 in ACT 2). V preskušanju C0168T72 so bili najpogostejši neželeni učinki okužba zgornjih dihal, faringitis, bolečine v trebuhu, zvišana telesna temperatura in glavobol. Najpogostejši neželeni učinek je bil poslabšanje ulceroznega kolitisa, pogostnost katerega je bila večja pri bolnikih, ki so zdravilo prejeli na 12 tednov, kot pri bolnikih, ki so zdravilo prejeli na 8 tednov.

#### *Z infuzijo povezane reakcije*

Skupaj se je ena ali več infuzijskih reakcij pojavilo pri 8 (13,3 %) od 60 zdravljenih bolnikov in sicer pri 4 od 22 (18,2 %) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 8 tednov, in pri 3 od 23 (13,0 %) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 12 tednov. Resnih infuzijskih reakcij ni bilo. Vse infuzijske reakcije so bile blage ali zmerne.

#### *Imunogenost*

Protitelesa proti infliksimabu so v obdobju do konca 54. tedna ugotovili pri 4 (7,7 %) bolnikih.

#### *Okužbe*

O okužbah so v preskušanju C0168T72 poročali pri 31 (51,7 %) od 60 zdravljenih bolnikov in 22 (36,7 %) jih je potrebovalo peroralno ali parenteralno protimikrobno zdravljenje. Delež bolnikov z okužbami je bil v preskušanju C0168T72 podoben kot v študiji Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih (REACH), a večji od deleža v študijah ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih (ACT 1 in ACT 2). Celotna incidenca okužb v preskušanju C0168T72 je bila 13/22 (59 %) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 8 tednov, in 14/23 (60,9 %) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 12 tednov. Okužba zgornjih dihal (7/60 [12 %]) in faringitis (5/60 [8 %]) sta bili najpogosteje zabeleženi okužbi dihal. O resnih okužbah so poročali pri 12 % (7/60) vseh zdravljenih bolnikov.

V tej študiji je bilo več bolnikov v starostni skupini od 12 do 17 let (45/60 [75,0 %]) kot v starostni skupini od 6 do 11 let (15/60 [25,0 %]). Število bolnikov v vsaki podskupini je sicer premajhno, da bi dopuščalo dokončne sklepe o vplivu starosti na varnost zdravljenja, vendar pa sta bila deleža bolnikov z resnimi neželenimi učinki in s prekinitvijo zdravljenja zaradi neželenih učinkov v mlajši starostni skupini večja kot v starejši. V mlajši starostni skupini je bil večji tudi delež bolnikov z okužbami, toda kar zadeva resne okužbe, sta bila deleža v obeh starostnih skupinah podobna. Celotni delež neželenih učinkov in infuzijskih reakcij je bil v starostni skupini od 6 do 11 let podoben kot v starostni skupini od 12 do 17 let.

#### Izkušnje iz obdobja trženja

Med spontano poročanimi resnimi neželenimi učinki v obdobju trženja z uporabo infliksimaba iz obdobja trženja pri pediatričnih bolnikih so bili tudi malignomi, vključno s T-celičnimi limfomi jeter in vranice, prehodno nenormalnimi izvidi jetrnih encimov, lupusu podobnimi sindromi in pozitivnimi izvidi na avtoprotitelesa (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

#### Druge posebne skupine bolnikov

##### Starejši

V kliničnih študijah revmatoidnega artritisa je bila pri bolnikih, ki so se zdravili z infliksimabom in metotreksatom ter so bili stari 65 let ali več, incidenca resnih okužb večja (11,3 %) kot pri tistih, ki so bili mlajši od 65 let (4,6 %). Pri bolnikih, zdravljenih samo z metotreksatom in starih 65 let ali več, je bila incidenca resnih okužb 5,2 % v primerjavi z 2,7 % pri mlajših od 65 let (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. Uporabljeni so bili enkratni odmerki infliksimaba do 20 mg/kg, ki niso povzročili toksičnih učinkov.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje-nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF<sub>α</sub>), oznaka ATC: L04AB02.

Zdravilo Remsima je biološko podobno zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: //www.ema.europa.eu.

#### Mehanizem delovanja

Infliksimab je himerno humano-glodalsko monoklonsko protitelo, ki se z veliko afiniteto veže tako na topne kot na transmembranske oblike TNF<sub>α</sub>, ne pa tudi na limfotoksin α (TNF<sub>β</sub>).



## Farmakodinamični učinki

Številni različni biološki testi *in vitro* so pokazali, da infliksimab zavira delovanje  $TNF_{\alpha}$ . Infliksimab je preprečil razvoj poliartritis pri transgenskih miših, pri katerih ta bolezen nastopi kot posledica konstitucijske ekspresije humanega  $TNF_{\alpha}$ . Če so ga dali kmalu po nastopu bolezni, je celo omogočil celjenje erozij sklepov. *In vivo* infliksimab hitro tvori stabilne komplekse s humanim  $TNF_{\alpha}$ , ta proces pa poteka vzporedno z izgubo biološke aktivnosti  $TNF_{\alpha}$ .

V sklepih bolnikov z revmatoidnim artritisom so ugotavljali povečano koncentracijo  $TNF_{\alpha}$  in ta je bila v korelaciji s povečano aktivnostjo bolezni. Pri revmatoidnem artritisu je zdravljenje z infliksimabom zmanjšalo infiltracijo vnetnih celic v vnete dele sklepov, pa tudi ekspresijo molekul, ki sodelujejo pri celični adheziji, kemotaksi in razgradnji tkiva. Po zdravljenju z infliksimabom se je pri bolnikih zmanjšala serumska koncentracija interleukina 6 (IL-6) in C-reaktivnega proteina (CRP) in zvišal nivo hemoglobina pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki imajo ta nivo sicer znižan, v primerjavi z izhodiščno vrednostjo. Ne število limfocitov v periferni krvi ne njihov proliferacijski odziv na mitogeno stimulacijo *in vitro* se pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, nista bistveno zmanjšala v primerjavi s celicami nezdravljenih bolnikov. Pri bolnikih s psoriazo je zdravljenje z infliksimabom povzročilo zmanjšanje vnetja v epidermisu in normalizacijo diferenciacije keratinocitov v psoriatičnih žariščih. Pri psoriatičnem artritisu je kratkotrajno zdravljenje z infliksimabom zmanjšalo število celic T in krvnih žil v sinovialni ovojnici in v psoriatično spremenjeni koži.

Histološka preiskava biopsijskih vzorcev kolona, odvzetih pred uporabo infliksimaba in 4 tedne po njej, je pokazala znatno zmanjšanje merljivega  $TNF_{\alpha}$ . Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo je bilo zdravljenje z infliksimabom tudi povezano z znatnim zmanjšanjem običajno zvišane serumske koncentracije vnetnega pokazatelja CRP. Na celotno število levkocitov v periferni krvi je zdravilo pri bolnikih, ki so se zdravili z infliksimabom, vplivalo le minimalno, četudi so ugotavljali pomik števila limfocitov, monocitov in nevtrofilcev v smeri proti normalnim vrednostim. Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, niso opazili zmanjšanja proliferacijske odzivnosti mononuklearnih celic iz periferne krvi na različne dražljaje v primerjavi z nezdravljenimi bolniki. Prav tako niso opazili bistvenih sprememb v tvorbi citokinov v stimuliranih mononuklearnih celicah iz periferne krvi po zdravljenju z infliksimabom. Analiza mononuklearnih celic iz lamine proprie, dobljenih z biopsijo črevesne sluznice, je pokazala, da zdravljenje z infliksimabom povzroči zmanjšanje števila celic, ki lahko tvorijo  $TNF_{\alpha}$  in interferon  $\gamma$ . Dodatne histološke študije so pokazale, da zdravljenje z infliksimabom zmanjša potovanje vnetnih celic v prizadete predele črevesja in prisotnost pokazateljev vnetja na teh mestih. Pri bolnikih, ki so se zdravili z infliksimabom, so v endoskopskih študijah opazili znake celjenja črevesne sluznice.

## Klinična učinkovitost in varnost

### Revmatoidni artritis pri odraslih bolnikih

Učinkovitost infliksimaba so ocenjevali v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih osrednjih preskušanjih: ATTRACT in ASPIRE. V obeh študijah je bilo dovoljeno sočasno jemanje stalnih odmerkov folne kisline, peroralnih kortikosteroidov ( $\leq 10$  mg/dan) in/ali nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID).

Primarni cilji študije so bili zmanjšanje znakov in simptomov bolezni, kar so ocenjevali po merilih Ameriškega revmatološkega združenja (ACR-American College of Rheumatology criteria) (ACR 20 za ATTRACT, mejna vrednost ACR-N za ASPIRE), preprečevanje strukturne okvare sklepov in izboljšanje njihove funkcije. Zmanjšanje znakov in simptomov so opredelili kot najmanj 20 % izboljšanje (ACR 20) števila bolečih in oteklih sklepov ter 3 od naslednjih 5 meril: (1) zdravnikove splošne ocene, (2) bolnikove splošne ocene, (3) merila funkcionalne prizadetosti/neprizadetosti, (4) vizualne analogne lestvice bolečine in (5) hitrosti sedimentacije eritrocitov ali C-reaktivnega proteina. ACR-N temelji na istih merilih kot ACR 20, kar se izračuna z upoštevanjem najmanjšega odstotnega izboljšanja števila oteklih sklepov, števila bolečih sklepov in mediane vrednosti preostalih 5 komponent odziva ACR. Strukturne okvare sklepov (erozije in zožitev sklepne špranje) tako na rokah kot na stopalih so merili na podlagi spremembe skupnega rezultata po

metodi van der Heijde, modificirani po Sharpu (0 - 440) glede na začetne vrednosti. Vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja (HAQ-Health Assessment Questionnaire, lestvica 0 - 3) so uporabljali za merjenje povprečne spremembe vrednosti za funkcijo sklepov s časom, v primerjavi z začetnimi vrednostmi.

V študiji ATTRACT so ocenjevali odziv v 30., 54. in 102. tednu v s placebom kontrolirani študiji, opravljeni pri 428 bolnikih, ki so imeli aktiven revmatoidni artritis kljub zdravljenju z metotreksatom. Približno 50 % teh bolnikov je bilo v funkcijskem razredu III. Bolniki so prejeli bodisi placebo, infliksimab v odmerku 3 mg/kg ali infliksimab v odmerku 10 mg/kg v tednih 0, 2 in 6, potem pa na vsake 4 tedne do 8 tednov. Vsi bolniki so prejeli stalne odmerke metotreksata (mediani odmerek 15 mg/teden) že 6 mesecev pred vključitvijo v študijo in ves čas študije.

Rezultati za 54. teden (za ACR 20, skupni rezultat po metodi van der Heijde, modificirani po Sharpu in HAQ) so prikazani v Preglednici 3. Izrazitejši klinični odziv (ACR 50 in ACR 70) so v 30. in 54. tednu opazili v vseh skupinah, ki so prejemale infliksimab, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli le metotreksat.

V 54. tednu so v vseh skupinah, ki so prejemale infliksimab, ugotavljali zmanjšanje hitrosti napredovanja strukturne okvare sklepov (erozije in zožitev sklepne špranje) (Preglednica 3).

Učinki, ki so jih opazili v 54. tednu zdravljenja, so bili še vedno prisotni tudi v 102. tednu. Ker pa je več bolnikov prenehalo z zdravljenjem, ni mogoča natančna ocena razlike med učinkovanjem infliksimaba in samega metotreksata.

**Preglednica 3**  
**Učinki na ACR 20, strukturno okvaro sklepov in funkcijo sklepov v 54. tednu, študija ATTRACT**

	kontrolna skupina <sup>a</sup>	infliksimab <sup>b</sup>				skupaj za infliksimab <sup>b</sup>
		3 mg/kg na 8 tednov	3 mg/kg na 4 tedne	10 mg/kg na 8 tednov	10 mg/kg na 4 tedne	
bolniki z odzivom ACR 20/ pregledani bolniki (%)	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
skupni rezultat <sup>d</sup> (po metodi van der Heijde, modificirani po Sharpu)						
sprememba glede na začetno vrednost (srednja vr. ± SD <sup>c</sup> )	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
mediana <sup>c</sup> (interkvartilni razmik)	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)
bolniki brez poslabšanja/ pregledani bolniki (%) <sup>c</sup>	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
spreminjanje HAQ glede na začetno vrednost s časom <sup>e</sup> (pregledani bolniki)	87	86	85	87	81	339
srednja vr. ± SD <sup>c</sup>	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

	kontrolna skupina <sup>a</sup>	infliksimumab <sup>b</sup>				skupaj za infliksimumab <sup>b</sup>
		3 mg/kg na 8 tednov	3 mg/kg na 4 tedne	10 mg/kg na 8 tednov	10 mg/kg na 4 tedne	
a	Kontrolna skupina: Vsi bolniki so imeli aktivni revmatoidni artritis kljub zdravljenju s stalnimi odmerki metotreksata že 6 mesecev pred vključitvijo v študijo; te odmerke so prejeli še naprej ves čas študije. Sočasna uporaba stalnih odmerkov peroralnih kortikosteroidov ( $\leq 10$ mg/dan) in/ali NSAID je bila dovoljena, bolniki pa so prejeli tudi dodatke folata.					
b	Vsi odmerki infliksimumaba so bili v kombinaciji z metotreksatom in folatom, nekaj tudi s kortikosteroidi in/ali NSAID.					
c	$p < 0,001$ za vsako od skupin, ki so prejemale infliksimumab, v primerjavi s kontrolno skupino					
d	večje vrednosti pomenijo večjo okvaro sklepov					
e	vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja (HAQ): višje vrednosti pomenijo manjšo okvaro funkcije					

V študiji ASPIRE so ovrednotili odzive v 54. tednu pri 1.004 bolnikih z zgodnjim (trajanje bolezni  $\leq 3$  let, mediana vrednost 0,6 let) aktivnim revmatoidnim artritisom (mediana števila oteklih sklepov je bila 19 in mediana števila bolečih sklepov 31), ki še niso prejeli metotreksata. Vsi bolniki so prejeli metotreksat (optimirano 20 mg/teden do 8. tedna) in bodisi placebo ali 3 mg/kg ali 6 mg/kg infliksimumaba v tednih 0, 2 in 6 in potem na vsakih 8 tednov. Rezultati za 54. teden so prikazani v Preglednici 4.

Po 54 tednih zdravljenja so oba odmerka infliksimumaba in metotreksat povzročili statistično značilno večje izboljšanje znakov in simptomov v primerjavi s samim metotreksatom, kar so merili z odstotkom bolnikov, ki so dosegli odzive ACR 20, 50 in 70.

V študiji ASPIRE je imelo več kot 90 % bolnikov najmanj dve uporabni rentgenski sliki. V skupinah, ki sta prejeli infliksimumab in metotreksat, so opazili zmanjšanje hitrosti napredovanja strukturne poškodbe v 30. in 54. tednu v primerjavi s samim metotreksatom.

#### Preglednica 4 Učinki na ACRn, strukturno poškodbo sklepov in funkcijo sklepov v 54. tednu, ASPIRE

	infliksimumab + MTX			
	placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	kombinirano
Randomizirani preiskovanci	282	359	363	722
Odstotek izboljšanja ACR				
Srednja vrednost $\pm$ SD <sup>a</sup>	24,8 $\pm$ 59,7	37,3 $\pm$ 52,8	42,0 $\pm$ 47,3	39,6 $\pm$ 50,1
Sprememba z začetne vrednosti za skupni rezultat po metodi van der Heijde, modificirani po Sharpu <sup>b</sup>				
Srednja vrednost $\pm$ SD <sup>a</sup>	3,70 $\pm$ 9,61	0,42 $\pm$ 5,82	0,51 $\pm$ 5,55	0,46 $\pm$ 5,68
Mediana	0,43	0,00	0,00	0,00
Izboljšanje z začetne vrednosti za HAQ -časovno povprečje od 30. do 54. tedna <sup>c</sup>				
Srednja vrednost $\pm$ SD <sup>d</sup>	0,68 $\pm$ 0,63	0,80 $\pm$ 0,65	0,88 $\pm$ 0,65	0,84 $\pm$ 0,65

a  $p < 0,001$  za vsako terapevtsko skupino, ki je prejela infliksimumab, v primerjavi s kontrolno skupino

b večje vrednosti pomenijo večjo okvaro sklepov

c HAQ = vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja; večje vrednosti pomenijo manjšo okvaro sklepov

d  $p = 0,030$  in  $< 0,001$  za terapevtski skupini, ki sta prejeli 3 mg/kg in 6 mg/kg v primerjavi s placebom + MTX

Podatki, ki govorijo v prid titraciji odmerka pri revmatoidnem artritisu, so bili zbrani v študijah ATTRACT, ASPIRE in START. Študija START je bila randomizirana, multicentrična, dvojno slepa študija varnosti zdravila pri vzporednih skupinah in je imela tri krake. V enem kraku študije (skupina 2,  $n=329$ ) so bolnikom z nezadostnim odzivom na zdravilo omogočili titracijo t.j. povečevanje odmerka v korakih po 1,5 mg/kg, od 3 do največ 9 mg/kg. Pri večini (67 %) teh bolnikov ni bila potrebna nikakršna titracija odmerka, med tistimi, pri katerih pa je bila titracija odmerka potrebna, jih je kar 80 % doseglo klinični odziv in večina njih (64 %) je potrebovala le eno prilagoditev odmerka za 1,5 mg/kg.

## Crohnova bolezen pri odraslih bolnikih

### *Začetno zdravljenje pri zmerno do močno aktivni Crohnovi bolezni*

Učinkovitost infliksimaba v enkratnem odmerku so ocenjevali pri 108 bolnikih z aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI]  $\geq 220 \leq 400$ ) v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji odziva na različne odmerke zdravila. 27 od teh 108 bolnikov so zdravili s priporočenim odmerkom infliksimaba 5 mg/kg. Predhodno konvencionalno zdravljenje je bilo pri vseh teh bolnikih neučinkovito. Sočasno jemanje stalnih odmerkov konvencionalnih zdravil je bilo dovoljeno in 92 % bolnikov je med študijo še naprej prejelo to terapijo.

Primarni cilj študije je bil odstotek bolnikov s kliničnim odzivom, opredeljenim kot zmanjšanje CDAI za  $\geq 70$  točk od izhodiščne vrednosti ob pregledu v 4. tednu zdravljenja, z nespremenjeno potrebo po zdravljenju ali operativnih posegih za zdravljenje Crohnove bolezni. Bolnike z odzivom v 4. tednu so spremljali do 12. tedna. Sekundarna cilja študije sta bila odstotek bolnikov v klinični remisiji v 4. tednu (CDAI  $< 150$ ) in klinični odziv po času.

V 4. tednu so po enkratnem odmerku pri 22 od 27 bolnikov (81 %), zdravljenih z infliksimabom v odmerku 5 mg/kg, dosegli klinični odziv na zdravljenje, v primerjavi s 4 bolniki od 25 (16 %), ki so prejeli placebo ( $p < 0,001$ ). Prav tako so v 4. tednu pri 13 od 27 bolnikov (48 %), zdravljenih z infliksimabom, dosegli klinično remisijo (CDAI  $< 150$ ), v primerjavi z 1 od 25 bolnikov (4 %), ki so prejeli placebo. Klinični odziv na zdravljenje so ugotavljali v roku 2 tednov, največji odziv pa po 4 tednih. Pri zadnjem pregledu v 12. tednu je 13 od 27 bolnikov (48 %), zdravljenih z infliksimabom, še vedno kazalo klinični odziv na zdravljenje.

### *Vzdrževalno zdravljenje pri zmerno do močno aktivni Crohnovi bolezni pri odraslih bolnikih*

Učinkovitost večkratnih infuzij infliksimaba so ocenjevali v enoletni klinični študiji (ACCENT I). Skupaj 573 bolnikov z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo (CDAI  $\geq 220 \leq 400$ ) je prejelo enkratno infuzijo odmerka 5 mg/kg v tednu 0. Pri 178 od 580 v študijo vključenih bolnikov (30,7 %) so ugotovili hudo obliko bolezni (ocena CDAI  $> 300$  in sočasna uporaba kortikosteroidov in /ali imunosupresivov), kar ustreza populaciji, opredeljeni v indikacijah (glejte poglavje 4.1). V drugem tednu zdravljenja so pri vseh bolnikih ocenili klinični odziv in jih naključno razvrstili v eno od 3 terapevtskih skupin: skupino za vzdrževalno zdravljenje s placebom, skupino za vzdrževalno zdravljenje z odmerkom 5 mg/kg in skupino za vzdrževalno zdravljenje z odmerkom 10 mg/kg. Vse 3 skupine so prejele večkratne infuzije zdravila v 2. tednu in 6. tednu zdravljenja, kasneje pa na vsakih 8 tednov.

Od 573 randomiziranih bolnikov jih je 335 (58 %) doseglo klinični odziv že v 2. tednu. Ti bolniki so bili razvrščeni v skupino z odzivom v 2. tednu zdravljenja in so bili vključeni v primarno analizo (glejte Preglednico 5). Med bolniki, uvrščenimi v skupino brez odziva v 2. tednu, pa jih je 32 % (26/81) iz skupine za vzdrževalno zdravljenje s placebom in 42 % (68/163) iz skupine za prejetje infliksimaba doseglo klinični odziv v 6. tednu. Potem ni bilo več nobene razlike med skupinama glede števila bolnikov s poznim odzivom.

Druga dva primarna končna rezultata sta bila: odstotek bolnikov v klinični remisiji (CDAI  $< 150$ ) v 30. tednu in čas do izginotja odziva na zdravilo v obdobju do 54. tedna. Zmanjševanje odmerka kortikosteroida je bilo dovoljeno po 6. tednu.

**Preglednica 5**  
**Učinki na stopnjo odziva in ponovitev bolezni pri bolnikih; podatki iz študije ACCENT I**  
**(bolniki z odzivom v 2. tednu)**

	ACCENT I (bolniki z odzivom v 2. tednu)		
	% bolnikov		
	Vzdrževalno zdravljenje s placebom (n=110)	Vzdrževalno zdravljenje z infliksimabom 5 mg/kg (n=113) (p vrednost)	Vzdrževalno zdravljenje z infliksimabom 10 mg/kg (n=112) (p vrednost)
Mediana vrednost časa do izginotja odziva v obdobju do 54. tedna	19 tednov	38 tednov (0,002)	> 54 tednov (< 0,001)
<b>30. teden</b>			
Klinični odziv <sup>a</sup>	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klinična remisija	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remisija brez jemanja steroidov	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
<b>54. teden</b>			
Klinični odziv <sup>a</sup>	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klinična remisija	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Ohranjena remisija brez jemanja steroidov <sup>b</sup>	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a Zmanjšanje CDAI na  $\geq 25$  % oziroma  $\geq 70$  točk.

b CDAI < 150 tako v 30. tednu kot v 54. tednu, brez prejemanja kortikosteroidov v 3 mesecih pred 54. tednom pri bolnikih, ki so prejeli kortikosteroide na začetku študije

Od 14. tedna naprej so bolnikom, ki so se najprej dobro odzvali na zdravljenje, vendar je potem njihov klinični odziv izzzvenel, dovolili prehod na odmerke infliksimaba, ki je bil za 5 mg/kg večji od odmerka, za katerega so bili prvotno randomizirani. Kar 89 % (50/56) bolnikov, pri katerih je klinični odziv izzzvenel ob vzdrževalnem zdravljenju z infliksimabom v odmerku 5 mg/kg po 14. tednu, se je odzvalo na zdravljenje z infliksimabom v odmerku 10 mg/kg.

V obeh skupinah za vzdrževalno zdravljenje z infliksimabom so opazili izboljšanje kriterijev kakovosti življenja in zmanjšanje z boleznijo povezanih hospitalizacij ali uporabo kortikosteroidov v primerjavi s skupino za vzdrževalno zdravljenje s placebom v 30. in 54. tednu.

Uporabo infliksimaba z ali brez AZA so ovrednotili v randomizirani, dvojno slepi študiji s kontrolno učinkovino (SONIC) pri 508 odraslih bolnikih z zmerno do hudo obliko Crohnove bolezni (CDAI  $\geq 220 \leq 450$ ), ki pred tem niso še nikoli prejeli bioloških zdravil ali imunosupresivov in je bila pri njih mediana vrednost trajanja bolezni 2,3 leta. Na začetku študije je 27,4 % bolnikov prejelo sistemske kortikosteroide, 14,2 % bolnikov je prejelo budezonid in 54,3 % bolnikov je prejelo spojine 5-ASA. Bolnike so randomizirali v skupine, da so prejeli bodisi AZA v monoterapiji, infliksimab v monoterapiji, ali pa infliksimab in AZA v kombinirani terapiji. Infliksimab so bolniki prejeli v odmerku 5 mg/kg v tednih 0, 2 in 6 ter nato na vsakih 8 tednov. AZA so bolniki prejeli v odmerku 2,5 mg/kg na dan.

Primarni končni opazovani dogodek študije je bila klinična remisija bolezni brez jemanja kortikosteroidov v 26. tednu, ki je bila opredeljena z bolniki v klinični remisiji (vrednost CDAI < 150), ki najmanj 3 tedne niso jemali peroralnih sistemskih kortikosteroidov (prednizona oziroma njemu enakovrednih kortikosteroidov) ali budezonida v odmerku > 6 mg/dan. Rezultati študije so podani v Preglednici 6. Odstotki bolnikov z zacelitvijo sluznice v 26. tednu so bili statistično značilno večji v skupini, ki je prejela kombinacijo infliksimaba in AZA (43,9 %,  $p < 0,001$ ), in v skupini, ki

je prejela infliksimab v monoterapiji (30,1 %,  $p = 0,023$ ), kot pa v skupini, ki je prejela AZA v monoterapiji (16,5 %).

**Preglednica 6**  
**Odstotek bolnikov, ki so dosegli klinično remisijo brez jemanja kortikosteroidov v 26. tednu, SONIC**

	AZA v monoterapiji	infliksimab v monoterapiji	infliksimab + AZA v kombinirani terapiji
<b>26. teden</b>			
vsi randomizirani bolniki	30,0 % (51/170)	44,4 % (75/169) ( $p = 0,006$ )*	56,8 % (96/169) ( $p < 0,001$ )*

\* P vrednosti predstavljajo vsako skupino, zdravljeno z infliksimabom, v primerjavi z monoterapijo z AZA.

Podobne trende pri doseganju klinične remisije brez jemanja kortikosteroidov so opazili tudi v 50. tednu, poleg tega pa so pri uporabi infliksimaba opazili še izboljšanje kakovosti življenja, merjene z vprašalnikom IBDQ.

*Začetno zdravljenje pri aktivni Crohnovi bolezni s fistulami*

Učinkovitost zdravila so ocenjevali tudi v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 94 bolnikih s Crohnovo boleznijo s fistulami, ki so trajale najmanj 3 mesece. 31 bolnikov je prejelo infliksimab v odmerku 5 mg/kg. Približno 93 % teh bolnikov je pred tem prejelo antibiotike ali zdravila za zaviranje imunske odzivnosti.

Sočasna uporaba stalnih odmerkov konvencionalnih zdravil je bila dovoljena in 83 % bolnikov je še naprej prejelo vsaj eno od teh terapij. Bolniki so prejeli tri odmerke bodisi placeba ali infliksimaba na začetku, po 2 tednih in po 6 tednih. Spremljali so jih do 26 tednov. Primarni cilj študije je bil odstotek bolnikov s kliničnim odzivom, ki je bil opredeljen kot  $\geq 50$  % zmanjšanje števila aktivnih fistul, iz katerih je ob rahlem pritisku iztekala črevesna vsebina, ob najmanj dveh zaporednih pregledih (v presledku 4 tednov) v primerjavi z izhodišnim številom, brez povečanja odmerka zdravil ali potrebe po operaciji za zdravljenje Crohnove bolezni.

Klinični odziv so dosegli pri 21 od 31 (68 %) bolnikov, zdravljenih z infliksimabom v odmerku 5 mg/kg, v primerjavi z 8 od 31 (26 %) bolnikov, ki so prejeli placebo ( $p = 0,002$ ). Mediani čas do nastopa odziva v skupini, zdravljeni z infliksimabom, je bil 2 tedna. Mediano trajanje odziva je bilo 12 tednov. Dodatno so pri 55 % bolnikov zdravljenih z infliksimabom dosegli zapiranje vseh fistul, v primerjavi s 13 % bolnikov, ki so prejeli placebo ( $p = 0,001$ ).

*Vzdrževalno zdravljenje pri aktivni Crohnovi bolezni s fistulami*

Učinkovitost večkratnih infuzij infliksimaba pri bolnikih s Crohnovo boleznijo s fistulami so raziskovali v enoletni klinični študiji (ACCENT II). Skupaj 306 bolnikov je prejelo 3 odmerke infliksimaba v odmerku 5 mg/kg na začetku, po 2 tednih in po 6 tednih. Na začetku je 87 % bolnikov imelo perianalne fistule, 14 % jih je imelo abdominalne fistule in 9 % rektovaginalne fistule. Mediana vrednost rezultata po CDAI je bila 180. V štirinajstem tednu zdravljenja so pri 282 bolnikih ocenili klinični odziv in jih naključno razvrstili v skupino zdravljeno s placebom ali skupino, ki je prejela infliksimab 5 mg/kg vsakih 8 tednov skupaj 46 tednov.

Pri bolnikih z odzivom v 14. tednu (195/282) so analizirali primarni končni rezultat, ki je bil čas od randomizacije do izginotja odziva (glejte Preglednico 7). Zmanjševanje odmerka kortikosteroida je bilo dovoljeno po 6. tednu.

### Preglednica 7

#### Učinki na stopnjo odziva; podatki iz študije ACCENT II (bolniki z odzivom v 14. tednu)

	ACCENT II (bolniki z odzivom v 14. tednu)		
	Vzdrževalno zdravljenje s placebom (n = 99)	Vzdrževalno zdravljenje z infliksimabom (5 mg/kg) (n=96)	p vrednost
Mediana vrednost časa do izginotja odziva v obdobju do 54. tedna	14 tednov	> 40 tednov	< 0,001
<b>54. teden</b>			
Odziv fistule (%) <sup>a</sup>	23,5	46,2	0,001
Popoln odziv fistule (%) <sup>b</sup>	19,4	36,3	0,009

a Zmanjšanje števila fistul z izcedkom za  $\geq 50\%$  glede na stanje na začetku študije v obdobju  $\geq 4$  tednov

b Bolnik nima nobenih fistul z izcedkom

Od 22. tedna naprej so bolnikom, ki so se najprej dobro odzvali na zdravljenje, vendar je potem njihov klinični odziv izzvenel, dovolili prehod nazaj na aktivno zdravljenje na vsakih 8 tednov z odmerkom infliksimaba, ki je bil za 5 mg/kg večji od odmerka, za katerega so bili prvotno randomizirani. Med bolniki, ki so prejeli 5 mg/kg infliksimaba in zaradi fistul niso odgovorili na zdravljenje po 22 tednih, jih je 57 % (12/21) odgovorilo na ponovno zdravljenje z infliksimabom 10 mg/kg vsakih 8 tednov.

Ni bilo bistvene razlike med placebom in infliksimabom v odstotku bolnikov z ohranjenim zaprtjem vseh fistul do 54. tedna, za simptome, kot so proktalgija, abscesi in okužba sečil ali za število med zdravljenjem novonastalih fistul.

Vzdrževalno zdravljenje z infliksimabom na vsakih 8 tednov je bistveno zmanjšalo število z boleznijo povezanih hospitalizacij in kirurških posegov v primerjavi s placebom. Poleg tega so opazili tudi zmanjšanje uporabe kortikosteroidov in izboljšanje kakovosti življenja.

#### *Ulcerozni kolitis pri odraslih bolnikih*

Varnost in učinkovitost infliksimaba so ocenili v dveh randomiziranih, dvojno slepih in s placebom kontroliranih kliničnih študijah (ACT 1 in ACT 2) pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12; delna endoskopska ocena  $\geq 2$ ), ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje [s peroralnimi kortikosteroidi, aminosalicilati in/ali imunomodulatorji (6-MP, AZA)]. Dovoljeni so bili sočasni stalni odmerki peroralnih aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulatorjev. V obeh študijah so bili bolniki randomizirani bodisi v skupino za placebo, skupino, ki je prejela 5 mg/kg infliksimaba, ali pa v skupino, ki je prejela 10 mg/kg infliksimaba v 0., 2., 6., 14. in 22. tednu in v ACT 1 v 30., 38. in 46. tednu. Zmanjševanje odmerka kortikosteroidov je bilo dovoljeno po 8. tednu.

### Preglednica 8

#### Učinki na klinični odziv, klinično remisijo in celjenje sluznice v 8. in 30. tednu

#### Združeni podatki iz študij ACT 1 in ACT 2

	Placebo	Infliksimab		Združeni podatki
		5 mg/kg	10 mg/kg	
Število randomiziranih preiskovancev	244	242	242	484
<b>Odstotek preiskovancev s kliničnim odzivom in trajnejšim kliničnim odzivom</b>				
Klinični odziv v 8. tednu <sup>a</sup>	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Klinični odziv v 30. tednu <sup>a</sup>	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Trajnejši odziv (klinični odziv tako v 8. tednu kot v 30. tednu) <sup>a</sup>	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
<b>Odstotek preiskovancev v klinični remisiji in trajnejši remisiji</b>				

	Placebo	Infliximab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Združeni podatki
Klinična remisija v 8. tednu <sup>a</sup>	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Klinična remisija v 30. tednu <sup>a</sup>	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Trajnejša remisija (remisija tako v 8. tednu kot v 30. tednu) <sup>a</sup>	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
<b>Odstotek preiskovancev s celjenjem sluznice</b>				
Celjenje sluznice v 8. tednu <sup>a</sup>	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Celjenje sluznice v 30. tednu <sup>a</sup>	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

a p < 0,001 za vsako skupino, ki se je zdravila z infliksimabom, v primerjavi s placebom

Učinkovitost infliksimaba do 54. tedna so ocenjevali v preskušanju ACT 1.

V 54. tednu je 44,9 % bolnikov v (združeni) skupini, ki se je zdravila z infliksimabom, kazalo klinični odziv, v primerjavi z 19,8 % v skupini, ki je prejela placebo (p < 0,001). Klinično remisijo in celjenje sluznice v 54. tednu so ugotovili pri večjem odstotku bolnikov v (združeni) skupini, ki se je zdravila z infliksimabom, kot pa v skupini, ki je prejela placebo (34,6 % v primerjavi s 16,5 %; p < 0,001, in 46,1 % v primerjavi z 18,2 %; p < 0,001). Odstotki bolnikov s trajnejšim odzivom oziroma v trajnejši remisiji v 54. tednu so bili večji v (združeni) skupini, ki se je zdravila z infliksimabom, kot v skupini, ki je prejela placebo (37,9 % v primerjavi s 14,0 %, p < 0,001; in 20,2 % v primerjavi s 6,6 %, p < 0,001).

V (združeni) skupini, ki se je zdravila z infliksimabom, so pri večjem odstotku bolnikov lahko ukinali kortikosteroide ob ohranjeni klinični remisiji kot pri skupini, ki je prejela placebo, kar velja tako za 30. teden (22,3 % v primerjavi s 7,2 %, p < 0,001, združeni podatki iz preskušanj ACT 1 in ACT 2) kot za 54. teden (21,0 % v primerjavi z 8,9 %, p = 0,022, podatki iz preskušanja ACT 1).

Analiza združenih podatkov iz študij ACT 1 in ACT 2 ter njunih podaljšanj, ki je zajela obdobje od začetka vsake študije do konca 54. tedna študije, je pokazala zmanjšanje pogostnosti hospitalizacij in kirurških posegov zaradi ulceroznega kolitisa med zdravljenjem z infliksimabom. V obeh terapevtskih skupinah, ki sta prejeli 5 mg/kg oziroma 10 mg/kg infliksimaba, je bilo število hospitalizacij zaradi ulceroznega kolitisa bistveno manjše kot pa v skupini, ki je prejela placebo (srednje število hospitalizacij na 100 preiskovancev x let je znašalo 21 v skupini, ki je prejela 5 mg/kg infliksimaba in 19 v skupini, ki je prejela 10 mg/kg infliksimaba, medtem ko je v skupini za placebo znašalo kar 40; p = 0,019 in p = 0,007). Tudi število kirurških posegov zaradi ulceroznega kolitisa je bilo manjše v obeh terapevtskih skupinah, ki sta prejeli po 5 mg/kg oziroma 10 mg/kg infliksimaba, kot pa v skupini, ki je prejela placebo (srednje število kirurških posegov na 100 preiskovancev x let je bilo 22 za 5 mg/kg infliksimaba in 19 za 10 mg/kg infliksimaba, v primerjavi s 34 za placebo; p = 0,145 in p = 0,022).

Podatke o odstotku preiskovancev, ki so jim opravili kolektomijo kadar koli v času 54 tednov po prvi infuziji proučevanega zdravila iz študij ACT 1 in ACT 2 ter njihovih podaljšanj, so zbrali in jih združili. Ugotovili so, da je bilo treba v terapevtskih skupinah, ki sta prejeli po 5 mg/kg infliksimaba (28/242 ali 11,6 % [nesignifikantno]) oziroma po 10 mg/kg infliksimaba (18/242 ali 7,4 % [p = 0,011]) pri manjšem številu preiskovancev opraviti kolektomijo kot pa v skupini, ki je prejela placebo (36/244; 14,8 %).

Zmanjšanje incidence kolektomij so proučevali še v eni randomizirani, dvojno slepi študiji (C0168Y06) pri hospitaliziranih bolnikih (n = 45) z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom, ki se niso odzvali na zdravljenje z intravenskimi kortikosteroidi in so imeli zato večje tveganje, da bo pri njih potrebna kolektomija. V 3 mesecih infundiranja zdravila v okviru te študije je bilo pri bolnikih, ki so prejeli en sam odmerek infliksimaba 5 mg/kg, opravljenih bistveno manj kolektomij kot pri tistih, ki so prejeli placebo (29,2 % v primerjavi s 66,7 %, p = 0,017).

V študijah ACT 1 in ACT 2 je infliksimab tudi izboljšal kakovost življenja bolnikov, kar je bilo potrjeno s statistično značilnim izboljšanjem rezultata vprašalnika za oceno vnetnih bolezni črevesja



IBDQ, ki je specifičen za to bolezen, in z izboljšanjem rezultatov generične kratke ankete SF-36 s 36 postavkami.

#### Ankilozirajoči spondilitis pri odraslih bolnikih

Učinkovitost in varnost infliksimaba so ocenjevali v dveh multicentričnih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (Bathov indeks aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa [BASDAI]  $\geq 4$  in indeks jakosti bolečin v hrbtenici  $\geq 4$  na lestvici od 1 do 10).

V prvi študiji (P01522), ki je vsebovala tudi 3 mesečno dvojno slepo fazo, je 70 bolnikov prejelo bodisi infliksimab v odmerku 5 mg/kg bodisi placebo v 0., 2. in 6. tednu (po 35 bolnikov v vsaki skupini). V 12. tednu so tudi pri bolnikih, ki so jemali placebo, opravili prehod na infliksimab v odmerku 5 mg/kg. Tega so bolniki potem prejeli na vsakih 6 tednov, do 54. tedna. Po prvem letu študije je skupaj 53 bolnikov nadaljevalo z odprtim podaljškom študije do 102. tedna.

V drugem preskušanju (ASSERT) so 279 bolnikov naključno razporedili bodisi v skupino, ki bo prejela placebo (1. skupina, n = 78), ali pa v skupino, ki bo prejela infliksimab v odmerku 5 mg/kg (2. skupina, n=201) v 0., 2. in 6. tednu in kasneje na vsakih 6 tednov, do 24. tedna. Potem so vsi preiskovanci nadaljevali z jemanjem infliksimaba na vsakih 6 tednov, do 96. tedna. 1. skupina je prejela 5 mg/kg infliksimaba, v 2. skupini pa so od infuzije v 36. tednu vsi bolniki, ki so imeli BASDAI  $\geq 3$  pri 2 zaporednih obiskih, prejeli po 7,5 mg/kg infliksimaba na vsakih 6 tednov, do 96. tedna.

V študiji ASSERT so že v 2. tednu opazili izboljšanje znakov in simptomov bolezni. V 24. tednu je število bolnikov z odzivom ASAS 20 znašalo 15 od 78 (19 %) v skupini za placebo in 123 od 201 (61 %) v skupini, ki je prejela infliksimab v odmerku 5 mg/kg ( $p < 0,001$ ). Skupaj 95 preiskovancev iz 2. skupine je nadaljevalo zdravljenje z jemanjem odmerka 5 mg/kg na vsakih 6 tednov. Čez 102 tedna se je z infliksimabom še vedno zdravilo 80 preiskovancev in od tega jih je imelo kar 71 (89 %) odziv ASAS 20.

V študiji P01522 so tudi opazili izboljšanje znakov in simptomov bolezni že v 2. tednu. V 12. tednu je bilo število bolnikov z odzivom BASDAI 50 v skupini za placebo 3 od 35 (9 %), v skupini, ki je prejela odmerek 5 mg/kg pa 20 od 35 (57 %) ( $p < 0,01$ ). Skupaj 53 preiskovancev je nadaljevalo z jemanjem odmerka 5 mg/kg na vsakih 6 tednov. Čez 102 tedna se je 49 preiskovancev še vedno zdravilo z infliksimabom in od tega jih je imelo 30 (61 %) odziv BASDAI 50.

V obeh študijah sta se bistveno izboljšala telesno stanje bolnikov in kakovost njihovega življenja merjeno po lestvici BASFI, pa tudi telesna komponenta ocene po SF-36 je bila bistveno izboljšana.

#### Psoriatični artritis pri odraslih bolnikih

Učinkovitost in varnost zdravila so ocenjevali v dveh multicentričnih, dvojno slepih in s placebom kontroliranih študijah pri bolnikih z aktivnim psoriatičnim artritisom.

V prvi študiji (IMPACT) so proučevali učinkovitost in varnost infliksimaba pri 104 bolnikih z aktivnim poliartikularnim psoriatičnim artritisom. Med 16-tedensko dvojno slepo fazo študije so bolniki prejeli bodisi 5 mg/kg infliksimaba ali placebo v 0., 2., 6. in 14. tednu (52 bolnikov v vsaki skupini). Od 16. tedna naprej so bolniki, ki so prejeli placebo, prešli na jemanje infliksimaba in vsi bolniki so potem prejeli 5 mg/kg infliksimaba na vsakih 8 tednov, do 46. tedna. Po prvem letu študije je 78 bolnikov nadaljevalo z odprtim podaljškom študije do 98. tedna.

V drugem preskušanju (IMPACT 2) so proučevali učinkovitost in varnost infliksimaba pri 200 bolnikih z aktivnim psoriatičnim artritisom ( $\geq 5$  oteklih sklepov in  $\geq 5$  bolečih sklepov). 46 % bolnikov je zdravljenje nadaljevalo s stalnimi odmerki metotreksata ( $\leq 25$  mg/teden). V 24-tedenski dvojno slepi fazi študije so bolniki prejeli bodisi 5 mg/kg infliksimaba ali pa placebo v 0., 2., 6., 14. in 22. tednu (100 bolnikov v vsaki skupini). V 16. tednu je 47 bolnikov na placebo z

< 10 % izboljšanjem stanja glede na začetek študije - tako glede števila oteklih kot bolečih sklepov - prešlo na uvedbo infliksimaba (zgodnji umik). V 24. tednu so vsi s placebom zdravljeni bolniki prešli na uvajanje infliksimaba. Odmerjanje zdravila se je potem nadaljevalo do 46. tedna za vse bolnike.

Ključni izsledki o učinkovitosti zdravila iz študij IMPACT in IMPACT 2 so prikazani v spodnji Preglednici 9:

**Preglednica 9**  
**Učinki na ACR in PASI v študijah IMPACT in IMPACT 2**

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (16. teden)	Infliksimab (16. teden)	Infliksimab (98. teden)	Placebo (24. teden)	Infliksimab (24. teden)	Infliksimab (54. teden)
Število randomiziranih bolnikov	52	52	N/A <sup>a</sup>	100	100	100
Odziv ACR (% bolnikov)						
N	52	52	78	100	100	100
Odziv ACR 20*	5(10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
Odziv ACR 50*	0(0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41(41 %)	33 (33 %)
Odziv ACR 70*	0(0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
Odziv PASI (% bolnikov) <sup>b</sup>						
N				87	83	82
Odziv PASI 75**				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

\* Analiza namere zdravljenja (ITT), v kateri so preiskovance brez nekaterih podatkov šteli med neodzivne bolnike

a Podatki za 98. teden iz študije IMPACT vključujejo seštevke bolnikov, ki so prešli s placeba na infliksimab, in tiste bolnike na infliksimabu, ki so jih vključili v odprt podaljšek študije.

b Z upoštevanjem bolnikov s PASI  $\geq 2,5$  na začetku študije IMPACT in tistih s psoriatično prizadetostjo kože  $\geq 3$  % BSA na začetku študije IMPACT 2

\*\* Odziv PASI 75 iz študije IMPACT ni vključen zaradi majhnega števila N;  $p < 0,001$  za infliksimab v primerjavi s placebom v 24. tednu v študiji IMPACT 2

V študijah IMPACT in IMPACT 2 so opazili klinični odziv že v 2. tednu, ohranjen pa je bil tudi še v 98. tednu in 54. tednu. Učinkovitost so dokazali z ali brez sočasne uporabe metotreksata. Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so opazili zmanjšanje parametrov znakov periferne aktivnosti psoriatičnega artritisa (npr. število oteklih sklepov, število bolečih ali občutljivih sklepov, daktilitis in entezopatije).

Spremembe na rentgenskih slikah so ocenjevali v študiji IMPACT 2. Na začetku študije ter v 24. in 54. tednu so posneli rentgenske slike dlani in stopal. Zdravljenje z infliksimabom je zmanjšalo hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov v primerjavi s placebom v 24. tednu kot primarni končni rezultat, merjeno kot sprememba celotne vrednosti modificiranega rezultata vdH-S glede na stanje na začetku študije (v skupini za placebo je znašala srednja vrednost  $\pm$  SD  $0,82 \pm 2,62$ , v primerjavi z  $-0,70 \pm 2,53$  za skupino, ki je prejela infliksimab;  $p < 0,001$ ). V skupini za prejemanje infliksimaba pa je ostala srednja vrednost spremembe skupnega modificiranega rezultata vdH-S pod vrednostjo 0 v časovni točki 54. tedna.

Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so ugotovili bistveno izboljšanje funkcije sklepov, kar so ocenjevali z vprašalnikom HAQ. Ugotovili so tudi bistveno izboljšanje kakovosti življenja v zvezi z zdravjem, kar so merili na podlagi delnih ocen, to je seštevka za telesne in duševne komponente SF-36 v študiji IMPACT 2.

## Psoriza pri odraslih bolnikih

Učinkovitost infliksimaba so ocenjevali v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih študijah: SPIRIT in EXPRESS. Bolniki v obeh študijah so imeli psorizo s plaki (telesna površina [BSA]  $\geq 10$  % in indeks površine in jakosti psorize [PASI]  $\geq 12$ ). Primarni končni rezultat v obeh študijah je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli  $\geq 75$  % izboljšanje ocene PASI od začetne vrednosti v 10. tednu.

V študiji SPIRIT so ocenjevali učinkovitost uvodne terapije z infliksimabom pri 249 bolnikih s psorizo s plaki, ki so pred tem prejeli PUVA ali sistemsko terapijo. Bolniki so prejeli bodisi 3 ali 5 mg/kg infliksimaba ali placebo v infuziji v tednih 0, 2 in 6. Bolniki z oceno PGA  $\geq 3$  so lahko prejeli dodatno infuzijo iste terapije v 26. tednu.

V študiji SPIRIT je bil delež bolnikov, ki so v 10. tednu dosegli PASI 75, 71,7 % v skupini, ki je prejela 3 mg/kg infliksimaba, 87,9 % v skupini, ki je prejela 5 mg/kg infliksimaba, in 5,9 % v skupini, ki je prejela placebo ( $p < 0,001$ ). Do 26. tedna, t.j. dvajset tednov po zadnjem uvodnem odmerku, je 30 % bolnikov iz skupine, ki je prejela 5 mg/kg, in 13,8 % bolnikov iz skupine, ki je prejela 3 mg/kg, imelo odziv PASI 75. Med 6. in 26. tednom so se simptomi psorize postopoma povrnili, mediana vrednost časa do ponovitve bolezni pa je bila  $> 20$  tednov. Niso opazili nikakršnega povratnega učinka.

V študiji EXPRESS so ovrednotili učinkovitost uvodne in vzdrževalne terapije z infliksimabom pri 378 bolnikih, ki so imeli psorizo s plaki. Bolniki so v tednih 0, 2 in 6 prejeli po 5 mg/kg infliksimaba ali placebo v infuziji, temu pa je sledila vzdrževalna terapija na vsakih 8 tednov, do 22. tedna v skupini za placebo oz. do 46. tedna v skupini za infliksimab. V 24. tednu je skupina za placebo prešla na uvodno terapijo z infliksimabom (5 mg/kg), potem pa je sledila vzdrževalna terapija z infliksimabom (5 mg/kg). Psorizo na nohtih so ocenjevali z indeksom jakosti psorize nohtov (Nail Psoriasis Severity Index-NAPSI). Predhodno terapijo s PUVA, metotreksatom, ciklosporinom ali acitretinom je prejelo 71,4 % bolnikov, čeprav ni nujno, da so bili odporni na uvodno terapijo. Ključni izsledki so predstavljeni v Preglednici 10. Pri preiskovancih, zdravljenih z infliksimabom, so bili signifikantni odzivi PASI 50 vidni že ob prvem obisku (2. teden), odzivi PASI 75 pa do drugega obiska (6. teden). V celotni populaciji, vključeni v študijo, je bila učinkovitost primerljiva s skupino bolnikov, ki so predhodno že bili sistemsko zdravljeni.

**Preglednica 10**  
**Povzetek odzivov PASI, vrednosti PGA in delež bolnikov z nohti brez psoriatičnih sprememb v 10., 24. in 50. tednu. EXPRESS**

	placebo → infliximab 5 mg/kg (24 teden)	infiximab 5 mg/kg
<b>10. teden</b>		
N	77	301
$\geq 90$ % izboljšanje	1 (1,3 %)	172 (57,1 %) <sup>a</sup>
$\geq 75$ % izboljšanje	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) <sup>a</sup>
$\geq 50$ % izboljšanje	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
PGA brez plakov (0) ali minimalni (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) <sup>ab</sup>
PGA brez plakov (0), minimalni (1), ali blagi (2)	14 (18,2 %)	275 (94,2 %) <sup>ab</sup>
<b>24. teden</b>		
N	77	276
$\geq 90$ % izboljšanje	1 (1,3 %)	161 (58,3 %) <sup>a</sup>
$\geq 75$ % izboljšanje	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) <sup>a</sup>
$\geq 50$ % izboljšanje	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
PGA brez plakov (0) ali minimalni (1)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %) <sup>a</sup>
PGA brez plakov (0), minimalni (1), ali blagi (2)	15 (19,5 %)	246 (89,1 %) <sup>a</sup>

	placebo → infliximab 5 mg/kg (24 teden)	infliximab 5 mg/kg
<b>50. teden</b>		
N	68	281
≥ 90 % izboljšanje	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
≥ 75 % izboljšanje	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
≥ 50 % izboljšanje	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
PGA brez plakov (0) ali minimalni (1)	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
PGA brez plakov (0), minimalni (1), ali blagi (2)	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
<b>Vsi nohti brez psoriatičnih sprememb<sup>c</sup></b>		
10. teden	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %)
24. teden	3/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %) <sup>a</sup>
50. teden	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %)

a p < 0,001 za vsako terapevtsko skupino, ki je prejela infliksimab, v primerjavi s kontrolno skupino

b n = 292

c Analiza se nanaša na preiskovance, ki so imeli psorizno nohtov na začetku študije (81,8 % preiskovancev). Srednji oceni po lestvici NAPSI na začetku študije sta bili naslednji: 4,6 za skupino, zdravljeno z infliksimabom, in 4,3 za skupino, zdravljeno s placebom.

Pri oceni po DLQI (p < 0,001) so dokazali bistveno izboljšanje glede na začetne vrednosti, pa tudi glede ocen telesne in duševne komponente po SF 36 (p < 0,001 za primerjavo vsake komponente).

### Pediatrična populacija

#### Pediatrična Crohnova bolezen (6 do 17 let)

V študiji REACH so 112 bolnikom (starim od 6 do 17 let, mediana starost 13,0 let) z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo (mediana vrednost PCDAI = 40) in nezadostnim odzivom na običajne načine zdravljenja dajali 5 mg/kg infliksimaba v tednu 0 ter v 2. in 6. tednu. Vsi bolniki so morali prejemati stalen odmerek 6-MP, AZA ali MTX (35 % jih je na začetku prejelo tudi kortikosteroide). Bolnike, za katere je raziskovalec v 10. tednu ocenil, da kažejo klinični odziv na zdravljenje, so naključno razvrstili v dve skupini. Ena je za vzdrževalno zdravljenje prejela infliksimab v odmerku 5 mg/kg na vsakih 8 tednov, druga pa na vsakih 12 tednov. Če je v času vzdrževalnega zdravljenja odziv izzvenel, so bolniki lahko prešli na uporabo večjega odmerka (10 mg/kg) in/ali krajši interval odmerjanja (na vsakih 8 tednov). Na večji odmerek in/ali krajši interval odmerjanja so prešli pri 32 pediatričnih bolnikih (pri 9 preiskovancih iz skupine za vzdrževalno zdravljenje z infuzijami na vsakih 8 tednov in pri 23 preiskovancih iz skupine z infuzijami na vsakih 12 tednov). Po tem prehodu se je pri 24 bolnikih (75,0 %) klinični odziv ponovno pojavil.

Delež preiskovancev s kliničnim odzivom v 10. tednu je znašal 88,4 % (99/112), delež tistih, ki so dosegli klinično remisijo v 10. tednu, pa 58,9 % (66/112).

V 30. tednu je bil delež preiskovancev v klinični remisiji večji pri skupini za vzdrževalno zdravljenje z infuzijami na vsakih 8 tednov (59,6 %, 31/52) kot pri tisti za vzdrževalno zdravljenje z infuzijami na vsakih 12 tednov (35,3 %, 18/51; p = 0,013). V 54. tednu so bili ti rezultati naslednji: 55,8 % (29/52) za skupino, ki je za vzdrževalno zdravljenje prejela infuzije infliksimaba na vsakih 8 tednov, in 23,5 % (12/51) za skupino, ki jih je prejela na vsakih 12 tednov (p < 0,001).

Podatke o fistulah so pridobili iz ocen PCDAI. Od 22 preiskovancev, ki so imeli fistule na začetku preskušanja, so pri 63,6 % (14/22) ugotovili popoln odziv fistule na zdravljenje v 10. tednu, pri 59,1 % (13/22) v 30. tednu in pri 68,2 % (15/22) v 54. tednu, kar velja za združeni skupini za vzdrževalno zdravljenje z infuzijami na vsakih 8 in 12 tednov.

Poleg tega so opazili statistično in klinično pomembno izboljšanje kakovosti življenja in dosežene višine otrok pa tudi bistveno zmanjšanje porabe kortikosteroidov v primerjavi z začetkom preskušanja.

### Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih (od 6 do 17 let)

Varnost in učinkovitost infliksimaba so ocenili v multicentrični, randomizirani, odprti, klinični študiji vzporednih skupin (C0168T72) pri 60 pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 17 let (mediana starost 14,5 let), z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12; delna endoskopska ocena  $\geq 2$ ), ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje. Na začetku študije je 53 % bolnikov prejelo imunomodulatorje (6-MP, AZA in/ali MTX), 62 % bolnikov pa je prejelo kortikosteroide. Prenehanje uporabe imunomodulatorjev in zmanjševanje odmerka kortikosteroidov sta bila dovoljena po tednu 0.

Vsi bolniki so prejeli indukcijsko shemo 5 mg/kg infliksimaba in sicer na začetku (teden 0) ter 2. in 6. teden. Bolniki, ki se do 8. tedna niso odzvali na infliksimab ( $n = 15$ ), niso več prejeli zdravila in so se vrnil na kontrolni pregled glede varnosti. Po 8. tednih so 45 bolnikov randomizirali in so za vzdrževalno zdravljenje prejeli 5 mg/kg infliksimaba bodisi na 8, bodisi na 12 tednov.

Delež bolnikov s kliničnim odzivom 8. teden je bil 73,3 % (44/60). Klinični odziv 8. teden je bil podoben med bolniki, ki so na začetku prejeli sočasno imunomodulator, in med tistimi, ki ga niso. Klinična remisija v 8. tednu je bila 33,3 % (17/51) (merjeno z indeksom aktivnosti ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih PUCAI [*Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*]).

V 54. tednu je bil delež bolnikov v klinični remisiji (merjeno z indeksom PUCAI) 38 % (8/21) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 8 tednov, in 18 % (4/22) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 12 tednov. Med bolniki, ki so na začetku dobivali kortikosteroide, je bil delež tistih v remisiji in brez uporabe kortikosteroidov v 54. tednu 38,5 % (5/13) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 8 tednov, in 0 % (0/13) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 12 tednov.

V tej študiji je bilo več bolnikov v starostni skupini od 12 do 17 let (45/60) kot v starostni skupini od 6 do 11 let (15/60). Število bolnikov v vsaki podskupini je sicer premajhno, da bi dopuščalo dokončne sklepe o vplivu starosti, vendar je bilo v mlajši starostni skupini več bolnikov, ki so zaradi nezadostne učinkovitosti potrebovali zvišanje odmerka ali so zaradi nje prekinili zdravljenje.

### Druge pediatrične indikacije

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje infliksimab, za vse podskupine pediatrične populacije z revmatoidnim artritisom, juvenilnim idiopatskim artritisom, psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, psorizao in Crohnovo boleznijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Sorazmerno s povečanjem enkratnega odmerka infliksimaba 1, 3, 5, 10 ali 20 mg/kg v intravenski infuziji sta se povečali tudi največja koncentracija tega zdravila v serumu ( $C_{maks}$ ) in površina pod krivuljo koncentracije po času (AUC). Navidezni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (mediana  $V_d$  od 3,0 do 4,1 litra) ni bil odvisen od danega odmerka, kar pomeni, da se infliksimab razporedi pretežno po žilnem razdelku. Niso opazili časovne odvisnosti farmakokinetike infliksimaba. Poti izločanja infliksimaba niso bile ugotovljene. V urinu niso našli infliksimaba v nespremenjeni obliki. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom niso opazili večje odvisnosti očistka in porazdelitvenega volumna zdravila od starosti ali telesne mase. Farmakokinetike infliksimaba pri starejših bolnikih niso raziskovali. Tudi študij pri bolnikih z jetrno ali ledvično boleznijo ni bilo.

Po enkratnem odmerku 3, 5 ali 10 mg/kg so bile mediane vrednosti  $C_{maks}$  77, 118 in 277 mikrogramov/ml. Mediani končni razpolovni čas po teh odmerkih je znašal od 8 do 9,5 dni. Pri večini bolnikov so infliksimab našli v serumu še najmanj 8 tednov po priporočenem enkratnem odmerku za zdravljenje Crohnove bolezni 5 mg/kg, ali pri vzdrževalnem odmerku za zdravljenje revmatoidnega artritisa, 3 mg/kg na vsakih 8 tednov.

Po večkratni uporabi infliksimaba (5 mg/kg na začetku, v 2. in 6. tednu pri Crohnovi bolezni s fistulami oz. 3 ali 10 mg/kg na vsake 4 ali 8 tednov pri revmatoidnem artritisu) so ugotavljali blago kopičenje zdravila v serumu po drugem odmerku. Nadaljnjega klinično pomembnega kopičenja niso opazili. Pri večini bolnikov s Crohnovo boleznijo s fistulami so infliksimab ugotavljali v serumu še 12 tednov (razpon: od 4 do 28 tednov) po infuziji.

### Pediatrična populacija

Analiza populacijske farmakokinetike na podlagi podatkov, pridobljenih pri bolnikih z ulceroznim kolitisom (n=60), Crohnovo boleznijo (N=112), juvenilnim revmatoidnim artritisom (N=117) in boleznijo Kawasaki (N=16) v starostni skupini od 2 mesecev do 17 let, je pokazala, da je izpostavljenost infliksimabu nelinearno odvisna od telesne mase. Pri uporabi infliksimaba 5 mg/kg vsakih 8 tednov je bila napovedana mediana izpostavljenosti infliksimabu v stanju dinamičnega ravnovesja (površina pod krivuljo koncentracija-čas v stanju dinamičnega ravnovesja, AUC<sub>ss</sub>) pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 let do 17 let, približno 20 % nižja od napovedane mediane izpostavljenosti zdravilu v stanju dinamičnega ravnovesja pri odraslih. Pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 leti do manj kot 6 let, je bila napovedana mediana vrednost AUC<sub>ss</sub> 40 % nižja kot pri odraslih, vendar je število bolnikov, zajetih v to oceno, omejeno.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Infliksimab ne reagira navzkrižno s TNF<sub>α</sub> drugih vrst, le s človeškim in šimpanzovim, zato je malo konvencionalnih predkliničnih podatkov o varnosti infliksimaba. Študija razvojne toksičnosti, opravljena na miših z uporabo analognega protitelesa, ki selektivno zavira delovanje mišjega TNF<sub>α</sub>, ni pokazala znakov toksičnosti za mater, embriotoksičnosti ali teratogenosti. V študiji plodnosti in splošne reprodukcijske sposobnosti se je po uporabi istega analognega protitelesa število brejih miši zmanjšalo. Ni znano, ali je to posledica učinka zdravila na samce, na samice ali na oba spola. V 6-mesečni študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri miših z uporabo istega analognega protitelesa proti mišjemu TNF<sub>α</sub> so opazili kopičenje kristalov na lečni kapsuli nekaterih mišjih samcev, ki so prejeli zdravilo. Pri bolnikih specifične oftalmološke preiskave za oceno pomembnosti tega izsledka za človeka niso bile izvedene.

Dolgoročne študije za ovrednotenje kancerogenosti infliksimaba niso bile izvedene. Študije pri miših s pomanjkanjem TNF<sub>α</sub> niso pokazale povečanja pogostnosti tumorjev po provokaciji z znanimi sprožilci novih tumorjev in/ali spodbujevalci.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

saharoza  
polisorbat 80  
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat  
natrijev hidrogenfosfat dihidrat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Pred rekonstitucijo

5 let pri temperaturi 2°C – 8°C.

Zdravilo Remsima se lahko shranjuje pri temperaturah do največ 25 °C za enkratno obdobje do 6 mesecev, vendar ne dlje od originalnega datuma izteka roka uporabnosti. Novi datum izteka roka uporabnosti je treba napisati na škatlo. Ko zdravilo Remsima enkrat vzamete iz hladilnika, ga ne smete vrniti nazaj v hladilnik.

#### Po rekonstituciji in redčenju

Dokazano je bilo, da je razredčena raztopina kemično in fizikalno stabilna do 60 dni pri temperaturi 2 °C do 8 °C ter dodatnih 24 ur pri temperaturi 25°C, po tem ko se vzame iz hladilnika. Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino za infundiranje uporabiti takoj, za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo je odgovoren uporabnik in navadno to ne bi smelo presežati 24 ur pri temperaturi 2°C – 8°C, razen če je rekonstitucija/redčenje potekala(o) v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2°C – 8°C).

Za pogoje shranjevanja do 25°C pred rekonstitucijo zdravila glejte poglavje 6.3.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Viala (steklo tipa 1) z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko, zaščiteno s plastično ploščico, vsebuje 100 mg infliksimaba.

Remsima je na voljo v pakiranjih po 1, 2, 3, 4 ali 5 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

1. Odmerek in število potrebnih vial zdravila Remsima morate izračunati. Ena viala zdravila Remsima vsebuje 100 mg infliksimaba. Izračunati morate celoten volumen potrebne rekonstituirane raztopine zdravila Remsima.
2. Eno vialo zdravila Remsima morate rekonstituirati z 10 ml vode za injekcije v aseptičnih pogojih. Uporabite brizgo z iglo premera 0,8 mm (21 G) ali tanjšo. »*Flip-off*« sistem na zaporki vial odstranite in njen vrh obrišite z zložencem, prepojenim s 70 % alkoholom. Iglo je treba zabosti skozi osrednji del gumijastega zamaška viala in usmeriti curek vode za injekcije proti stekleni steni viala. Z vrtenjem viala rahlo premešajte raztopino, da se prašek raztopi. Ne mešajte predolgo ali premočno. **VIALE NE SMETE STRESATI!** Raztopina se lahko pri rekonstituciji peni. Rekonstituirana raztopina mora stati 5 minut. Raztopina mora biti brezbarvna do svetlo rumena in opalescentna. V raztopini se lahko pojavi nekaj drobnih prosojnih delcev, saj je infliksimab beljakovina. Raztopine ne smete uporabiti, če so prisotni neprosojni delci, obarvanje ali drugi tuji delci.
3. Potrebni volumen rekonstituirane raztopine zdravila Remsima razredčite do 250 ml z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za infundiranje. Rekonstituirane raztopine zdravila Remsima ne redčite z nobeno drugo tekočino. To naredite tako, da iz 250 ml steklenice ali infuzijske vrečke odvezamete tisti volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za infundiranje, ki ustreza volumnu rekonstituiranega zdravila Remsima. Potrebni volumen rekonstituirane raztopine zdravila Remsima morate počasi dodajati v 250-ml infuzijske steklenice ali vrečke in rahlo premešati. Da zagotovite, da koncentracija infuzijske raztopine ne preseže 4 mg/ml, za volumne, večje od 250 ml, uporabite večjo infuzijsko vrečko (npr. 500 ml, 1.000 ml) ali uporabite več 250-mililitrskih infuzijskih vrečk. Če je bilo po

rekonstituciji in redčenju zdravilo shranjeno v hladilniku, je treba raztopino za infundiranje pred korakom 4 (infundiranje) pustiti 3 ure na temperaturi do 25 °C, da doseže sobno temperaturo. Shranjevanje pri temperaturi 2 °C - 8 °C, ki presega 24 ur, se nanaša samo na pripravo zdravila Remsima v infuzijski vrečki.

4. Infuzijsko raztopino morate bolniku infundirati v času, ki naj ne bo krajši od priporočenega trajanja infuzije (glejte poglavje 4.2). Uporabite lahko le infuzijske komplete, opremljene z linijskim, sterilnim, nepirogenim filtrom, ki le malo veže beljakovine (velikost por 1,2 mikrometra ali manj). Ker raztopina za infundiranje ne vsebuje konzervansov, priporočamo, da z dajanjem infuzije začnete čim prej, v roku 3 ur po rekonstituciji in redčenju. Če je ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in navadno to ne bi smelo presegati 24 ur pri temperaturi med 2 °C – 8 °C, razen če je rekonstitucija/redčenje potekala(o) v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih (glejte poglavje 6.3 zgoraj). Neuporabljenih ostankov raztopine za infundiranje ne smete shraniti za poznejšo uporabo.
5. Zdravilo Remsima morate pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite, ali vsebuje delce in ali je obarvano. Če opazite vidne neprosojne delce, obarvanje ali tuje delce, ga ne smete uporabiti.
6. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 10. september 2013  
Datum zadnjega podaljšanja: 21. junij 2018

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. IME ZDRAVILA

Remsima 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
Remsima 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Remsima 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena 1-ml enoodmerna napolnjena injekcijska brizga vsebuje 120 mg infliksimaba\*.

Remsima 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En 1-ml enoodmeren napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 120 mg infliksimaba\*.

\* Infliksimab je himerno humano–glodalsko monoklonsko protitelo IgG1, pridobljeno iz celic glodalskega hibridoma s tehnologijo rekombinantne DNK.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Sorbitol 45 mg na 1 ml

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija).

Bistra do opalescentna in brezbarvna do blede rjava raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Revmatoidni artritis

Zdravilo Remsima je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zmanjšanje znakov in simptomov ter izboljšanje funkcije sklepov:

- pri odraslih bolnikih z aktivno boleznijo, kadar odziv na protirevmatična zdravila (DMARD-disease modifying antirheumatic drugs), ki vplivajo na imunsko odzivnost, vključno z metotreksatom, ni zadosten.
- pri odraslih bolnikih s hudo, aktivno in progresivno boleznijo, ki še niso bili zdravljeni z metotreksatom ali drugimi protirevmatičnimi zdravili DMARD.

V teh populacijah bolnikov so pokazali zmanjšanje hitrosti napredovanja okvare sklepov, ki so jo ugotavljali z rentgenskim slikanjem (glejte poglavje 5.1).

#### Crohnova bolezen

Zdravilo Remsima je indicirano za:

- zdravljenje zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se niso odzvali na celoten in ustrezen cikel zdravljenja s kortikosteroidom in/ali zdravilom za zaviranje imunske odzivnosti, ali pri tistih, ki ne prenašajo tovrstne terapije ali ki imajo medicinske kontraindikacije zanjo,
- zdravljenje aktivne Crohnove bolezni s fistulami pri odraslih bolnikih, ki se niso odzvali na celoten in ustrezen cikel konvencionalnega zdravljenja (vključno z antibiotiki, drenažo in imunosupresivno terapijo).

### Ulcerozni kolitis

Zdravilo Remsima je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje, na primer na kortikosteroide in 6-merkaptopurin (6-MP) ali azatioprin (AZA), ter pri tistih, ki ne prenašajo takšnega zdravljenja ali imajo medicinske kontraindikacije zanj.

### Ankilozirajoči spondilitis

Zdravilo Remsima je indicirano za zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na konvencionalno terapijo.

### Psoriatični artritis

Zdravilo Remsima je indicirano za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih v primeru nezadostnega odziva na predhodno zdravljenje s protirevmatičnimi zdravili DMARD.

Zdravilo Remsima uporabljajte:

- v kombinaciji z metotreksatom
- ali samostojno pri bolnikih, ki ne prenašajo metotreksata ali pri katerih je metotreksat kontraindiciran.

Raziskave so pokazale, da infliksimab izboljšuje funkcijo sklepov pri bolnikih s psoriatičnim artritisom in zmanjšuje hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov, ocenjene na podlagi rentgenskih slik pri bolnikih s poliartrikularnimi simetričnimi podtipi bolezni (glejte poglavje 5.1).

### Psoriaza

Zdravilo Remsima je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri odraslih bolnikih, ki se niso odzvali na druge sistemske terapije, na primer ciklosporin, metotreksat ali psoralen in obsevanje z ultravijolično svetlobo A (PUVA) (glejte poglavje 5.1), ali pa imajo kontraindikacijo zanje ali jih ne prenašajo.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom Remsima mora uvesti in nadzorovati kvalificiran zdravnik, ki je izkušen v diagnostiki in zdravljenju bolezni, za katere je indicirano zdravilo Remsima. Bolniki, zdravljeni z zdravilom Remsima, morajo prejeti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika. Navodila za uporabo zdravila so opisana v navodilih za uporabo.

Po ustreznem usposabljanju glede tehnike subkutanega injiciranja si lahko bolniki sami injicirajo zdravilo Remsima, če je po presoji zdravnika to ustrezno in če se po potrebi izvaja naknadno spremljanje bolnika. Oceniti je treba primernost bolnika za subkutano uporabo zdravila v domačem okolju in ga poučiti, da mora v primeru simptomov, ki so značilni za alergijsko reakcijo, pred injiciranjem naslednjega odmerka o tem obvestiti zdravstvenega delavca. Bolniki morajo v primeru simptomov resnih alergijskih reakcij takoj poiskati zdravniško pomoč (glejte poglavje 4.4).

Med zdravljenjem z zdravilom Remsima je treba optimizirati druge sočasne terapije, npr. s kortikosteroidi in zdravili za zaviranje imunske odzivnosti.

Pomembno je, da preverite nalepko zdravila in zagotovite, da bolnik prejme ustrezno obliko (intravensko ali subkutano), ki mu je bila predpisana. Zdravilo Remsima za subkutano uporabo ni indicirano za intravensko dajanje, zato jo je treba odmerjati izključno s subkutanim injiciranjem.

## Odmerjanje

### Odrasli bolniki ( $\geq 18$ let)

#### *Revmatoidni artritis*

Zdravljenje s subkutano formulacijo zdravila Remsima je treba začeti s polnilnimi odmerki infliksimaba, ki so lahko intravenski ali subkutani. Ko je uporabljen subkutani polnilni odmerek, je treba zdravilo Remsima 120 mg dati v obliki subkutane injekcije, ki ji sledijo dodatne subkutane injekcije v 1, 2, 3 in 4 tednih po prvi injekciji, nato pa vsaka 2 tedna. Če so za začetek zdravljenja dani intravenski polnilni odmerki infliksimaba, je treba dati 2 intravenski infuziji infliksimaba 3 mg/kg v razmiku dveh tednov. Prvo zdravljenje z zdravilom Remsima za subkutano dajanje je treba uvesti kot vzdrževalno zdravljenje 4 tedne po drugem intravenskem dajanju. Priporočeni vzdrževalni odmerek zdravila Remsima za subkutano uporabo je 120 mg enkrat na dva tedna.

Zdravilo Remsima morate uporabljati sočasno z metotreksatom.

Podatki, ki so na voljo, kažejo, da klinični odziv običajno dosežemo v 12 tednih zdravljenja. O nadaljevanju terapije pa temeljito premislite pri bolnikih, ki v prvih 12 tednih zdravljenja ne kažejo nikakršnih znakov, da jim zdravljenje koristi (glejte poglavje 5.1).

#### *Zmerno do močno aktivna Crohnova bolezen*

Zdravljenje z zdravilom Remsima za subkutano dajanje je treba uvesti kot vzdrževalno zdravljenje 4 tedne po zadnjem dajanju dveh intravenskih infuzij infliksimaba 5 mg/kg v razmiku dveh tednov. Priporočeni odmerek zdravila Remsima za subkutano uporabo je 120 mg enkrat na dva tedna. Če se bolnik ne odzove na zdravljenje po 2 odmerka intravenskih infuzij, ga ne smete več zdraviti z infliksimabom. Podatki, ki so na voljo, ne govorijo v prid nadaljevanju zdravljenja z infliksimabom pri bolnikih, ki se niso odzvali na zdravilo v roku 6 tednov po prvi infuziji.

#### *Aktivna Crohnova bolezen s fistulami*

120 mg Remsima, ki se daje v obliki subkutane injekcije 4 tedne po zadnjem dajanju dveh intravenskih infuzij infliksimaba 5 mg/kg, odmerjenih 2 tedna. Priporočeni odmerek zdravila Remsima za subkutano uporabo je 120 mg enkrat na dva tedna. Če se bolnik ne odzove na zdravljenje po 6 odmerku (to je 2 intravenski infuziji in 4 subkutane injekcije), ga ne smete več zdraviti z infliksimabom.

Pri Crohnovi bolezni je malo izkušenj s ponovnim dajanjem zdravila po ponovitvi znakov in simptomov bolezni, primerjalnih podatkov o razmerju med koristmi in tveganji drugih možnosti nadaljnega zdravljenja pa ni.

#### *Ulcerozni kolitis*

Zdravljenje z zdravilom Remsima za subkutano dajanje je treba uvesti kot vzdrževalno zdravljenje 4 tedne po zadnjem dajanju dveh intravenskih infuzij infliksimaba 5 mg/kg v razmiku dveh tednov. Priporočeni odmerek zdravila Remsima za subkutano uporabo je 120 mg enkrat na dva tedna.

Razpoložljivi podatki kažejo, da klinični odziv običajno dosežemo v 14 tednih zdravljenja, tj. 2 intravenski infuziji in 4 subkutane injekcije (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih, ki v tem času ne pokažejo nobenih znakov koristnega učinka zdravljenja, skrbno premislite, ali je pri njih sploh primerno nadaljevati s terapijo.

#### *Ankilozirajoči spondilitis*

Zdravljenje z zdravilom Remsima za subkutano dajanje je treba uvesti kot vzdrževalno zdravljenje 4 tedne po zadnjem dajanju dveh intravenskih infuzij infliksimaba 5 mg/kg v razmiku dveh tednov. Priporočeni odmerek zdravila Remsima za subkutano uporabo je 120 mg enkrat na dva tedna. Če se bolnik ne odzove na zdravljenje do 6 tednov (to je 2 intravenski infuziji), ga ne smete več zdraviti z infliksimabom.

### *Psoriatični artritis*

Zdravljenje z zdravilom Remsima za subkutano dajanje je treba uvesti kot vzdrževalno zdravljenje 4 tedne po zadnjem dajanju dveh intravenskih infuzij infliksimaba 5 mg/kg v razmiku dveh tednov. Priporočeni odmerek zdravila Remsima za subkutano uporabo je 120 mg enkrat na dva tedna.

### *Psoriza*

Zdravljenje z zdravilom Remsima za subkutano dajanje je treba uvesti kot vzdrževalno zdravljenje 4 tedne po zadnjem dajanju dveh intravenskih infuzij infliksimaba 5 mg/kg v razmiku dveh tednov. Priporočeni odmerek zdravila Remsima za subkutano uporabo je 120 mg enkrat na dva tedna. Če se bolnik ne odzove na zdravljenje do 14 tednov (to je 2 intravenski infuziji in 5 subkutanih injekcij), ga ne smete več zdraviti z infliksimabom.

### *Ponovna uporaba zdravila pri Crohnovi bolezni in revmatoidnem artritisu*

Izkušnje z intravenskim infliksimabom kažejo, da če se znaki in simptomi bolezni ponovijo, lahko infliksimab ponovno uporabite v roku 16 tednov po zadnjem dajanju. V kliničnih študijah z intravenskim infliksimabom so bile pozne preobčutljivostne reakcije občasne in so se pojavile po premoru brez prejetja infliksimaba manj kot 1 leto (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Varnost in učinkovitost ponovne uporabe po premoru brez infliksimaba, daljšem od 16 tednov, nista bili dokazani. To velja tako za bolnike s Crohnovo boleznijo kot za tiste z revmatoidnim artritisom.

### *Ponovna uporaba zdravila pri ulceroznem kolitisu*

Iz izkušenj z intravenskim infliksimabom se kaže, da varnost in učinkovitost ponovne uporabe, razen na vsakih 8 tednov, nista bili dokazani (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

### *Ponovna uporaba zdravila pri ankilozirajočem spondilitisu*

Iz izkušenj z intravenskim infliksimabom se kaže, da varnost in učinkovitost ponovne uporabe zdravila, razen na vsakih 6 do 8 tednov, nista bili dokazani (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

### *Ponovna uporaba zdravila pri psoriatičnem artritisu*

Iz izkušenj z intravenskim infliksimabom se kaže, da varnost in učinkovitost ponovne uporabe, razen na vsakih 8 tednov, nista bili dokazani (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

### *Ponovna uporaba zdravila pri psorizi*

Omejene izkušnje s ponovnim zdravljenjem z enim samim intravenskim odmerkom infliksimaba pri psorizi po časovnem presledku 20 tednov kažejo zmanjšano učinkovitost in večjo incidenco blagih do zmernih z infuzijo povezanih reakcij v primerjavi s prvotnim uvodnim režimom zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Omejene izkušnje s ponovnim zdravljenjem intravenskega infliksimaba bolnikov zaradi novega izbruha bolezni, t.j. izkušnje s ponovno uporabo uvodne sheme, so pokazale večjo incidenco z infuzijo povezanih reakcij, vključno z resnimi z infuzijo povezanimi reakcijami, v primerjavi z 8-tedenskim vzdrževalnim zdravljenjem intravenskega infliksimaba (glejte poglavje 4.8).

### *Ponovna uporaba zdravila za vse indikacije*

V primeru prekinitve vzdrževalnega zdravljenja in potrebe po ponovni uvedbi zdravljenja, ni priporočljiva ponovna uporaba uvodne sheme intravenskega infliksimaba (glejte poglavje 4.8). V tej situaciji je treba dajanje infliksimaba nadaljevati v obliki enega intravenskega odmerka infliksimaba, ki mu sledi priporočeni vzdrževalni odmerek subkutane infliksimaba, opisan zgoraj, ki se uporabi 4 tedne po zadnjem intravenskem dajanju infliksimaba.

### *Prehod na zdravilo Remsima v subkutani obliki in nazaj za vse indikacije*

Ob prehodu z vzdrževalnega zdravljenja z infliksimabom v intravenski obliki na zdravilo Remsima v subkutani obliki lahko zdravilo v subkutani obliki daste 8 tednov po zadnji intravenski infuziji infliksimaba.

Na voljo ni zadostnih informacij o prehodu pri bolnikih, ki so na vsakih 8 tednov prejeli infuzije infliksimaba v odmerku, višjem od 3 mg/kg za revmatoidni artritis ali 5 mg/kg za Crohnovo bolezen na zdravilo Remsima v subkutani obliki.

Informacij o prehodu bolnikov z zdravila Remsima v subkutani obliki na zdravilo Remsima v intravenski obliki ni na voljo.

#### Izpuščeni odmerek

Če bolniki izpustijo injiciranje zdravila Remsima v subkutani obliki, si morajo izpuščeni odmerek injicirati takoj, če ni od izpuščenega odmerka preteklo več kot 7 dni, nato pa nadaljevati s prvotnim odmerjanjem. Če je bolnik izpustil odmerek za 8 dni ali več, mora preskočiti izpuščeni odmerek in počakati do naslednjega načrtovanega odmerka, nato pa nadaljevati s prvotnim odmerjanjem.

#### Posebne skupine bolnikov

##### Starejši

Specifične študije infliksimaba pri starejših bolnikih niso bile izvedene. V kliničnih študijah z infliksimabom v intravenski obliki niso opazili nikakršnih večjih, s starostjo povezanih razlik v očistku ali porazdelitvenem volumnu, enako se predvideva za infliksimab v subkutani obliki. Prilagoditev odmerka zato ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Za več informacij o varnosti infliksimaba pri starejših glejte poglavji 4.4 in 4.8.

##### Okvara ledvic in/ali jeter

Infliksimaba pri teh populacijah bolnikov niso proučevali, zato ni mogoče podati priporočil za odmerjanje (glejte poglavje 5.2).

##### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost terapije z zdravilom Remsima v subkutani obliki pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Trenutno ni na voljo nobenih podatkov. Zato se uporaba zdravila Remsima v subkutani obliki priporoča samo pri odraslih bolnikih.

#### Način uporabe

Zdravilo Remsima 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi ali v napolnjenem injekcijskem peresniku se lahko aplicira samo s subkutanim injiciranjem. Celotna navodila za uporabo zdravila so na voljo na navodilu za uporabo. Pri dveh začetnih intravenskih infuzijah je mogoče bolnike premedicirati z npr. z antihistaminikom, hidrokortizonom in/ali paracetamolom in upočasniti hitrost infundiranja, še posebej, če so se z infuzijo povezane reakcije pojavile že kdaj prej (glejte poglavje 4.4). Zdravnik mora zagotoviti ustrezno spremljanje bolnikov zaradi morebitnih sistemskih z injiciranjem povezanih reakcij in lokalnih reakcij na mestu injiciranja po začetnem subkutanim injiciranju.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino, druge glodalske beljakovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s tuberkulozo ali z drugimi hudimi okužbami, kot so sepsa, abscesi in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z zmernim do hudim srčnim popuščanjem (razred III/IV po NYHA) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### Sistemska z injiciranjem povezana reakcija/lokalizirana reakcija na mestu injiciranja/preobčutljivost

Zdravljenje z infliksimabom je bilo povezano s sistemskimi z injiciranjem povezanimi reakcijami, anafilaktičnim šokom in poznimi preobčutljivostnimi reakcijami (glejte poglavje 4.8).

Akutna reakcija, vključno z anafilaktično reakcijo, lahko nastopi med infuzijo (t.j. v nekaj sekundah) ali v roku nekaj ur po uporabi infliksimaba. Če se pojavi akutna reakcija, morate takoj poiskati zdravniško pomoč. Zato je treba zdravilo prvič dati intravensko na mestu, kjer so neposredno na voljo sredstva za nujno pomoč, npr. adrenalin, antihistaminiki, kortikosteroidi in oprema za umetno ventilacijo. Za preprečevanje blagih in prehodnih učinkov lahko bolnikom pred zdravljenjem daste premedikacijo, npr. antihistaminik, hidrokortizon in/ali paracetamol.

V povezavi s subkutanym zdravljenjem z infliksimabom so poročali o lokalnih reakcijah na mestu injiciranja, ki so pretežno blage do zmerne, vključno z naslednjimi reakcijami, ki so omejene na mesto injiciranja: eritem, bolečina, pruritus, oteklina, zatrdlina, modrica, hematoma, edem, občutek hladu, parestezija, krvavitev, draženje, izpuščaj, ulkus, urtikarija, vezikli na mestu aplikacije in krasta. Večina teh reakcij se lahko pojavi takoj po subkutanem zdravljenju z infliksimabom ali v 24 urah po njem. Večina teh reakcij izzveni spontano brez zdravljenja.

V primeru intravenske infuzije se lahko pojavijo protitelesa proti infliksimabu, ki so bila povezana s povečano pogostnostjo z infuzijo povezanih reakcij. Majhen odstotek z infuzijo povezanih reakcij so predstavljale hude alergijske reakcije. V primeru intravenskega dajanja infliksimaba so opazili tudi povezavo med nastankom protiteles na infliksimab in zmanjšanim trajanjem odziva na zdravilo. Sočasna uporaba imunomodulatorjev je bila povezana z zmanjšano incidenco protiteles na infliksimab in v primeru intravenskega dajanja infliksimaba tudi z zmanjšanjem pogostnosti z infuzijo povezanih reakcij. Učinek sočasne terapije z imunomodulatorji je bil močnejši pri občasno zdravljenih bolnikih kot pri tistih na vzdrževalni terapiji. Pri bolnikih, ki prekinjejo zdravljenje z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, bodisi pred uvedbo zdravljenja z infliksimabom ali med njim, je nevarnost za pojav teh protiteles večja. Protitelesa na infliksimab ni vedno mogoče odkriti v vzorcih seruma. Če se pojavijo resne reakcije, morate uvesti simptomatično zdravljenje in bolniku ne smete več dajati infliksimaba (glejte poglavje 4.8).

V kliničnih preskušanjih so poročali o poznih preobčutljivostnih reakcijah. Podatki, ki so na voljo, kažejo povečano tveganje za pozno preobčutljivost pri povečevanju obdobja brez prejemanja infliksimaba. Bolnikom naročite, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če opazijo katerega od poznih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8). Če bolnik po daljšem obdobju ponovno prejme infliksimab, ga morate skrbno spremljati zaradi morebitnega pojava znakov in simptomov pozne preobčutljivosti.

### Okužbe

Pred, med in po zdravljenju z infliksimabom morate bolnike skrbno spremljati, da ugotovite morebitne okužbe, vključno s tuberkulozo. Ker lahko izločanje infliksimaba traja do šest mesecev, morate bolnika spremljati ves ta čas. Bolnika ne smete več zdraviti z infliksimabom, če dobi resno okužbo ali sepsa.

Pri odločanju o uporabi infliksimaba pri bolnikih s kroničnimi okužbami ali ponavljajočimi se okužbami v pretekli anamnezi, pa tudi pri tistih, s sočasno imunosupresivno terapijo, je potrebna previdnost. Bolnike poučite o potencialnih dejavnikih tveganja za okužbe in jim svetujte, naj se izogibajo izpostavljanju le-tem.

Tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF $\alpha$ ) je mediator vnetnega procesa in vpliva na celični imunski odziv. Eksperimentalni podatki kažejo, da je TNF $\alpha$  bistven za odpravljanje znotrajceličnih okužb. Klinične izkušnje pa so pokazale, da je pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, odpornost gostitelja proti okužbam zmanjšana.

Treba je tudi poudariti, da lahko zaviranje TNF $\alpha$  prikrije simptome okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo. Bistvenega pomena je tudi zgodnja prepoznava atipičnih kliničnih slik resnih okužb in tipičnih kliničnih slik redkih in neobičajnih okužb, da bi lahko čimbolj zmanjšali zamude pri njihovi diagnozi in zdravljenju.

Bolniki, ki jemljejo zaviralce TNF, so bolj občutljivi za resne okužbe.

Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so ugotavljali tuberkulozo, bakterijske okužbe vključno s sepsa in pljučnico, invazivne glivične, virusne in druge oportunistične okužbe. Nekatere od teh okužb so bile tudi smrtne. Najpogosteje prijavljene oportunistične okužbe s stopnjo smrtnosti > 5 % so bile pnevmocistoza, kandidiaza, listerioza in aspergiloza.

Tiste bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z infliksimabom pojavi nova okužba, je treba natančno spremljati in pri njih opraviti celotni diagnostični postopek. Uporabo infliksimaba prekinite, če se pri bolniku pojavi nova resna okužba ali sepsa, in mu uvedite ustrezno protimikrobno ali protiglivično terapijo, dokler ne bo okužba obvladana.

### Tuberkuloza

Bilo je nekaj poročil o aktivni tuberkulozi pri bolnikih, ki so prejeli infliksimab. Treba pa je poudariti, da so pri večini teh bolnikov tuberkulozo ugotovili zunaj pljuč in je šlo bodisi za lokalno ali razsejano bolezen.

Pred začetkom zdravljenja z infliksimabom morate vse bolnike pregledati in preiskati, da ugotovite morebitno aktivno ali neaktivno (latentno) tuberkulozo. Pri tem morate opraviti podrobno zdravstveno anamnezo in osebno anamnezo v zvezi s tuberkulozo ali morebitnimi prejšnjimi stiki s tuberkuloznimi bolniki in v zvezi z morebitno prejšnjo in/ali sedanjo imunosupresivno terapijo. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste (npr. tuberkulinski kožni test, rentgensko slikanje prsnega koša in/ali test sproščanja interferona gama) (v skladu z lokalnimi priporočili). Priporočamo, da te preiskave vpišete v opozorilno kartico za bolnika. Zdravnike opozarjamo, da so izvidi tuberkulinskega kožnega testa lahko lažno negativni, še posebej pri bolnikih, ki so močno bolni ali imajo zmanjšan imunski odziv.

Če postavite diagnozo aktivne tuberkuloze, ne smete uvesti zdravljenja z infliksimabom (glejte poglavje 4.3).

Pri sumu na latentno tuberkulozo se posvetujte z zdravnikom, izkušenim v zdravljenju tuberkuloze. V vseh spodaj opisanih okoliščinah je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja z infliksimabom.

V primeru diagnoze neaktivne (latentne) tuberkuloze morate uvesti zdravljenje za latentno tuberkulozo z antituberkulozno terapijo, še pred uvedbo infliksimaba, v skladu z lokalnimi priporočili.

Pri bolnikih, ki imajo več dejavnikov tveganja oziroma pomembne dejavnike tveganja za tuberkulozo in pri katerih je bil test na latentno tuberkulozo negativen, premislite, ali bi bilo treba pri njih pred uvedbo infliksimaba najprej zdraviti tuberkulozo.

O potrebi po predhodnem zdravljenju tuberkuloze premislite tudi, preden boste uvedli infliksimab pri bolniku, ki ima latentno ali aktivno tuberkulozo v pretekli anamnezi in pri katerem ni mogoče zagotovo potrditi, da je prejel zadostno zdravljenje.

Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so med in po zdravljenju latentne tuberkuloze poročali o nekaj primerih pojava aktivne tuberkuloze.

Bolniki morajo biti obveščeni, naj pridejo k zdravniku, če se v času zdravljenja z infliksimabom ali po njem pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. trdovraten kašelj, hujšanje ali nekoliko zvišana telesna temperatura).

#### Invazivne glivične okužbe

Če se pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, razvije resna sistemska bolezen, je treba posumiti na invazivno glivično okužbo, kot so aspergiloza, kandidiaza, pnevmocistoza, histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza, poleg tega pa je pri teh bolnikih že zgodaj v poteku preiskav potreben posvet z zdravnikom, ki ima strokovno znanje iz diagnostike in zdravljenja invazivnih glivičnih okužb.

Invazivne glivične okužbe lahko namesto v obliki lokalizirane nastopajo v obliki diseminirane bolezni, poleg tega pa sta lahko pri nekaterih bolnikih z aktivno okužbo testa na antigen in protitelesa negativna. Med izvajanjem diagnostičnih preiskav je treba razmisliti o ustreznem empiričnem protiglivičnem zdravljenju, upoštevajoč tako tveganje za hudo glivično okužbo kot tudi tveganja samega protiglivičnega zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so živeli ali potovali v kraje, kjer so invazivne glivične okužbe, kot so histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza, endemične, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja z infliksimabom, preden bolniku uvedete to zdravilo.

#### *Crohnova bolezen s fistulami*

Pri bolnikih s fistulirajočo Crohnovo boleznijo z akutnimi gnojnimi fistulami ne smete uvesti terapije z infliksimabom, dokler ne izključite možnosti, da obstaja nekje vir okužbe, na primer absces (glejte poglavje 4.3).

#### Reaktivacija hepatitisa B (HBV)

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralec TNF, na primer infliksimab, in ki so bili kronični prenašalci virusa hepatitisa B, je prišlo do reaktivacije hepatitisa B. V nekaterih primerih je prišlo celo do smrti bolnika.

Pred začetkom zdravljenja z infliksimabom, morate bolnike testirati na okužbo z virusom hepatitisa B (HBV). Pri tistih bolnikih, ki imajo pozitiven izvid na okužbo z virusom HBV, je priporočljiv tudi posvet z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B. Prenašalce virusa HBV, ki potrebujejo zdravljenje z infliksimabom, je treba ves čas zdravljenja in še več mesecev po prekinitvi oz. zaključku zdravljenja skrbno spremljati, da pri njih ugotovite morebitne znake in simptome aktivne okužbe z virusom HBV. Ni zadostnih podatkov o zdravljenju prenašalcev virusa HBV s protivirusno terapijo ob uporabi zaviralec TNF za preprečevanje reaktivacije hepatitisa B. Pri bolnikih, pri katerih se ponovno aktivira okužba s HBV, je treba infliksimab ukiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznimi podpornimi ukrepi.

#### Pojavi na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V obdobju trženja so opazili primere zlatenice in neinfekcijskega hepatitisa in nekateri od njih so imeli značilnosti avtoimunskega hepatitisa. V osamljenih primerih je prišlo do odpovedi jeter, ki je zahtevala transplantacijo jeter ali povzročila smrt. Bolnike s simptomi ali znaki motenj delovanja jeter morate pregledati oz. opraviti preiskave, da ugotovite morebitne znake poškodbe jeter. Če se pojavi zlatenica in/ali zvišanje vrednosti ALT  $\geq 5$ -kratno zgornjo mejo normale, prenehajte z uporabo infliksimaba in temeljito raziščite vzroke za nenormalne izvide.



### Sočasno zdravljenje z zaviralcem TNF $\alpha$ in anakinro

V kliničnih študijah, v katerih so sočasno uporabljali anakinro in drug zaviralec TNF $\alpha$ , etanercept, so opazili resne okužbe in nevtropenijo, ni pa bilo nikakršnih dodatnih koristnih kliničnih učinkov v primerjavi z uporabo samega etanercepta. Glede na vrsto neželenih učinkov, ki so jih opazili pri kombinirani terapiji z etanerceptom in anakinro, lahko podobni toksični učinki nastopijo tudi kot posledica kombiniranja anakinre in drugih zaviralcev TNF $\alpha$ . Kombiniranje zdravila infliksimaba in anakinre torej ni priporočljivo.

### Sočasna uporaba zaviralcev TNF-alfa in abatacepta

V kliničnih študijah je bila sočasna uporaba zaviralcev TNF in abatacepta povezana z večjim tveganjem za okužbe (vključno z resnimi okužbami) kot pa uporaba samih zaviralcev TNF, čeprav ni prišlo do povečanja kliničnega učinka. Kombiniranje infliksimaba in abatacepta torej ni priporočljivo.

### Sočasna uporaba z drugimi biološkimi zdravili

Na voljo ni zadostnih podatkov o sočasni uporabi infliksimaba z drugimi biološkimi zdravili, ki se uporabljajo za enako zdravljenje kot infliksimab. Sočasne uporabe infliksimaba s temi biološkimi zdravili ne priporočamo zaradi možnosti povečanega tveganja za okužbe in drugih možnih farmakoloških interakcij.

### Prehod na zdravljenje z drugim biološkim zdravilom tipa DMARD

Pri prehodu z enega biološkega zdravila na drugega je potrebna previdnost, bolnike pa je treba še naprej spremljati, ker se zaradi prekrivanja biološke učinkovitosti lahko še poveča tveganje za neželene učinke, vključno z okužbami.

### Cepljenja

Priporočljivo je, da bolniki pred uvajanjem zdravila Remsima, če je mogoče, opravijo vsa cepljenja v skladu s trenutnimi veljavnimi smernicami za cepljenje. Bolniki, ki prejemajo infliksimab, lahko sočasno prejmejo cepiva, razen živih cepiv (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

V podskupini 90 odraslih bolnikov z revmatoidnim artritismom iz študije ASPIRE se je učinkovito dvakratno zvišanje titrov protiteles pri polivalentnem pnevmokoknem cepivu pokazalo pri podobnem deležu bolnikov iz vsake zdravljenе skupine (metotreksat in: placebo [n = 17], infliksimab 3 mg/kg [n = 27] ali 6 mg/kg [n = 46]), kar kaže, da se infliksimab ni motil od celic T neodvisne humoralne imunske odgovore. Vseeno pa študije iz objavljene literature za različne indikacije (npr. revmatoidni artritis, psoriaza, Crohnova bolezen) nakazujejo, da cepljenja z neživimi cepivi med prejetjem anti-TNF terapije, vključno z infliksimabom, lahko izzovejo manjši imunski odgovor kot pri bolnikih, ki ne prejemajo anti-TNF terapije.

### Živa cepiva/povzročitelji okužb v terapevtske namene

Pri bolnikih, ki prejemajo anti-TNF terapijo, je na voljo malo podatkov o odzivu na cepljenje z živimi cepivi ali o sekundarnem prenosu okužbe, povzročene z živimi cepivi. Uporaba živih cepiv lahko povzroči klinične okužbe, vključno z razsejanimi okužbami. Sočasna uporaba živih cepiv in infliksimaba ni priporočljiva.

### Izpostavljenost dojenčka *in utero*

Pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni infliksimabu, so poročali o smrtnem izidu zaradi razsejane okužbe s Calmette-Guerinovim bacilom (BCG) po cepljenju s cepivom BCG po rojstvu. Z uporabo živih cepiv pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni infliksimabu, je priporočljivo počakati dvanajst mesecev po rojstvu. Če serumskih koncentracij infliksimaba pri dojenčku ni mogoče zaznati ali je bila uporaba infliksimaba omejena na prvo trimesečje nosečnosti, se lahko razmisli o

uporabi živega cepiva prej, če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka (glejte poglavje 4.6).

#### Izpostavljenost dojenčka preko materinega mleka

Uporaba živega cepiva pri dojenem dojenčku, medtem ko mati prejema infliksimab, ni priporočljiva, razen če serumske koncentracije infliksimaba pri dojenčku niso zaznane (glejte poglavje 4.6).

Povzročitelji okužb v terapevtske namene Uporaba povzročiteljev okužb, kot so žive oslABLJENE bakterije (npr. instilacija BCG v sečni mehur za zdravljenje raka), v druge terapevtske namene lahko povzroči klinične okužbe, vključno z razsejanimi okužbami, zato priporočamo, da jih ne dajete sočasno z infliksimabom.

#### Avtoimunski procesi

Relativno pomanjkanje TNF $\alpha$  kot posledica anti-TNF terapije lahko sproži avtoimunski proces. Če se po zdravljenju z infliksimabom pri bolniku pojavijo simptomi, ki kažejo na lupusu podoben sindrom, in je bolnik pozitiven na protitelesa proti dvoverižni DNA, ne sme več prejeti infliksimaba (glejte poglavje 4.8).

#### Nevrološki pojavi

Uporaba zaviralcev TNF, vključno z infliksimabom, je bila povezana s primeri novega pojava oz. poslabšanja kliničnih simptomov in/ali z rentgenskimi znaki demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja, vključno z multiplo sklerozo, in demielinizirajoče bolezni perifernega živčevja, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom. Pri bolnikih z obstoječo ali nedavno nastalo demielinizirajočo boleznijo morate pred uvedbo terapije z infliksimabom skrbno pretehtati razmerje med tveganji in koristmi anti-TNF zdravljenja za bolnika. Če se pojavijo te motnje, je potrebno razmisliti o ukinitvi infliksimaba.

#### Maligne in limfoproliferativne bolezni

V kontroliranih delih kliničnih študij zaviralcev TNF so opažali več primerov rakavih bolezni, vključno z limfomom, med bolniki, ki so prejeli zaviralec TNF, kot pri kontrolni skupini. Med kliničnimi preskušanji infliksimaba za vse odobrene indikacije je bila pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, incidenca limfoma višja od pričakovane za splošno populacijo, vendar se je limfom dejansko pojavljal redko. Pri spremljanju zdravila v obdobju trženja so poročali o primerih levkemije pri bolnikih zdravljenih z zaviralec TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki imajo dolgotrajno, močno aktivno vnetno bolezen, je osnovno tveganje za limfom in levkemijo povečano, kar dodatno zaplete oceno tveganja.

V poskusnem kliničnem preskušanju za ovrednotenje uporabe infliksimaba pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) so poročali o večjem številu malignomov pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, kot pri tistih iz kontrolne skupine. Vsi bolniki so imeli v anamnezi močno kajenje. Pri odločanju o uvedbi zdravljenja pri bolnikih, ki so težki kadilci in imajo zato povečano tveganje za nastanek rakave bolezni, je potrebna previdnost.

Glede na sedanje znanje ni mogoče izključiti tveganja za pojav limfomov ali drugih malignih bolezni pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci TNF (glejte poglavje 4.8). Previdnost je potrebna tudi pri odločanju o uvedbi zdravljenja z zaviralci TNF pri bolnikih z rakavimi boleznimi v pretekli anamnezi ter pri odločanju o tem, ali naj nadaljujete z zdravljenjem pri bolnikih, pri katerih se pojavi nova rakava bolezen.

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih s psoriazo in obsežno imunosupresivno terapijo ali daljšim zdravljenjem s PUVA v anamnezi.

Čeprav pri otrocih, mlajših od 18 let, ni indicirana subkutana aplikacija, je treba upoštevati, da so pri otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih (do 22 let starosti), ki so se zdravili z zaviralci TNF (začetek zdravljenja je bil pri starosti  $\leq 18$  let), vključno z infliksimabom, v obdobju trženja poročali o pojavu malignomov, od katerih so bili nekateri smrtni. Približno v polovici primerov je šlo za limfome, drugi primeri pa so zadevali več različnih malignomov, med drugim tudi redke malignome, ki se običajno pojavljajo ob imunosupresiji. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci TNF, torej ni mogoče izključiti tveganja za nastanek malignomov.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno z infliksimabom, so v obdobju trženja zdravila poročali o primerih hepatospleničnega limfoma celic T (HSTCL). Ta redka oblika limfoma celic T ima zelo agresiven potek bolezni, običajno s smrtnim izidom. Skoraj vsi bolniki so bili zdravljeni z AZA ali 6-MP, bodisi sočasno z zaviralcem TNF ali neposredno pred uporabo zaviralca TNF. Velika večina primerov, kjer je bil vpleten infliksimab, se je pojavila pri bolnikih s Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom. Večinoma je šlo za mladostnike ali mlajše odrasle moške. Natančno je treba pretehtati potencialno tveganje pri sočasnem dajanju AZA ali 6-MP z infliksimabom. Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, ne moremo izključiti tveganja za pojav hepatospleničnega limfoma celic T (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno z infliksimabom, so poročali o melanomu in karcinomu Merklvih celic (glejte poglavje 4.8). Priporočljivo je periodično pregledovanje kože, predvsem za bolnike z dejavniki tveganja za kožnega raka.

V populacijski retrospektivni kohortni študiji, v kateri so uporabili podatke iz švedskih nacionalnih zdravstvenih registrov, so ugotovili povečano pojavnost raka materničnega vratu pri ženskah z revmatoidnim artritisom, zdravljenih z infliksimabom, v primerjavi z bolnicami, ki še niso prejemale bioloških zdravil ali s splošno populacijo, vključno s starejšimi od 60 let. Pri ženskah, zdravljenih z infliksimabom, vključno s starejšimi od 60 let, je treba nadaljevati s periodičnimi presejalnimi testi.

Pri vseh bolnikih z ulceroznim kolitisom, pri katerih obstaja povečano tveganje za displazijo ali karcinom kolona (na primer pri bolnikih z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozantnim holangitisom) ter pri tistih, ki imajo displazijo ali karcinom kolona v pretekli anamnezi, morate redno opravljati presejalne teste za displazijo, tako pred zdravljenjem kot med samo boleznijo. Med te teste sodijo na primer kolonoskopija in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili. Dosedanji podatki ne kažejo, da zdravljenje z infliksimabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali karcinoma kolona.

Ker verjetnost povečanega tveganja za nastanek karcinoma pri bolnikih z novo diagnosticirano displazijo, ki se zdravijo z zdravilom Remsima, ni ugotovljena, mora zdravnik skrbno pretehtati tveganje in koristi nadaljevanja zdravljenja za posameznega bolnika.

#### Srčno popuščanje

Infliksimab morate uporabljati previdno pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA). Bolnike morate skrbno spremljati. Zdravljenja z infliksimabom ne smete nadaljevati pri bolnikih, pri katerih se pojavijo ali poslabšajo simptomi srčnega popuščanja (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

#### Hematološke reakcije

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce TNF, vključno z infliksimabom, so poročali o pojavu pancitopenije, levkopenije, nevtropenije in trombocitopenije. Vsem bolnikom svetujte, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na krvno diskrazijo (npr. trdovratna zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve in bledica). Pri bolnikih s potrjenimi bistvenimi hematološkimi anomalijami lahko tudi ukinete zdravljenje z infliksimabom.

## Drugo

Izkušnje glede varnosti kirurških posegov, vključno z artroplastiko pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so omejene. Če pri takšnem bolniku načrtujete kirurški poseg, morate upoštevati dolgo razpolovno dobo infliksimaba. Bolnika, pri katerem je med zdravljenjem z infliksimabom potreben kirurški poseg, morate skrbno spremljati, da ugotovite morebitne okužbe, in uvesti ustrezne ukrepe.

Neodzivanje na zdravljenje pri Crohnovi bolezni lahko kaže na prisotnost stalne fibrozne strikture, zaradi katere bo morda potrebno kirurško zdravljenje. Ni dokazov, da bi infliksimab poslabšal ali povzročil nastanek fibroznih striktur.

## Posebne skupine bolnikov

### Starejši

Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, ki so bili stari 65 let ali več, je bila incidenca resnih okužb večja kot pri bolnikih, ki so bili mlajši od 65 let. Nekatere od teh okužb so se končale s smrtjo. Pri zdravljenju starejših je torej treba posvetiti posebno pozornost tveganju za nastanek okužb (glejte poglavje 4.8).

## Vsebnost natrija in sorbitola

Zdravilo Remsima vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija" in 45 mg sorbitola na 1 ml (v enem 120-mg odmerku).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasna uporaba metotreksata in drugih imunomodulatorjev pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom in Crohnovo boleznijo lahko zmanjša tvorbo protiteles proti infliksimabu in poveča koncentracijo infliksimaba v plazmi. Ti izsledki pa so nezanesljivi zaradi pomanjkljivosti metod, uporabljenih za serumske analize infliksimaba in protiteles proti njemu.

Kortikosteroidi ne kažejo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko infliksimaba.

Kombiniranje infliksimaba z drugimi biološkimi zdravili za zdravljenje enakih bolezni kot z infliksimabom, vključno z anakinro in abataceptom, ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

Priporočamo, da živih cepiv ne dajete sočasno z infliksimabom. Poleg tega priporočamo, da dojenčkom, ki so bili *in utero* izpostavljeni infliksimabu, 12 mesecev po rojstvu ne dajete živih cepiv. Če serumskih koncentracij infliksimaba pri dojenčku ni mogoče zaznati ali je bila uporaba infliksimaba omejena na prvo trimesečje nosečnosti, se lahko razmisli o uporabi živega cepiva prej, če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka (glejte poglavje 4.4).

Uporaba živega cepiva pri dojenem dojenčku, medtem ko mati prejema infliksimab, ni priporočljiva, razen če serumske koncentracije infliksimaba pri dojenčku niso zaznane (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Priporočamo, da povzročiteljev okužb v terapevtske namene ne dajete sočasno z infliksimabom (glejte poglavje 4.4).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo za preprečevanje nosečnosti razmisliti o uporabi ustrezne kontracepcije in z njo nadaljevati še najmanj 6 mesecev po zaključku zdravljenja z infliksimabom.

## Nosečnost

Manjše število prospektivno zbranih podatkov o izpostavljenosti infliksimabu med nosečnostjo, ki se je končala z rojstvom živorojenega otroka z znanimi izidi, vključno s približno 1.100 primeri izpostavljenosti infliksimabu v prvem trimesečju, ne kaže na zvečano stopnjo malformacij pri novorojencih.

Na podlagi severnoevropske opazovalne študije so pri ženskah, ki so bile v nosečnosti izpostavljene infliksimabu (z ali brez imunomodulatorjev/kortikosteroidov, 270 nosečnosti), v primerjavi z ženskami, ki so bile izpostavljene samo imunomodulatorjem in/ali kortikosteroidom (6.460 nosečnosti), opazili zvečano tveganje (OR; 95 % IZ; vrednost p) za carski rez (1,50; 1,14 - 1,96; p = 0,0032), prezgodnji porod (1,48; 1,05 - 2,09; p = 0,024), majhnost glede na gestacijsko starost (2,79; 1,54 - 5,04; p = 0,0007) in nizko porodno težo (2,03; 1,41 - 2,94; p = 0,0002). Morebitni prispevek izpostavljenosti infliksimabu in/ali resnost obstoječe bolezni pri teh izidih ostajata nejasna.

Ker infliksimab zavira TNF $\alpha$ , lahko pri uporabi v času nosečnosti vpliva na normalni imunski odziv novorojenčka. Študija razvojne toksičnosti, opravljena na miših z uporabo analognih protiteles, ki selektivno zavirajo delovanje mišjega TNF $\alpha$ , ni pokazala nobenih znakov toksičnosti za mater, embriotoksičnosti ali teratogenosti zdravila (glejte poglavje 5.3).

Na voljo je malo kliničnih izkušenj. Infliksimab se med nosečnostjo lahko uporablja le, če je nujno potrebno.

Infliksimab prehaja skozi posteljico in so ga vse do 12 mesecev po rojstvu zaznali v serumu dojenčkov. Po *in utero* izpostavitvi infliksimabu imajo dojenčki lahko povečano tveganje za okužbe, vključno z resno razsejano okužbo, ki je lahko smrtna. Pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni infliksimabu, cepljenje z živimi cepivi (npr. s cepivom BCG) ni priporočljivo še 12 mesecev po rojstvu (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Če serumskih koncentracij infliksimaba pri dojenčku ni mogoče zaznati ali je bila uporaba infliksimaba omejena na prvo trimesečje nosečnosti, se lahko razmisli o uporabi živega cepiva prej, če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka. Poročali so tudi o primerih agranulocitoze (glejte poglavje 4.8).

## Dojenje

Maloštevilni podatki iz objavljene literature kažejo, da so infliksimab zaznali v nizkih koncentracijah v materinem mleku pri človeku, v koncentracijah do 5 % ravni v materinem serumu. Infliksimab so zaznali tudi v serumu dojenčka po izpostavljenosti infliksimabu preko materinega mleka. Čeprav se pričakuje, da bo sistemska izpostavljenost pri dojenem dojenčku majhna, saj se infliksimab v veliki meri razgradi v prebavnem traktu, uporaba živih cepiv pri dojenem dojenčku, ko mati prejema infliksimab, ni priporočljiva, razen če serumske koncentracije infliksimaba pri dojenčku niso zaznane. O uporabi infliksimaba med dojenjem se lahko razmisli.

## Plodnost

Ni zadostnih predkliničnih podatkov, da bi lahko sklepali o učinkih infliksimaba na plodnost in splošno sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Remsima ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri uporabi infliksimaba se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila zdravila

Najpogostejši neželeni učinek zdravila, o katerem so poročali v kliničnih preskušanjih z infliksimabom, je bila okužba zgornjih dihal, ki se je pojavila pri 25,3 % bolnikov, zdravljenih z infliksimabom, in pri 16,5 % bolnikov iz kontrolne skupine. Med najresnejše, z uporabo zaviralcev TNF povezane neželene učinke zdravila, o katerih so poročali pri uporabi infliksimaba, sodijo reaktivacija HBV, kongestivno srčno popuščanje (CHF – Congestive Heart Failure), resne okužbe (vključno s sepso, oportunističnimi okužbami in TB), serumska bolezen (zapoznele preobčutljivostne reakcije), hematološke reakcije, sistemski eritematozni lupus/lupusu podoben sindrom, demielinizirajoče bolezni, dogodki povezani z jetri ali žolčnikom, limfom, hepatosplenični limfom celic T (HSTCL), levkemija, karcinom Merkllovih celic, melanom, sarkoidoza/sarkoidozi podobne reakcije, črevesni ali perianalni absces (pri Crohnovi bolezni) ter resne z infuzijo povezane reakcije (glejte poglavje 4.4).

Varnostni profil zdravila Remsima v subkutani obliki pri bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom (ocenjen pri 168 bolnikih v skupini, ki je infliksimab prejela subkutano, in pri 175 bolnikih v skupini, ki je infliksimab prejela intravensko), z aktivno Chronovo boleznijo (ocenjen pri 59 bolnikih v skupini, ki je infliksimab prejela subkutano, in pri 38 bolnikih v skupini, ki je infliksimab prejela intravensko), ter pri bolnikih z aktivnim ulceroznim kolitisom (ocenjen pri 38 bolnikih v skupini, ki je infliksimab prejela subkutano, in pri 40 bolnikih v skupini, ki je infliksimab prejela intravensko) je bil podoben varnostnemu profilu zdravila v intravenski obliki.

### Seznam neželenih učinkov

V Preglednici 1 so podani neželeni učinki, ki so bili zbrani v kliničnih študijah, in tisti, ki so jih prijavljali v okviru izkušenj v obdobju trženja, od tega jih je bilo nekaj s smrtnim izidom. V okviru razvrstitve po organskih sistemih so neželeni učinki razvrščeni po naslednjih kategorijah pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

### **Preglednica 1**

#### **Neželeni učinki v kliničnih študijah in iz obdobja trženja intravenskega infliksimaba**

<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
zelo pogosti:	virusna okužba (npr. gripa, okužba s herpes virusom)
pogosti:	bakterijske okužbe (npr. sepsa, celulitis, absces)
občasni:	tuberkuloza, glivične okužbe (npr. kandidiaza, onihomikoza)
redki:	meningitis, oportunistične okužbe (npr. invazivne glivične okužbe [pnevmocistoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcidioidomikoza, kriptokokoza, blastomikoza], bakterijske okužbe [okužbe z atipičnimi mikobakterijami, listerioza, salmoneloza] in virusne okužbe [s citomegalovirusom]), okužbe s paraziti, reaktivacija hepatitisa B
neznana pogostnost:	okužba po cepljenju (po <i>in utero</i> izpostavitvi infliksimabu)*
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>	
redki:	limfom, ne-Hodgkinov limfom, Hodgkinova bolezen, levkemija, melanom, rak materničnega vratu
neznana pogostnost:	hepatosplenični limfom celic T (primarno pri mladostnikih in mlajših odraslih moških s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom), karcinom Merkllovih celic, Kaposijev sarkom
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
pogosti:	nevtropenija, levkopenija, anemija, limfadenopatija
občasni:	trombocitopenija, limfopenija, limfocitoza

redki:	agranulocitoza (vključno pri dojenčkih, ki so bili <i>in utero</i> izpostavljeni infliksimabu), trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, hemolitična anemija, idiopatska trombocitopenična purpura
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
pogosti:	alergijski simptomi v dihalih
občasni:	anafilaški reakcija, lupusu podoben sindrom, serumska bolezen ali reakcija, podobna serumski bolezni
redki:	anafilaški šok, vaskulitis, sarkoidni podobna reakcija
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
občasni:	dislipidemija
<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti:	depresija, nespečnost
občasni:	amnezija, vznemirjenost, zmedenost, zaspanost, živčnost
redki:	apatija
<i>Bolezni živčevja</i>	
zelo pogosti:	glavobol
pogosti:	vrtočlavica, omotica, hipestezija, parestezije
občasni:	epileptični napadi, nevropatija
redki:	transverzni mielitis, demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja (bolezen, podobna multipli sklerozi, in optični nevritis), periferne demielinizirajoče bolezni (na primer Guillain-Barréjev sindrom, kronična vnetna demielinizirajoča polinevropatija in multifokalna motorična nevropatija)
neznana pogostnost:	cerebrovaskularni insulti v tesni časovni povezanosti z infuzijo
<i>Očesne bolezni</i>	
pogosti:	konjunktivitis
občasni:	keratitis, periorbitalni edem, hordeolum
redki:	endofalmitis
neznana pogostnost:	prehodna izguba vida, ki nastopi med infundiranjem ali v roku 2 ur po infundiranju
<i>Srčne bolezni</i>	
pogosti:	tahikardija, palpitacije
občasni:	srčno popuščenje (novo nastalo ali poslabšanje), aritmija, sinkopa, bradikardija
redki:	cianoza, perikardni izliv
neznana pogostnost:	ishemija miokarda ali miokardni infarkt
<i>Žilne bolezni</i>	
pogosti:	hipotenzija, hipertenzija, ekhimoza, navali vročine, zardevanje
občasni:	periferna ishemija, tromboflebitis, hematoma
redki:	odpoved krvnega obtoka, petehija, vazospazem
<i>Bolezni dihal, prsne koše in mediastinalnega prostora</i>	
zelo pogosti:	okužba zgornjih dihal, sinusitis
pogosti:	okužbe spodnjih dihal (npr. bronhitis, pljučnica), dispneja, epistaksa
občasni:	pljučni edem, bronhospazem, plevritis, plevralni izliv
redki:	intersticijska pljučna bolezen (vključno s hitro napredujočo boleznijo, pljučno fibrozo in pnevmonitisom)
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti:	trebušne bolečine, slabost
pogosti:	krvavitev iz prebavil, driska, dispepsija, gastroezofagealni refluks, zaprtje
občasni:	perforacija črevesja, stenoza črevesja, divertikulitis, pankreatitis, heilitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
pogosti:	nenormalno delovanje jeter, zvišane vrednosti transaminaz

občasni:	hepatitis, hepatocelularna okvara, holecistitis
redki:	avtoimuni hepatitis, zlatenica
neznana pogostnost:	jetrna odpoved
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
pogosti:	novo nastala in poslabšana psoriaza, vključno s pustulozno psoriazo (predvsem na dlaneh in podplatih), urtikarija, izpuščaj, pruritus, hiperhidroza, suha koža, glivični dermatitis, ekcem, alopecija
občasni:	bulozni izpuščaj, seboreja, rozacea, kožni papilom, hiperkeratoza, nenormalne kožne pigmentacije
redki:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem, furunkuloza, linearna IgA bulozna dermatitoza (LABD), akutna generalizirana eksantematозна pustuloza (AGEP - <i>acute generalised exanthematous pustulosis</i> ), lihenoidne reakcije
neznana pogostnost:	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
pogosti:	artralgijska, mialgijska, bolečine v hrbtu
<i>Bolezni sečil</i>	
pogosti:	okužba sečil
občasni:	pielonefritis
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
občasni:	vaginitis
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
zelo pogosti:	reakcije povezane z infuzijo, bolečine
pogosti:	bolečine v prsih, utrujenost, zvišana telesna temperatura, reakcije na mestu injiciranja, mrzlica, edem
občasni:	slabše celjenje ran
redki:	granulomatozne lezije
<i>Preiskave</i>	
občasni:	pozitiven izvid na avtoprotitelesa
redki:	nenormalna vrednost faktorja komplementa

\* vključno z bovino tuberkulozo (razsejano okužbo BCG), glejte poglavje 4.4

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### Sistemska z injiciranjem povezana reakcija in lokalna reakcija na mestu injiciranja pri odraslih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Remsima v subkutani obliki

Varnostni profil zdravila Remsima v subkutani obliki skupaj z metotreksatom so ocenjevali v študiji faze I/III pri vzporednih skupinah pri bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom. Varnostna populacija je sestavljala 168 bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Remsima v subkutani obliki, in 175 bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Remsima v intravenski obliki. Za več podrobnosti o študiji glejte poglavje 5.1.

V skupini, ki je prejela zdravilo Remsima v intravenski obliki (od 6. tedna naprej) in ki je prešla na zdravilo Remsima v subkutani obliki (od 30. tedna naprej), je bila stopnja pojavnosti sistemskih z injiciranjem povezanih reakcij (npr. izpuščaj, pruritus, rdečica in edem) 1,2 bolnika na 100 bolnikov-let in 2,1 bolnika na 100 bolnikov-let. Vse sistemske z injiciranjem povezane reakcije so bile blage do zmerne.

V skupini, ki je prejela zdravilo Remsima v subkutani obliki (od 6. tedna naprej), je bila stopnja pojavnosti lokalnih reakcij na mestu injiciranja (npr. eritem na mestu injiciranja, bolečina, pruritus in oteklina) 17,6 bolnika na 100 bolnikov-let in 21,4 bolnika na 100 bolnikov-let v skupini, ki je prešla na zdravilo Remsima v subkutani obliki (od 30. tedna naprej). Večina teh reakcij je bilo blagih do zmernih in so spontano izzvenele v enem dnevu brez kakršnega koli zdravljenja.



V študiji faze I, ki je bila izvedena pri bolnikih z aktivno Crohново boleznijo in aktivnim ulceroznim kolitisom, je populacija za varnost vključevala 97 bolnikov v skupini, ki je zdravilo Remsima prejela subkutano (59 bolnikov z aktivno Crohново boleznijo in 38 bolnikov z aktivnim ulceroznim kolitisom) ter 78 bolnikov v skupini, ki je zdravilo Remsima prejela intravensko (38 bolnikov z aktivno Crohново boleznijo in 40 bolnikov z aktivnim ulceroznim kolitisom) iz 1. dela in 2. dela študije. Za podrobnosti študije glejte poglavje 5.1.

Stopnja pojavnosti sistemskih reakcij na injiciranje (npr. navzea in omotica) je bila 2,3 bolnika na 100 bolnikov-let v skupini, ki je zdravilo Remsima prejela subkutano (od 6. tedna), medtem ko v skupini, ki je zdravilo Remsima prejela intravensko, in je prešla na subkutano prejetje zdravila Remsima (od 30. tedna), niso poročali o sistemskih reakcijah na injiciranje.

Stopnja pojavnosti lokaliziranih reakcij na mestu injiciranja (npr. eritem, bolečina, pruritus, modrica na mestu injiciranja) je bila 23,3 bolnika na 100 bolnikov-let v skupini, ki je zdravilo Remsima prejela subkutano (od 6. tedna) in 7,5 bolnikov na 100 bolnikov-let v skupini, ki je zdravilo Remsima prejela intravensko, in je prešla na subkutano prejetje zdravila Remsima (od 30. tedna). Vse reakcije so bile blage do zmerne; večina jih je v nekaj dneh izzvenela spontano, brez zdravljenja.

V okviru izkušenj v obdobju trženja je bila uporaba intravenskega infliksimaba povezana s primeri anafilaktoidnih reakcij, vključno z edemom grla ali žrela in hudega bronhospazma, ter epileptičnimi napadi (glejte poglavje 4.4). Poročali so o primerih prehodne izgube vida, ki je nastopila med infundiranjem ali v roku 2 ur po prejemu infuzije infliksimaba. Poročali so o dogodkih (nekaterih s smrtnim izidom) ishemije miokarda/miokardnega infarkta in aritmije, nekateri primeri so bili v tesni časovni povezavi z infuzijo infliksimaba; prav tako so v tesni časovni povezanosti z infundiranjem infliksimaba poročali o cerebrovaskularnih insultih.

### Pozna preobčutljivost

V kliničnih študijah so bile pozne preobčutljivostne reakcije občasne in so se pojavile po premoru brez prejetja infliksimaba, krajšem od enega leta. Pri študijah psoriaze z intravenskim infliksimabom so se reakcije pozne preobčutljivosti pojavile v zgodnjih fazah terapije. Med znaki in simptomi so bili mialgija in/ali artralgija z zvišano telesno temperaturo in/ali izpuščajem, pri nekaterih bolnikih pa so se pojavili srbenje, edem obraza, dlani ali ustnic, disfagija, urtikarija, vnetje žrela in glavobol.

Podatki o incidenci poznih preobčutljivostnih reakcij po premoru brez infliksimaba, daljšem od enega leta, so nezadostni, vendar maloštevilni podatki iz kliničnih preskušanj kažejo povečano tveganje za pozno preobčutljivost pri povečevanju premora brez infliksimaba (glejte poglavje 4.4).

V enoletni študiji z večkratnimi infuzijami infliksimaba i.v. pri bolnikih s Crohново boleznijo (študija ACCENT I), je bila incidenca reakcij, podobnih serumski bolezni, 2,4 %.

### Imunogenost

#### *Intravenska oblika*

Pri bolnikih, pri katerih so se pojavila protitelesa proti infliksimabu, je verjetnost za pojav z infuzijo povezanih reakcij večja (približno 2 do 3-krat). Zdi se, da sočasna uporaba zdravil za zaviranje imunske odzivnosti zmanjša pogostnost z infuzijo povezanih reakcij.

V kliničnih študijah z uporabo enega ali večjih odmerkov infliksimaba od 1 do 20 mg/kg so protitelesa proti infliksimabu našli pri 14 % bolnikov zdravljenih s katerim od zdravil za zaviranje imunske odzivnosti ter pri 24 % bolnikov, ki niso prejeli tovrstnih zdravil. Protitelesa proti infliksimabu so se pojavila pri 8 % bolnikov z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli infliksimab po priporočeni shemi večkratnega odmerjanja skupaj z metotreksatom. Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, ki so prejeli odmerek 5 mg/kg z ali brez metotreksata, so našli protitelesa pri skupaj 15 % bolnikov (protitelesa so se pojavila pri 4 % bolnikov, ki so prejeli metotreksat in pri 26 % bolnikov, ki niso prejeli metotreksata na začetku študije). Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so prejeli vzdrževalno terapijo, so se protitelesa proti infliksimabu pojavila pri skupno 3,3 % bolnikov, ki so prejeli imunosupresive, in pri 13,3 % tistih, ki niso prejeli imunosupresivov. Pojavnost protiteles je bila 2 do 3-krat večja pri bolnikih, ki so bili zdravljeni občasno. Zaradi pomanjkljivosti uporabljene metode pa negativen izvid ni izključil možnosti za prisotnost protiteles proti infliksimabu. Pri nekaterih bolnikih, pri katerih so ugotavljali visok titer protiteles proti infliksimabu, so opazili znake zmanjšane učinkovitosti zdravila. Pri bolnikih, ki so jim psoriazo vzdrževalno zdravili z infliksimabom brez spremljajočega imunomodulatorja, so se pri približno 28 % razvila protitelesa proti infliksimabu (glejte poglavje 4.4: "Sistemska z injiciranjem povezana reakcija/lokalizirana reakcija na mestu injiciranja/preobčutljivost").

Ker so analize imunogenosti specifične za test, je lahko primerjava pojavnosti protiteles na infliksimab, o katerih poročajo v tem poglavju, s pojavnostjo protiteles v drugih študijah, zavajajoča.

#### *Subkutana oblika*

Pojavnost protiteles proti infliksimabu po subkutanem dajanju infliksimaba bolnikom z revmatoidnim artritisom na vzdrževalnem zdravljenju ni bila višja kot po intravenskem dajanju infliksimaba in protitelesa proti infliksimabu niso imela nobenega pomembnega vpliva na učinkovitost (kot je bilo ugotovljeno z oceno aktivnosti bolezni v 28 sklepih [DAS28] in merilom ACR 20 Ameriškega revmatološkega združenja [ACR20]) in varnostni profil.

Incidenca protiteles proti infliksimabu pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom na vzdrževalnem zdravljenju ni bila večja pri bolnikih, ki so infliksimab prejeli subkutano, v primerjavi s tistimi, ki so infliksimab prejeli intravensko, protitelesa proti infliksimabu pa niso značilno vplivala na učinkovitost (kot je bilo določeno s kliničnim odzivom in klinično remisijo ocene po CDAI za bolnike s Crohnovo boleznijo ali delne ocene Mayo za bolnike z ulceroznim kolitisom) in profil varnosti.

#### Okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli infliksimab, so opazili tuberkulozo, bakterijske okužbe, vključno s sepsom in pljučnico, invazivne glivične, virusne in druge oportunistične okužbe. Nekatere od teh okužb so imele tudi smrtni izid. Najpogosteje prijavljene oportunistične okužbe s stopnjo smrtnosti > 5 % so bile pnevmocistoza, kandidiaza, listerioza in aspergiloza (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah je bilo 36 % bolnikov, zdravljenih z infliksimabom, zdravljenih tudi zaradi okužbe, v primerjavi s 25 % tistih, ki so prejeli placebo.

V študijah revmatoidnega artritisa so se resne okužbe vključno s pljučnico pojavile pogosteje pri bolnikih zdravljenih z infliksimabom skupaj z metotreksatom, če jih primerjamo s tistimi, zdravljenimi samo z metotreksatom, posebno pri odmerkih 6 mg/kg ali višjih (glejte poglavje 4.4).

V spontanih poročilih iz obdobja trženja so okužbe navedene kot najpogostejši resen neželeni učinek. V nekaterih primerih je prišlo celo do smrtnega izida. Skoraj 50 % poročanih primerov smrtnega izida je bilo povezanih z okužbo. Poročali so tudi o primerih tuberkuloze, včasih celo s smrtnim izidom, vključno z miliarno tuberkulozo in tuberkulozo izven pljuč (glejte poglavje 4.4).

## Maligne in limfoproliferativne bolezni

V kliničnih študijah z infliksimabom, v katerih je bilo zdravljenih 5.780 bolnikov, to pomeni skupaj 5.494 bolnikov let, so odkrili 5 primerov limfoma in 26 nelimfomskih rakavih bolezni, pri 1.600 s placebom zdravljenih bolnikih, to pomeni skupaj 941 bolnikovih-let, pa nič limfomov in 1 nelimfomsko rakavo bolezen.

Pri spremljanju dolgoročne varnosti infliksimaba do 5 let po kliničnih študijah, to pomeni pri skupaj 6.234 bolnikov-let (3.210 bolnikov), pa so poročali o 5 primerih limfomskih in 38 primerih nelimfomskih rakavih bolezni.

Tudi v obdobju trženja so poročali o primerih malignih bolezni, vključno z limfomom (glejte poglavje 4.4).

V poskusnem kliničnem preskušanju pri bolnikih z zmerno do hudo KOPB, ki so bili bodisi aktivni kadilci ali bivši kadilci, je bilo 157 odraslih bolnikov zdravljenih z zdravilom infliksimab v odmerkih, podobnih tistim, ki se uporabljajo pri revmatoidnem artritisu in pri Crohnovi bolezni. Devet od teh bolnikov je dobilo malignom, med njimi eden celo limfom. Mediana dolžine spremljanja bolnikov je bila 0,8 let (incidenca 5,7 % [95 % IZ 2,65 %-10,6 %]). Pri 77 bolnikih iz kontrolne skupine so poročali o enem malignomu (mediana dolžine spremljanja bolnikov je bila 0,8 let, incidenca pa 1,3 % [95 % IZ 0,03 %-7,0 %]). Večina malignomov se je pojavila na pljučih ali na glavi in vratu.

V populacijski retrospektivni kohortni študiji so ugotovili povečano pojavnost raka materničnega vratu pri ženskah z revmatoidnim artritisom in zdravljenih z infliksimabom, v primerjavi z bolnicami, ki še niso prejemale bioloških zdravil, ali s splošno populacijo, vključno s starejšimi od 60 let (glejte poglavje 4.4).

Dodatno so v obdobju trženja poročali o primerih hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, ki so se zdravili z infliksimabom. Velika večina teh primerov se je pojavila pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom, večina od teh pri mladostnikih ali mlajših odraslih moških (glejte poglavje 4.4).

## Srčno popuščanje

V študiji faze II, katere cilj je bil ovrednotiti infliksimab pri CHF, so pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, ugotavljali večjo incidenco smrtnosti zaradi poslabšanja srčnega popuščanja, še posebej pri tistih, ki so prejeli večji odmerek 10 mg/kg (dvakrat več od največjega odobrenega odmerka). V tej študiji je bilo 150 bolnikov s srčnim popuščanjem stopnje III do IV po NYHA (iztisni delež levega ventrikla  $\leq 35$  %) zdravljenih s tremi infuzijami: infliksimab v odmerkih 5 mg/kg, 10 mg/kg ali s placebom več kot 6 tednov. Po 38 tednih je umrlo 9 od 101 bolnikov, zdravljenih z infliksimabom (2 z odmerkom 5 mg/kg in 7 z odmerkom 10 mg/kg), v primerjavi z eno smrtjo pri 49 bolnikih, ki so prejeli placebo.

Iz obdobja trženja obstajajo poročila o poslabševanju srčnega popuščanja pri bolnikih, ki so jemali infliksimab, z ali brez poznanih dejavnikov, ki bi lahko poslabšali stanje. Obstajajo tudi poročila iz obdobja trženja o novonastalem srčnem popuščanju, vključno s srčnim popuščanjem pri bolnikih brez znane predhodne srčnožilne bolezni. Nekateri od teh bolnikov so bili tudi mlajši od 50 let.

## Pojavi na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V kliničnih preskušanjih so opazili blago do zmerno zvišanje vrednosti ALT in AST pri bolnikih, ki so prejeli infliksimab, brez napredovanja motnje do hude jetrne poškodbe. Opazili so zvišanje vrednosti ALT na  $\geq 5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (glejte Preglednico 2). Zvišanje aminotransferaz (ALT pogosteje kot AST) so opazili pri večjem deležu bolnikov, ki so prejeli infliksimab, kot v kontrolni skupini, in sicer tako med dajanjem infliksimaba v monoterapiji kot pri njegovi uporabi v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi sredstvi. Večinoma so bili nenormalni izvidi aminotransferaz prehodni, pri majhnem številu bolnikov pa je prišlo do dlje časa trajajočega zvišanja. Na splošno bolniki, pri katerih se je pojavilo zvišanje ALT in AST, niso imeli simptomov in nenormalni izvidi so se zmanjšali ali normalizirali bodisi z nadaljevanjem ali z ukinitvijo zdravljenja z infliksimabom, ali ob prilagoditvi drugih sočasnih terapij. V okviru izkušenj v obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejeli infliksimab, poročali o primerih zlatenice in hepatitisa, pri nekaterih tudi z znaki avtoimunskega hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

**Preglednica 2**  
**Delež bolnikov s povišano vrednostjo ALT v kliničnih preskušanjih z intravenskim infliksimabom**

Indikacija	Število bolnikov <sup>3</sup>		Mediana dolžina spremljanja bolnikov (tedni) <sup>4</sup>		$\geq 3$ kratnik ZMN		$\geq 5$ kratnik ZMN	
	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab
Revmatoidni artritis <sup>1</sup>	375	1.087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Crohnova bolezen <sup>2</sup>	324	1.034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Ulcerozni kolitis	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Ankilozirajoči spondilitis	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Psoriatični artritis	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Psoriza s plaki	281	1.175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

- 1 Bolniki iz placebo skupine so prejeli metotreksat, medtem ko so bolniki iz skupine infliksimab prejeli tako infliksimab kot metotreksat.
- 2 V dveh preskušanjih tretje faze pri Crohnovi bolezni, ACCENT I in ACCENT II, so bolniki iz placebo skupine na začetku obeh študij prejeli začetni odmerek infliksimaba 5 mg/kg, v fazi vzdrževalnega zdravljenja pa so prejeli placebo. Bolniki, ki so jih naključno razporedili v skupino za vzdrževalno zdravljenje s placebom in so potem prešli v skupino za zdravljenje z infliksimabom, so bili pri analizi ALT vključeni v infliksimabovo skupino. V preskušanju IIIb faze SONIC pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, so bolniki iz placebo skupine, poleg placebo infuzij infliksimaba, prejeli kot kontrolno učinkovino AZA v odmerku 2,5 mg/kg na dan.
- 3 Število bolnikov, pri katerih so ovrednotili vrednost ALT.
- 4 Mediana dolžine spremljanja bolnikov je bila določena samo z upoštevanjem zdravljenih bolnikov.

## Protitelesa proti celičnemu jedru (ANA-anticelular antibodies)/protitelesa proti dvoverižni DNA (dsDNA)

Približno polovica bolnikov, zdravljenih z infliksimabom v kliničnih študijah, ki so imeli na začetku negativen izvid na ANA, je imelo med študijo pozitiven izvid na ANA, v primerjavi s približno eno petino bolnikov, ki so prejeli placebo. Protitelesa anti-dsDNA so na novo ugotovili pri približno 17 % bolnikov, zdravljenih z infliksimabom, v primerjavi z 0 % bolnikov, ki so prejeli

placebo. Ob zadnji oceni je bilo 57 % bolnikov, zdravljenih z infliksimabom, še vedno pozitivnih na anti-dsDNA. Občasno poročajo o pojavu lupusa in lupusu podobnih sindromov (glejte poglavje 4.4).

#### Druge posebne skupine bolnikov

##### Starejši

V kliničnih študijah revmatoidnega artritisa je bila pri bolnikih, ki so se zdravili z infliksimabom in metotreksatom ter so bili stari 65 let ali več, incidenca resnih okužb večja (11,3 %) kot pri tistih, ki so bili mlajši od 65 let (4,6 %). Pri bolnikih, zdravljenih samo z metotreksatom in starih 65 let ali več, je bila incidenca resnih okužb 5,2 % v primerjavi z 2,7 % pri mlajših od 65 let (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Uporabljeni so bili enkratni intravenski odmerki infliksimaba do 20 mg/kg, ki niso povzročili toksičnih učinkov, in večkratni odmerki zdravila Remsima v subkutani obliki do 240 mg, ki prav tako niso povzročili toksičnih učinkov. Za preveliko odmerjanje zdravila Remsima ni specifičnega zdravljenja. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in poseči po ustreznih podpornih ukrepih.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorjne- nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF<sub>α</sub>), oznaka ATC: L04AB02.

Zdravilo Remsima je biološko podobno zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

#### Mehanizem delovanja

Infliksimab je himerno humano-glodalsko monoklonsko protitelo, ki se z veliko afiniteto veže tako na topne kot na transmembranske oblike TNF<sub>α</sub>, ne pa tudi na limfotoksin α (TNF<sub>β</sub>).

#### Farmakodinamični učinki

Številni različni biološki testi *in vitro* so pokazali, da infliksimab zavira delovanje TNF<sub>α</sub>. Infliksimab je preprečil razvoj poliartritisa pri transgenskih miših, pri katerih ta bolezen nastopi kot posledica konstitucijske ekspresije humanega TNF<sub>α</sub>. Če so ga dali kmalu po nastopu bolezni, je celo omogočil celjenje erozij sklepov. *In vivo* infliksimab hitro tvori stabilne komplekse s humanim TNF<sub>α</sub>, ta proces pa poteka vzporedno z izgubo biološke aktivnosti TNF<sub>α</sub>.

V sklepih bolnikov z revmatoidnim artritismom so ugotavljali povečano koncentracijo TNF<sub>α</sub> in ta je bila v korelaciji s povečano aktivnostjo bolezni. Pri revmatoidnem artritismu je zdravljenje z infliksimabom zmanjšalo infiltracijo vnetnih celic v vnete dele sklepov, pa tudi ekspresijo molekul, ki sodelujejo pri celični adheziji, kemotaksi in razgradnji tkiva. Po zdravljenju z infliksimabom se je pri bolnikih zmanjšala serumska koncentracija interleukina 6 (IL-6) in C-reaktivnega proteina (CRP) in zvišal nivo hemoglobina pri bolnikih z revmatoidnim artritismom, ki imajo ta nivo sicer znižan, v primerjavi z

izhodiščno vrednostjo. Ne število limfocitov v periferni krvi ne njihov proliferacijski odziv na mitogeno stimulacijo *in vitro* se pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, nista bistveno zmanjšala v primerjavi s celicami nezdravljenih bolnikov. Pri bolnikih s psoriaro je zdravljenje z infliksimabom povzročilo zmanjšanje vnetja v epidermisu in normalizacijo diferenciacije keratinocitov v psoriatičnih žariščih. Pri psoriatičnem artritisu je kratkotrajno zdravljenje z infliksimabom zmanjšalo število celic T in krvnih žil v sinovialni ovojnici in v psoriatično spremenjeni koži.

Histološka preiskava biopsijskih vzorcev kolona, odvzetih pred uporabo infliksimaba in 4 tedne po njej, je pokazala znatno zmanjšanje merljivega TNF $\alpha$ . Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo je bilo zdravljenje z infliksimabom tudi povezano z znatnim zmanjšanjem običajno zvišane serumske koncentracije vnetnega pokazatelja CRP. Na celotno število levkocitov v periferni krvi je zdravilo pri bolnikih, ki so se zdravili z infliksimabom, vplivalo le minimalno, četudi so ugotavljali pomik števila limfocitov, monocitov in nevtrofilcev v smeri proti normalnim vrednostim. Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, niso opažali zmanjšanja proliferacijske odzivnosti mononuklearnih celic iz periferne krvi na različne dražljaje v primerjavi z nezdravljenimi bolniki. Prav tako niso opazili bistvenih sprememb v tvorbi citokinov v stimuliranih mononuklearnih celicah iz periferne krvi po zdravljenju z infliksimabom. Analiza mononuklearnih celic iz lamine proprie, dobljenih z biopsijo črevesne sluznice, je pokazala, da zdravljenje z infliksimabom povzroči zmanjšanje števila celic, ki lahko tvorijo TNF $\alpha$  in interferon  $\gamma$ . Dodatne histološke študije so pokazale, da zdravljenje z infliksimabom zmanjša potovanje vnetnih celic v prizadete predele črevesja in prisotnost pokazateljev vnetja na teh mestih. Pri bolnikih, ki so se zdravili z infliksimabom, so v endoskopskih študijah opazili znake celjenja črevesne sluznice.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Revmatoidni artritis pri odraslih bolnikih

###### *Intravenska oblika*

Učinkovitost infliksimaba v intravenski obliki so ocenjevali v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih osrednjih preskušanjih: ATTRACT in ASPIRE. V obeh študijah je bilo dovoljeno sočasno jemanje stalnih odmerkov folne kisline, peroralnih kortikosteroidov ( $\leq 10$  mg/dan) in/ali nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID).

Primarni cilji študije so bili zmanjšanje znakov in simptomov bolezni, kar so ocenjevali po merilih ACR (ACR 20 za ATTRACT, mejna vrednost ACR-N za ASPIRE), preprečevanje strukturne okvare sklepov in izboljšanje njihove funkcije. Zmanjšanje znakov in simptomov so opredelili kot najmanj 20 % izboljšanje (ACR 20) števila bolečih in oteklih sklepov ter 3 od naslednjih 5 meril: (1) zdravnikove splošne ocene, (2) bolnikove splošne ocene, (3) merila funkcionalne prizadetosti/neprizadetosti, (4) vizualne analogne lestvice bolečine in (5) hitrosti sedimentacije eritrocitov ali C-reaktivnega proteina. ACR-N temelji na istih merilih kot ACR 20, kar se izračuna z upoštevanjem najmanjšega odstotnega izboljšanja števila oteklih sklepov, števila bolečih sklepov in mediane vrednosti preostalih 5 komponent odziva ACR. Strukturne okvare sklepov (erozije in zožitev sklepne špranje) tako na rokah kot na stopalih so merili na podlagi spremembe skupnega rezultata po metodi van der Heijde, modificirani po Sharpu (0 - 440) glede na začetne vrednosti. Vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja (HAQ-Health Assessment Questionnaire, lestvica 0 - 3) so uporabljali za merjenje povprečne spremembe vrednosti za funkcijo sklepov s časom, v primerjavi z začetnimi vrednostmi.

V študiji ATTRACT so ocenjevali odziv v 30., 54. in 102. tednu v s placebom kontrolirani študiji, opravljeni pri 428 bolnikih, ki so imeli aktiven revmatoidni artritis kljub zdravljenju z metotreksatom. Približno 50 % teh bolnikov je bilo v funkcijskem razredu III. Bolniki so prejeli bodisi placebo, infliksimab v odmerku 3 mg/kg ali infliksimab v odmerku 10 mg/kg v tednih 0, 2 in 6, potem pa na vsake 4 tedne do 8 tednov. Vsi bolniki so prejeli stalne odmerke metotreksata (mediani odmerek 15 mg/teden) že 6 mesecev pred vključitvijo v študijo in ves čas študije.

Rezultati za 54. teden (za ACR 20, skupni rezultat po metodi van der Heijde, modificirani po Sharpu in HAQ) so prikazani v Preglednici 3. Izrazitejši klinični odziv (ACR 50 in ACR 70) so v 30. in 54. tednu opažali v vseh skupinah, ki so prejemale infliksimab, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli le metotreksat.

V 54. tednu so v vseh skupinah, ki so prejemale infliksimab, ugotavljali zmanjšanje hitrosti napredovanja strukturne okvare sklepov (erozije in zožitev sklepne špranje) (Preglednica 3).

Učinki, ki so jih opažali v 54. tednu zdravljenja, so bili še vedno prisotni tudi v 102. tednu. Ker pa je več bolnikov prenehalo z zdravljenjem, ni mogoča natančna ocena razlike med učinkovanjem infliksimaba in samega metotreksata.

**Preglednica 3**  
**Učinki na ACR 20, strukturno okvaro sklepov in funkcijo sklepov v 54. tednu, študija ATTRACT**

	kontrolna skupina <sup>a</sup>	infliksimab <sup>b</sup>				skupaj za infliksimab <sup>b</sup>
		3 mg/kg na 8 tednov	3 mg/kg na 4 tedne	10 mg/kg na 8 tednov	10 mg/kg na 4 tedne	
bolniki z odzivom ACR 20/ pregledani bolniki (%)	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
skupni rezultat <sup>d</sup> (po metodi van der Heijde, modificirani po Sharpu)						
sprememba glede na začetno vrednost (srednja vr. ± SD <sup>c</sup> )	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
mediana <sup>c</sup> (interkvartilni razmik)	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)
bolniki brez poslabšanja/ pregledani bolniki (%) <sup>c</sup>	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
spreminjanje HAQ glede na začetno vrednost s časom <sup>e</sup> (pregledani bolniki)						
srednja vr. ± SD <sup>c</sup>	87	86	85	87	81	339
	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 Kontrolna skupina: Vsi bolniki so imeli aktivni revmatoidni artritis kljub zdravljenju s stalnimi odmerki metotreksata že 6 mesecev pred vključitvijo v študijo; te odmerke so prejeli še naprej ves čas študije. Sočasna uporaba stalnih odmerkov peroralnih kortikosteroidov (≤ 10 mg/dan) in/ali NSAID je bila dovoljena, bolniki pa so prejeli tudi dodatke folata.

b Vsi odmerki infliksimaba so bili v kombinaciji z metotreksatom in folatom, nekaj tudi s kortikosteroidi in/ali NSAID.

c  $p < 0,001$  za vsako od skupin, ki so prejemale infliksimab, v primerjavi s kontrolno skupino

d večje vrednosti pomenijo večjo okvaro sklepov

e vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja (HAQ): višje vrednosti pomenijo manjšo okvaro funkcije

V študiji ASPIRE so ovrednotili odzive v 54. tednu pri 1.004 bolnikih z zgodnjim (trajanje bolezni ≤ 3 let, mediana vrednost 0,6 let) aktivnim revmatoidnim artritisom (mediana števila oteklih sklepov je bila 19 in mediana števila bolečih sklepov 31), ki še niso prejeli metotreksata. Vsi bolniki so prejeli metotreksat (optimirano 20 mg/teden do 8. tedna) in bodisi placebo ali 3 mg/kg ali 6 mg/kg

infliksimaba v tednih 0, 2 in 6 in potem na vsakih 8 tednov. Rezultati za 54. teden so prikazani v Preglednici 4.

Po 54 tednih zdravljenja so oba odmerka infliksimaba in metotreksat povzročili statistično značilno večje izboljšanje znakov in simptomov v primerjavi s samim metotreksatom, kar so merili z odstotkom bolnikov, ki so dosegli odzive ACR 20, 50 in 70.

V študiji ASPIRE je imelo več kot 90 % bolnikov najmanj dve uporabni rentgenski sliki. V skupinah, ki sta prejemale infliksimab in metotreksat, so opažali zmanjšanje hitrosti napredovanja strukturne poškodbe v 30. in 54. tednu v primerjavi s samim metotreksatom.

**Preglednica 4**

**Učinki na ACRn, strukturno poškodbo sklepov in funkcijo sklepov v 54. tednu, ASPIRE**

	placebo + MTX	infliksimab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	kombinirano
Randomizirani preiskovanci	282	359	363	722
Odstotek izboljšanja ACR				
Srednja vrednost ± SD <sup>a</sup>	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Sprememba z začetne vrednosti za skupni rezultat po metodi van der Heijde, modificirani po Sharpu <sup>b</sup>				
Srednja vrednost ± SD <sup>a</sup>	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediana	0,43	0,00	0,00	0,00
Izboljšanje z začetne vrednosti za HAQ -časovno povprečje od 30. do 54. tedna <sup>c</sup>				
Srednja vrednost ± SD <sup>d</sup>	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a p < 0,001 za vsako terapevtsko skupino, ki je prejemale infliksimab, v primerjavi s kontrolno skupino

b večje vrednosti pomenijo večjo okvaro sklepov

c HAQ = vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja; večje vrednosti pomenijo manjšo okvaro sklepov

d p = 0,030 in < 0,001 za terapevtski skupini, ki sta prejemale 3 mg/kg in 6 mg/kg v primerjavi s placebom + MTX

Podatki, ki govorijo v prid titraciji odmerka pri revmatoidnem artritisu, so bili zbrani v študijah ATTRACT, ASPIRE in START. Študija START je bila randomizirana, multicentrična, dvojno slepa študija varnosti zdravila pri vzporednih skupinah in je imela tri krake. V enem kraku študije (skupina 2, n=329) so bolnikom z nezadostnim odzivom na zdravilo omogočili titracijo t.j. povečevanje odmerka v korakih po 1,5 mg/kg, od 3 do največ 9 mg/kg. Pri večini (67 %) teh bolnikov ni bila potrebna nikakršna titracija odmerka, med tistimi, pri katerih pa je bila titracija odmerka potrebna, jih je kar 80 % doseglo klinični odziv in večina njih (64 %) je potrebovala le eno prilagoditev odmerka za 1,5 mg/kg.

*Subkutana oblika*

Učinkovitost subkutanega infliksimaba pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so ocenjevali v randomizirani klinični študiji faze I/III pri vzporednih skupinah, ki je bila sestavljena iz dveh delov: 1. del je bil namenjen ugotavljanju optimalnega odmerka subkutanega infliksimaba, 2. del pa dokazovanju enakovrednosti z vidika učinkovitosti subkutanega infliksimaba v primerjavi z intravenskim infliksimabom v dvojno slepi zasnovi.

V 2. delu študije je bilo 167 od 357 bolnikov, ki so bili v študijo vključeni, da bi prejeli 2 odmerka zdravila Remsima 3 mg/kg intravensko na 0. in 2. teden, randomiziranih v skupino, ki je zdravilo Remsima 120 mg prejela subkutano na 6. teden in nato vsaka dva tedna do 54. tedna, 176 bolnikov pa je bilo randomiziranih v skupino, ki je prejela zdravilo Remsima 3 mg/kg intravensko na 6., 14. in 22. teden, nato pa je na 30. teden prešla na zdravilo Remsima 120 mg subkutano enkrat na dva tedna vse do 54. tedna. Sočasno so prejemale metotreksat.



Primarni končni opazovani dogodek je bila razlika DAS28 (CRP) od izhodiščne vrednosti do 22. tedna. Ocenjena razlika je bila 0,27 z ujemajočo nižjo stopnjo na dvostranskem 95 % intervalu zaupanja [IZ] 0,02 (95 % IZ: 0,02; 0,52), ki je bila višja od predhodno opredeljene meje enakovrednosti -0,6, kar nakazuje, da je zdravilo Remsima v subkutani obliki enakovredno zdravilo Remsima v intravenski obliki.

Analiza drugih primarnih opazovanih dogodkov je pokazala, da je profil učinkovitosti zdravila Remsima v subkutani obliki na splošno primerljiv s profilom učinkovitosti zdravila Remsima v intravenski obliki pri bolnikih z RA z vidika aktivnosti bolezni, izmerjene z odzivom DAS28 (CRP in ESR) in ACR do 54. tedna. Povprečne vrednosti za DAS28 (CRP) in DAS28 (ESR) so glede na izhodišče postopoma upadale v vsaki časovni točki do 54. tedna za vsako terapevtsko skupino (glejte Preglednica 5 in Preglednica 6).

**Preglednica 5**  
**Povprečne (SD) dejanske vrednosti DAS28 (CRP in ESR)**

	DAS28 (CRP)		DAS28 (ESR)	
	Remsima IV 3 mg/kg <sup>b</sup> (N=174)	Remsima SC 120 mg (N=165)	Remsima IV 3 mg/kg <sup>b</sup> (N=174)	Remsima SC 120 mg (N=165)
<b>Izhodišče</b>	5,9 (0,8)	6,0 (0,8)	6,6 (0,8)	6,7 (0,8)
<b>6. teden</b>	4,1 (1,2)	4,0 (1,2)	4,8 (1,3)	4,6 (1,2)
<b>22. teden</b>	3,5 (1,2) <sup>a</sup>	3,3 (1,1) <sup>a</sup>	4,1 (1,3)	4,0 (1,1)
<b>54. teden</b>	2,9 (1,2) <sup>b</sup>	2,8 (1,1)	3,4 (1,3) <sup>b</sup>	3,4 (1,2)

a Dvostranski 95 % IZ za razliko v povprečni spremembi glede na izhodišče za DAS28 (CRP) na 22. teden je bistveno presegal predhodno opredeljeno mejo enakovrednosti -0,6

b Bolniki, ki so prejeli zdravilo Remsima i.v. (intravensko), so prešli na zdravilo Remsima s.c. (subkutano) v 30. tednu

**Preglednica 6**  
**Deleži bolnikov, ki so po merilih ACR dosegli klinični odziv**

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

a Bolniki, ki so prejeli zdravilo Remsima i.v. (intravensko), so prešli na zdravilo Remsima s.c. (subkutano) v 30. tednu

Kliničnih preskušanj z zdravilom Remsima 120 mg za subkutano dajanje brez intravenskih polnilnih odmerkov infliksimaba pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ni. Vendar pa so populacijska farmakokinetika ter modeliranje in simulacija farmakokinetike/farmakodinamike predvideli primerljivo izpostavljenost infliksimabu (vrednost AUC v 8 tednih) in učinkovitost (odziv DAS28 in ACR20) od 6. tedna naprej pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, zdravljenimi z zdravilom Remsima 120 mg brez intravenskih polnilnih odmerkov infliksimaba, v primerjavi z zdravilom Remsima 3 mg/kg, ki se daje intravensko v tednih 0, 2 in 6, nato pa vsakih 8 tednov.

## Crohnova bolezen pri odraslih bolnikih

### *Intravenska oblika*

#### *Začetno zdravljenje pri zmerno do močno aktivni Crohnovi bolezni*

Učinkovitost infliksimaba v intravenski obliki v enkratnem odmerku so ocenjevali pri 108 bolnikih z aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI]  $\geq 220 \leq 400$ ) v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji odziva na različne odmerke zdravila. 27 od teh 108 bolnikov so zdravili s priporočenim odmerkom infliksimaba 5 mg/kg. Predhodno konvencionalno zdravljenje je bilo pri vseh teh bolnikih neučinkovito. Sočasno jemanje stalnih odmerkov konvencionalnih zdravil je bilo dovoljeno in 92 % bolnikov je med študijo še naprej prejelo to terapijo.

Primarni cilj študije je bil odstotek bolnikov s kliničnim odzivom, opredeljenim kot zmanjšanje CDAI za  $\geq 70$  točk od izhodiščne vrednosti ob pregledu v 4. tednu zdravljenja, z nespremenjeno potrebo po zdravljenju ali operativnih posegih za zdravljenje Crohnove bolezni. Bolnike z odzivom v 4. tednu so spremljali do 12. tedna. Sekundarna cilja študije sta bila odstotek bolnikov v klinični remisiji v 4. tednu (CDAI  $< 150$ ) in klinični odziv po času.

V 4. tednu so po enkratnem odmerku pri 22 od 27 bolnikov (81 %), zdravljenih z infliksimabom v odmerku 5 mg/kg, dosegli klinični odziv na zdravljenje, v primerjavi s 4 bolniki od 25 (16 %), ki so prejeli placebo ( $p < 0,001$ ). Prav tako so v 4. tednu pri 13 od 27 bolnikov (48 %), zdravljenih z infliksimabom, dosegli klinično remisijo (CDAI  $< 150$ ), v primerjavi z 1 od 25 bolnikov (4 %), ki so prejeli placebo. Klinični odziv na zdravljenje so ugotavljali v roku 2 tednov, največji odziv pa po 4 tednih. Pri zadnjem pregledu v 12. tednu je 13 od 27 bolnikov (48 %), zdravljenih z infliksimabom, še vedno kazalo klinični odziv na zdravljenje.

#### *Vzdrževalno zdravljenje pri zmerno do močno aktivni Crohnovi bolezni pri odraslih bolnikih*

Učinkovitost večkratnih infuzij intravenskega infliksimaba so ocenjevali v enoletni klinični študiji (ACCENT I).

Skupaj 573 bolnikov z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo (CDAI  $\geq 220 \leq 400$ ) je prejelo enkratno infuzijo odmerka 5 mg/kg v tednu 0. Pri 178 od 580 v študijo vključenih bolnikov (30,7 %) so ugotovili hudo obliko bolezni (ocena CDAI  $> 300$  in sočasna uporaba kortikosteroidov in /ali imunosupresivov), kar ustreza populaciji, opredeljeni v indikacijah (glejte poglavje 4.1). V drugem tednu zdravljenja so pri vseh bolnikih ocenili klinični odziv in jih naključno razvrstili v eno od 3 terapevtskih skupin: skupino za vzdrževalno zdravljenje s placebom, skupino za vzdrževalno zdravljenje z odmerkom 5 mg/kg in skupino za vzdrževalno zdravljenje z odmerkom 10 mg/kg. Vse 3 skupine so prejele večkratne infuzije zdravila v 2. tednu in 6. tednu zdravljenja, kasneje pa na vsakih 8 tednov.

Od 573 randomiziranih bolnikov jih je 335 (58 %) doseglo klinični odziv že v 2. tednu. Ti bolniki so bili razvrščeni v skupino z odzivom v 2. tednu zdravljenja in so bili vključeni v primarno analizo (glejte Preglednico 7). Med bolniki, uvrščenimi v skupino brez odziva v 2. tednu, pa jih je 32 % (26/81) iz skupine za vzdrževalno zdravljenje s placebom in 42 % (68/163) iz skupine za prejemanje infliksimaba doseglo klinični odziv v 6. tednu. Potem ni bilo več nobene razlike med skupinama glede števila bolnikov s poznim odzivom.

Druga dva primarna končna rezultata sta bila: odstotek bolnikov v klinični remisiji (CDAI  $< 150$ ) v 30. tednu in čas do izginotja odziva na zdravilo v obdobju do 54. tedna. Zmanjševanje odmerka kortikosteroida je bilo dovoljeno po 6. tednu.

**Preglednica 7**  
**Učinki na stopnjo odziva in ponovitev bolezni pri bolnikih; podatki iz študije ACCENT I**  
**(bolniki z odzivom v 2. tednu)**

	ACCENT I (bolniki z odzivom v 2. tednu)		
		% bolnikov	
	Vzdrževalno zdravljenje s placebom (n=110)	Vzdrževalno zdravljenje z infliksimabom 5 mg/kg (n=113)	Vzdrževalno zdravljenje z infliksimabom 10 mg/kg (n=112)
		(p vrednost)	(p vrednost)
Mediana vrednost časa do izginotja odziva v obdobju do 54. tedna	19 tednov	38 tednov (0,002)	> 54 tednov (< 0,001)
<b>30. teden</b>			
Klinični odziv <sup>a</sup>	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klinična remisija	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remisija brez jemanja steroidov	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
<b>54. teden</b>			
Klinični odziv <sup>a</sup>	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klinična remisija	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Ohranjena remisija brez jemanja steroidov <sup>b</sup>	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a Zmanjšanje CDAI na  $\geq 25$  % oziroma  $\geq 70$  točk.

b CDAI < 150 tako v 30. tednu kot v 54. tednu, brez prejemanja kortikosteroidov v 3 mesecih pred 54. tednom pri bolnikih, ki so prejeli kortikosteroide na začetku študije

Od 14. tedna naprej so bolnikom, ki so se najprej dobro odzvali na zdravljenje, vendar je potem njihov klinični odziv izzvenel, dovolili prehod na odmerke infliksimaba, ki je bil za 5 mg/kg večji od odmerka, za katerega so bili prvotno randomizirani. Kar 89 % (50/56) bolnikov, pri katerih je klinični odziv izzvenel ob vzdrževalnem zdravljenju z infliksimabom v odmerku 5 mg/kg po 14. tednu, se je odzvalo na zdravljenje z infliksimabom v odmerku 10 mg/kg.

V obeh skupinah za vzdrževalno zdravljenje z infliksimabom so opazili izboljšanje kriterijev kakovosti življenja in zmanjšanje z boleznijo povezanih hospitalizacij ali uporabo kortikosteroidov v primerjavi s skupino za vzdrževalno zdravljenje s placebom v 30. in 54. tednu.

Uporabo infliksimaba z ali brez AZA so ovrednotili v randomizirani, dvojno slepi študiji s kontrolno učinkovino (SONIC) pri 508 odraslih bolnikih z zmerno do hudo obliko Crohnove bolezni (CDAI  $\geq 220 \leq 450$ ), ki pred tem niso še nikoli prejeli bioloških zdravil ali imunosupresivov in je bila pri njih mediana vrednost trajanja bolezni 2,3 leta. Na začetku študije je 27,4 % bolnikov prejelo sistemske kortikosteroide, 14,2 % bolnikov je prejelo budezonid in 54,3 % bolnikov je prejelo spojine 5-ASA. Bolnike so randomizirali v skupine, da so prejeli bodisi AZA v monoterapiji, infliksimab v monoterapiji, ali pa infliksimab in AZA v kombinirani terapiji. Infliksimab so bolniki prejeli v odmerku 5 mg/kg v tednih 0, 2 in 6 ter nato na vsakih 8 tednov. AZA so bolniki prejeli v odmerku 2,5 mg/kg na dan.

Primarni končni opazovani dogodek študije je bila klinična remisija bolezni brez jemanja kortikosteroidov v 26. tednu, ki je bila opredeljena z bolniki v klinični remisiji (vrednost CDAI < 150), ki najmanj 3 tedne niso jemali peroralnih sistemskih kortikosteroidov (prednizona oziroma njemu enakovrednih kortikosteroidov) ali budezonida v odmerku > 6 mg/dan. Rezultati študije so podani v Preglednici 8. Odstotki bolnikov z zacelitvijo sluznice v 26. tednu so bili statistično značilno večji v skupini, ki je prejela kombinacijo infliksimaba in AZA (43,9 %,  $p < 0,001$ ), in v skupini, ki

je prejela infliksimab v monoterapiji (30,1 %,  $p = 0,023$ ), kot pa v skupini, ki je prejela AZA v monoterapiji (16,5 %).

### Preglednica 8

#### Odstotek bolnikov, ki so dosegli klinično remisijo brez jemanja kortikosteroidov v 26. tednu, SONIC

	AZA v monoterapiji	infliksimab v monoterapiji	infliksimab + AZA v kombinirani terapiji
<b>26. teden</b>			
vsi randomizirani bolniki	30,0 % (51/170)	44,4 % (75/169) ( $p = 0,006$ )*	56,8 % (96/169) ( $p < 0,001$ )*

\* P vrednosti predstavljajo vsako skupino, zdravljeno z infliksimabom, v primerjavi z monoterapijo z AZA.

Podobne trende pri doseganju klinične remisije brez jemanja kortikosteroidov so opazili tudi v 50. tednu, poleg tega pa so pri uporabi infliksimaba opazili še izboljšanje kakovosti življenja, merjene z vprašalnikom IBDQ.

#### Začetno zdravljenje pri aktivni Crohnovi bolezni s fistulami

Učinkovitost zdravila so ocenjevali tudi v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 94 bolnikih s Crohnovo boleznijo s fistulami, ki so trajale najmanj 3 mesece. 31 bolnikov je prejelo infliksimab v intravenski obliki v odmerku 5 mg/kg. Približno 93 % teh bolnikov je pred tem prejelo antibiotike ali zdravila za zaviranje imunske odzivnosti.

Sočasna uporaba stalnih odmerkov konvencionalnih zdravil je bila dovoljena in 83 % bolnikov je še naprej prejelo vsaj eno od teh terapij. Bolniki so prejeli tri odmerke bodisi placeba ali infliksimaba na začetku, po 2 tednih in po 6 tednih. Spremljali so jih do 26 tednov. Primarni cilj študije je bil odstotek bolnikov s kliničnim odzivom, ki je bil opredeljen kot  $\geq 50$  % zmanjšanje števila aktivnih fistul, iz katerih je ob rahlem pritisku iztekala črevesna vsebina, ob najmanj dveh zaporednih pregledih (v presledku 4 tednov) v primerjavi z izhodiščnim številom, brez povečanja odmerka zdravil ali potrebe po operaciji za zdravljenje Crohnove bolezni.

Klinični odziv so dosegli pri 21 od 31 (68 %) bolnikov, zdravljenih z infliksimabom v odmerku 5 mg/kg, v primerjavi z 8 od 31 (26 %) bolnikov, ki so prejeli placebo ( $p = 0,002$ ). Mediani čas do nastopa odziva v skupini, zdravljeni z infliksimabom, je bil 2 tedna. Mediano trajanje odziva je bilo 12 tednov. Dodatno so pri 55 % bolnikov zdravljenih z infliksimabom dosegli zapiranje vseh fistul, v primerjavi s 13 % bolnikov, ki so prejeli placebo ( $p = 0,001$ ).

#### Vzdrževalno zdravljenje pri aktivni Crohnovi bolezni s fistulami

Učinkovitost večkratnih infuzij infliksimaba pri bolnikih s Crohnovo boleznijo s fistulami so raziskovali v enoletni klinični študiji (ACCENT II). Skupaj 306 bolnikov je prejelo 3 odmerke intravenskega infliksimaba v odmerku 5 mg/kg na začetku, po 2 tednih in po 6 tednih. Na začetku je 87 % bolnikov imelo perianalne fistule, 14 % jih je imelo abdominalne fistule in 9 % rektovaginalne fistule. Mediana vrednost rezultata po CDAI je bila 180. V štirinajstem tednu zdravljenja so pri 282 bolnikih ocenili klinični odziv in jih naključno razvrstili v skupino zdravljeno s placebom ali skupino, ki je prejela infliksimab 5 mg/kg vsakih 8 tednov skupaj 46 tednov.

Pri bolnikih z odzivom v 14. tednu (195/282) so analizirali primarni končni rezultat, ki je bil čas od randomizacije do izginotja odziva (glejte Preglednico 9). Zmanjševanje odmerka kortikosteroida je bilo dovoljeno po 6. tednu.

### Preglednica 9

#### Učinki na stopnjo odziva; podatki iz študije ACCENT II (bolniki z odzivom v 14. tednu)

	ACCENT II (bolniki z odzivom v 14. tednu)		
	Vzdrževalno zdravljenje s placebom (n = 99)	Vzdrževalno zdravljenje z infliksimabom (5 mg/kg) (n=96)	p vrednost
Mediana vrednost časa do izginotja odziva v obdobju do 54. tedna	14 tednov	> 40 tednov	< 0,001
<b>54. teden</b>			
Odziv fistule (%) <sup>a</sup>	23,5	46,2	0,001
Popoln odziv fistule (%) <sup>b</sup>	19,4	36,3	0,009

a Zmanjšanje števila fistul z izcedkom za  $\geq 50\%$  glede na stanje na začetku študije v obdobju  $\geq 4$  tednov

b Bolnik nima nobenih fistul z izcedkom

Od 22. tedna naprej so bolnikom, ki so se najprej dobro odzvali na zdravljenje, vendar je potem njihov klinični odziv izzzvenel, dovolili prehod nazaj na aktivno zdravljenje na vsakih 8 tednov z odmerkom infliksimaba, ki je bil za 5 mg/kg večji od odmerka, za katerega so bili prvotno randomizirani. Med bolniki, ki so prejeli 5 mg/kg infliksimaba in zaradi fistul niso odgovorili na zdravljenje po 22 tednih, jih je 57 % (12/21) odgovorilo na ponovno zdravljenje z infliksimabom 10 mg/kg vsakih 8 tednov.

Ni bilo bistvene razlike med placebom in infliksimabom v odstotku bolnikov z ohranjenim zaprtjem vseh fistul do 54. tedna, za simptome, kot so proktalgija, abscesi in okužba sečil ali za število med zdravljenjem novonastalih fistul.

Vzdrževalno zdravljenje z infliksimabom na vsakih 8 tednov je bistveno zmanjšalo število z boleznijo povezanih hospitalizacij in kirurških posegov v primerjavi s placebom. Poleg tega so opazili tudi zmanjšanje uporabe kortikosteroidov in izboljšanje kakovosti življenja.

#### Subkutana oblika

Učinkovitost subkutanega infliksimaba pri bolnikih z aktivno Crohnovo boleznijo in aktivnim ulceroznim kolitisom je bila ocenjena v odprti, randomizirani študiji faze I z vzporednimi skupinami, ki je bila sestavljena iz dveh delov: 1. del, v katerem so določili optimalni odmerek subkutano uporabljenega infliksimaba, in 2. del za prikaz neinferiornosti v smislu farmakokinetike subkutano uporabljenega infliksimaba v primerjavi z intravenskim zdravljenjem z infliksimabom.

V 1. delu te študije je bilo vključenih 45 bolnikov z aktivno Crohnovo boleznijo, ki so prejeli 2 odmerka zdravila Remsima 5 mg/kg intravensko v 0. in 2. tednu, nato pa je bilo 44 bolnikov randomiziranih v štiri kohorte, kjer so intravensko prejeli zdravilo Remsima 5 mg/kg (n = 13) v 6. tednu in vsakih 8 tednov do 54. tedna, zdravilo Remsima 120 mg subkutano (n = 11), zdravilo Remsima 180 mg subkutano (n = 12) ali zdravilo Remsima 240 mg subkutano (n = 8) v 6. tednu in vsaka 2 tedna do 54. tedna.

V 2. delu te študije je bilo od 136 bolnikov (57 bolnikov z aktivno Crohnovo boleznijo in 79 bolnikov z aktivnim ulceroznim kolitisom), ki so bili vključeni za prejemanje 2 odmerkov zdravila Remsima 5 mg/kg intravensko v 0. in 2. tednu, 66 bolnikov (28 bolnikov z aktivno Crohnovo boleznijo in 38 bolnikov z aktivnim ulceroznim kolitisom) randomiziranih za prejemanje zdravila Remsima 120/240 mg subkutano v 6. tednu in nato vsaka 2 tedna do 54. tedna, medtem ko je bilo 65 bolnikov (25 bolnikov z aktivno Crohnovo boleznijo in 40 bolnikov z aktivnim ulceroznim kolitisom) randomiziranih za prejemanje zdravila Remsima 5 mg/kg intravensko v 6., 14. in 22. tednu, nato pa so prešli na zdravilo Remsima 120/240 mg v subkutani obliki v 30. tednu enkrat vsaka 2 tedna do 54. tedna. Odmerek zdravila Remsima 120/240 mg subkutano je bil določen na podlagi telesne mase bolnika v 6. tednu za tiste, ki so prejeli zdravilo Remsima subkutano in v 30. tednu za tiste, ki so

prešli na subkutano obliko (subkutana oblika zdravila Remsima 120 mg za bolnike < 80 kg; 240 mg za bolnike ≥ 80 kg).

Pri bolnikih z aktivno Crohnovo boleznijo so opisni rezultati učinkovitosti po uporabi zdravila Remsima 120 mg v subkutani obliki na splošno primerljivi z zdravilom Remsima 5 mg/kg v intravenski obliki v smislu kliničnega odziva (odziv CDAI-70, opredeljen kot zmanjšanje CDAI za ≥ 70 točk in odziv CDAI-100, opredeljen kot ≥ 100 točk od izhodiščne vrednosti), klinične remisije (opredeljene kot absolutna ocena CDAI < 150 točk) in endoskopske ocene (endoskopski odziv, opredeljen kot celokupno zmanjšanje za ≥ 50 % po Poenostavljeni endoskopski oceni aktivnosti Chronove bolezni (SES-CD, Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease) od izhodiščne vrednosti in endoskopske remisije, opredeljene kot absolutna ocena SES-CD ≤ 2 točki).

### Ulcerozni kolitis pri odraslih bolnikih

#### *Intravenska oblika*

Varnost in učinkovitost intravenskega infliksimaba so ocenili v dveh randomiziranih, dvojno slepih in s placebom kontroliranih kliničnih študijah (ACT 1 in ACT 2) pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12; delna endoskopska ocena ≥ 2), ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje [s peroralnimi kortikosteroidi, aminosalicilati in/ali imunomodulatorji (6-MP, AZA)]. Dovoljeni so bili sočasni stalni odmerki peroralnih aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulatorjev. V obeh študijah so bili bolniki randomizirani bodisi v skupino za placebo, skupino, ki je prejela 5 mg/kg infliksimaba, ali pa v skupino, ki je prejela 10 mg/kg infliksimaba v 0., 2., 6., 14. in 22. tednu in v ACT 1 v 30., 38. in 46. tednu. Zmanjševanje odmerka kortikosteroidov je bilo dovoljeno po 8. tednu.

**Preglednica 10**  
**Učinki na klinični odziv, klinično remisijo in celjenje sluznice v 8. in 30. tednu**  
**Združeni podatki iz študij ACT 1 in ACT 2**

	Placebo	Infliksimab		Združeni podatki
		5 mg/kg	10 mg/kg	
Število randomiziranih preiskovancev	244	242	242	484
<b>Odstotek preiskovancev s kliničnim odzivom in trajnejšim kliničnim odzivom</b>				
Klinični odziv v 8. tednu <sup>a</sup>	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Klinični odziv v 30. tednu <sup>a</sup>	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
<b>Trajnejši odziv</b>				
(klinični odziv tako v 8. tednu kot v 30. tednu) <sup>a</sup>	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
<b>Odstotek preiskovancev v klinični remisiji in trajnejši remisiji</b>				
Klinična remisija v 8. tednu <sup>a</sup>	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Klinična remisija v 30. tednu <sup>a</sup>	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
<b>Trajnejša remisija</b>				
(remisija tako v 8. tednu kot v 30. tednu) <sup>a</sup>	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
<b>Odstotek preiskovancev s celjenjem sluznice</b>				
Celjenje sluznice v 8. tednu <sup>a</sup>	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Celjenje sluznice v 30. tednu <sup>a</sup>	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

<sup>a</sup> p < 0,001 za vsako skupino, ki se je zdravila z infliksimabom, v primerjavi s placebom

Učinkovitost infliksimaba do 54. tedna so ocenjevali v preskušanju ACT 1.

V 54. tednu je 44,9 % bolnikov v (združeni) skupini, ki se je zdravila z infliksimabom, kazalo klinični odziv, v primerjavi z 19,8 % v skupini, ki je prejela placebo (p < 0,001). Klinično remisijo in celjenje sluznice v 54. tednu so ugotovili pri večjem odstotku bolnikov v (združeni) skupini, ki se je zdravila z infliksimabom, kot pa v skupini, ki je prejela placebo (34,6 % v primerjavi s 16,5 %; p < 0,001, in 46,1 % v primerjavi z 18,2 %; p < 0,001). Odstotki bolnikov s trajnejšim odzivom oziroma v trajnejši remisiji v 54. tednu so bili večji v (združeni) skupini, ki se je zdravila z infliksimabom, kot

v skupini, ki je prejela placebo (37,9 % v primerjavi s 14,0 %,  $p < 0,001$ ; in 20,2 % v primerjavi s 6,6 %,  $p < 0,001$ ).

V (združeni) skupini, ki se je zdravila z infliksimabom, so pri večjem odstotku bolnikov lahko ukinali kortikosteroide ob ohranjeni klinični remisiji kot pri skupini, ki je prejela placebo, kar velja tako za 30. teden (22,3 % v primerjavi s 7,2 %,  $p < 0,001$ , združeni podatki iz preskušanj ACT 1 in ACT 2) kot za 54. teden (21,0 % v primerjavi s 8,9 %,  $p = 0,022$ , podatki iz preskušanja ACT 1).

Analiza združenih podatkov iz študij ACT 1 in ACT 2 ter njunih podaljšanj, ki je zajela obdobje od začetka vsake študije do konca 54. tedna študije, je pokazala zmanjšanje pogostnosti hospitalizacij in kirurških posegov zaradi ulceroznega kolitisa med zdravljenjem z infliksimabom. V obeh terapevtskih skupinah, ki sta prejeli 5 mg/kg oziroma 10 mg/kg infliksimaba, je bilo število hospitalizacij zaradi ulceroznega kolitisa bistveno manjše kot pa v skupini, ki je prejela placebo (srednje število hospitalizacij na 100 preiskovancev x let je znašalo 21 v skupini, ki je prejela 5 mg/kg infliksimaba in 19 v skupini, ki je prejela 10 mg/kg infliksimaba, medtem ko je v skupini za placebo znašalo kar 40;  $p = 0,019$  in  $p = 0,007$ ). Tudi število kirurških posegov zaradi ulceroznega kolitisa je bilo manjše v obeh terapevtskih skupinah, ki sta prejeli po 5 mg/kg oziroma 10 mg/kg infliksimaba, kot pa v skupini, ki je prejela placebo (srednje število kirurških posegov na 100 preiskovancev x let je bilo 22 za 5 mg/kg infliksimaba in 19 za 10 mg/kg infliksimaba, v primerjavi s 34 za placebo;  $p = 0,145$  in  $p = 0,022$ ).

Podatke o odstotku preiskovancev, ki so jim opravili kolektomijo kadar koli v času 54 tednov po prvi infuziji proučevanega zdravila iz študij ACT 1 in ACT 2 ter njihovih podaljšanj, so zbrali in jih združili. Ugotovili so, da je bilo treba v terapevtskih skupinah, ki sta prejeli po 5 mg/kg infliksimaba (28/242 ali 11,6 % [nesignifikantno]) oziroma po 10 mg/kg infliksimaba (18/242 ali 7,4 % [ $p = 0,011$ ]) pri manjšem številu preiskovancev opraviti kolektomijo kot pa v skupini, ki je prejela placebo (36/244; 14,8 %).

Zmanjšanje incidence kolektomij so proučevali še v eni randomizirani, dvojno slepi študiji (C0168Y06) pri hospitaliziranih bolnikih ( $n = 45$ ) z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom, ki se niso odzvali na zdravljenje z intravenskimi kortikosteroidi in so imeli zato večje tveganje, da bo pri njih potrebna kolektomija. V 3 mesecih infundiranja zdravila v okviru te študije je bilo pri bolnikih, ki so prejeli en sam odmerek infliksimaba 5 mg/kg, opravljenih bistveno manj kolektomij kot pri tistih, ki so prejeli placebo (29,2 % v primerjavi s 66,7 %,  $p = 0,017$ ).

V študijah ACT 1 in ACT 2 je infliksimab tudi izboljšal kakovost življenja bolnikov, kar je bilo potrjeno s statistično značilnim izboljšanjem rezultata vprašalnika za oceno vnetnih bolezni črevesja IBDQ, ki je specifičen za to bolezen, in z izboljšanjem rezultatov generične kratke ankete SF-36 s 36 postavkami.

### *Subkutana oblika*

Učinkovitost subkutanega infliksimaba pri bolnikih z aktivnim ulceroznim kolitisom je bila ocenjena v 2. delu odprte, randomizirane študije faze I z vzporednimi skupinami. Za podrobnosti študije glejte poglavje 5.1 o Crohnovi bolezni, subkutana oblika.

Pri bolnikih z aktivnim ulceroznim kolitisom so opisni rezultati učinkovitosti po uporabi zdravila Remsima 120 mg v subkutani obliki na splošno primerljivi z zdravilom Remsima 5 mg/kg v intravenski obliki v smislu kliničnega odziva (opredeljeno kot zmanjšanje od izhodišča v skupni oceni Mayo za najmanj 3 točke in vsaj 30 % ali kot zmanjšanje od izhodišča v delni oceni Mayo za vsaj 2 točki, s spremljajočim zmanjšanjem od izhodišča v delni oceni za rektalno krvavitev za vsaj 1 točko, ali absolutne delne ocene za rektalno krvavitev 0 ali 1), klinične remisije (opredeljene kot skupna ocena Mayo  $\leq 2$  točki brez posamične delne ocene nad 1 točko, ali delna ocena Mayo  $\leq 1$  točka) in celjenja sluznice (opredeljeno kot absolutna endoskopska delna ocena 0 ali 1 po sistemu ocenjevanja Mayo).

## Ankilozirajoči spondilitis pri odraslih bolnikih

### *Intravenska oblika*

Učinkovitost in varnost infliksimaba v intravenski obliki so ocenjevali v dveh multicentričnih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (Bathov indeks aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa [BASDAI]  $\geq 4$  in indeks jakosti bolečin v hrbtenici  $\geq 4$  na lestvici od 1 do 10).

V prvi študiji (P01522), ki je vsebovala tudi 3 mesečno dvojno slepo fazo, je 70 bolnikov prejelo bodisi infliksimab v odmerku 5 mg/kg bodisi placebo v 0., 2. in 6. tednu (po 35 bolnikov v vsaki skupini). V 12. tednu so tudi pri bolnikih, ki so jemali placebo, opravili prehod na infliksimab v odmerku 5 mg/kg. Tega so bolniki potem prejeli na vsakih 6 tednov, do 54. tedna. Po prvem letu študije je skupaj 53 bolnikov nadaljevalo z odprtim podaljškom študije do 102. tedna.

V drugem preskušanju (ASSERT) so 279 bolnikov naključno razporedili bodisi v skupino, ki bo prejela placebo (1. skupina, n = 78), ali pa v skupino, ki bo prejela infliksimab v odmerku 5 mg/kg (2. skupina, n=201) v 0., 2. in 6. tednu in kasneje na vsakih 6 tednov, do 24. tedna. Potem so vsi preiskovanci nadaljevali z jemanjem infliksimaba na vsakih 6 tednov, do 96. tedna. 1. skupina je prejela 5 mg/kg infliksimaba, v 2. skupini pa so od infuzije v 36. tednu vsi bolniki, ki so imeli BASDAI  $\geq 3$  pri 2 zaporednih obiskih, prejeli po 7,5 mg/kg infliksimaba na vsakih 6. tednov, do 96. tedna.

V študiji ASSERT so že v 2. tednu opazili izboljšanje znakov in simptomov bolezni. V 24. tednu je število bolnikov z odzivom ASAS 20 znašalo 15 od 78 (19 %) v skupini za placebo in 123 od 201 (61 %) v skupini, ki je prejela infliksimab v odmerku 5 mg/kg ( $p < 0,001$ ). Skupaj 95 preiskovancev iz 2. skupine je nadaljevalo zdravljenje z jemanjem odmerka 5 mg/kg na vsakih 6 tednov. Čez 102 tedna se je z infliksimabom še vedno zdravilo 80 preiskovancev in od tega jih je imelo kar 71 (89 %) odziv ASAS 20.

V študiji P01522 so tudi opazili izboljšanje znakov in simptomov bolezni že v 2. tednu. V 12. tednu je bilo število bolnikov z odzivom BASDAI 50 v skupini za placebo 3 od 35 (9 %), v skupini, ki je prejela odmerek 5 mg/kg pa 20 od 35 (57 %) ( $p < 0,01$ ). Skupaj 53 preiskovancev je nadaljevalo z jemanjem odmerka 5 mg/kg na vsakih 6 tednov. Čez 102 tedna se je 49 preiskovancev še vedno zdravilo z infliksimabom in od tega jih je imelo 30 (61 %) odziv BASDAI 50.

V obeh študijah sta se bistveno izboljšala telesno stanje bolnikov in kakovost njihovega življenja merjeno po lestvici BASFI, pa tudi telesna komponenta ocene po SF-36 je bila bistveno izboljšana.

## Psoriatični artritis pri odraslih bolnikih

### *Intravenska oblika*

Učinkovitost in varnost infliksimaba v intravenski obliki so ocenjevali v dveh multicentričnih, dvojno slepih in s placebom kontroliranih študijah pri bolnikih z aktivnim psoriatičnim artritisom.

V prvi študiji (IMPACT) so proučevali učinkovitost in varnost infliksimaba pri 104 bolnikih z aktivnim poliartikularnim psoriatičnim artritisom. Med 16-tedensko dvojno slepo fazo študije so bolniki prejeli bodisi 5 mg/kg infliksimaba ali placebo v 0., 2., 6. in 14. tednu (52 bolnikov v vsaki skupini). Od 16. tedna naprej so bolniki, ki so prejeli placebo, prešli na jemanje infliksimaba in vsi bolniki so potem prejeli 5 mg/kg infliksimaba na vsakih 8 tednov, do 46. tedna. Po prvem letu študije je 78 bolnikov nadaljevalo z odprtim podaljškom študije do 98. tedna.

V drugem preskušanju (IMPACT 2) so proučevali učinkovitost in varnost infliksimaba pri 200 bolnikih z aktivnim psoriatičnim artritisom ( $\geq 5$  oteklih sklepov in  $\geq 5$  bolečih sklepov). 46 % bolnikov je zdravljenje nadaljevalo s stalnimi odmerki metotreksata ( $\leq 25$  mg/teden). V 24-tedenski dvojno slepi fazi študije so bolniki prejeli bodisi 5 mg/kg infliksimaba ali pa placebo



v 0., 2., 6., 14. in 22. tednu (100 bolnikov v vsaki skupini). V 16. tednu je 47 bolnikov na placebo z < 10 % izboljšanjem stanja glede na začetek študije - tako glede števila oteklih kot bolečih sklepov - prešlo na uvedbo infliksimaba (zgodnji umik). V 24. tednu so vsi s placebo zdravljeni bolniki prešli na uvajanje infliksimaba. Odmerjanje zdravila se je potem nadaljevalo do 46. tedna za vse bolnike.

Ključni izsledki o učinkovitosti zdravila iz študij IMPACT in IMPACT 2 so prikazani v spodnji Preglednici 11:

**Preglednica 11**  
**Učinki na ACR in PASI v študijah IMPACT in IMPACT 2**

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (16. teden)	Infliksimab (16. teden)	Infliksimab (98. teden)	Placebo (24. teden)	Infliksimab (24. teden)	Infliksimab (54. teden)
Število randomiziranih bolnikov	52	52	N/A <sup>a</sup>	100	100	100
Odziv ACR (% bolnikov)						
N	52	52	78	100	100	100
Odziv ACR 20*	5(10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
Odziv ACR 50*	0(0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41(41 %)	33 (33 %)
Odziv ACR 70*	0(0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
Odziv PASI (% bolnikov) <sup>b</sup>						
N				87	83	82
Odziv PASI 75**				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

\* Analiza namere zdravljenja (ITT), v kateri so preiskovance brez nekaterih podatkov šteli med neodzivne bolnike

a Podatki za 98. teden iz študije IMPACT vključujejo seštevke bolnikov, ki so prešli s placebo na infliksimab, in tiste bolnike na infliksimabu, ki so jih vključili v odprt podaljšek študije.

b Z upoštevanjem bolnikov s PASI ≥ 2,5 na začetku študije IMPACT in tistih s psoriatično prizadetostjo kože ≥ 3 % BSA na začetku študije IMPACT 2

\*\* Odziv PASI 75 iz študije IMPACT ni vključen zaradi majhnega števila N; p < 0,001 za infliksimab v primerjavi s placebom v 24. tednu v študiji IMPACT 2

V študijah IMPACT in IMPACT 2 so opazili klinični odziv že v 2. tednu, ohranjen pa je bil tudi še v 98. tednu in 54. tednu. Učinkovitost so dokazali z ali brez sočasne uporabe metotreksata. Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so opazili zmanjšanje parametrov znakov periferne aktivnosti psoriatičnega artritisa (npr. število oteklih sklepov, število bolečih ali občutljivih sklepov, daktilitis in entezopatije).

Spremembe na rentgenskih slikah so ocenjevali v študiji IMPACT 2. Na začetku študije ter v 24. in 54. tednu so posneli rentgenske slike dlani in stopal. Zdravljenje z infliksimabom je zmanjšalo hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov v primerjavi s placebom v 24. tednu kot primarni končni rezultat, merjeno kot sprememba celotne vrednosti modificiranega rezultata vdH-S glede na stanje na začetku študije (v skupini za placebo je znašala srednja vrednost ± SD 0,82 ± 2,62, v primerjavi z -0,70 ± 2,53 za skupino, ki je prejela infliksimab; p < 0,001). V skupini za prejetje infliksimaba pa je ostala srednja vrednost spremembe skupnega modificiranega rezultata vdH-S pod vrednostjo 0 v časovni točki 54. tedna.

Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so ugotovili bistveno izboljšanje funkcije sklepov, kar so ocenjevali z vprašalnikom HAQ. Ugotovili so tudi bistveno izboljšanje kakovosti življenja v zvezi z zdravjem, kar so merili na podlagi delnih ocen, to je seštevka za telesne in duševne komponente SF-36 v študiji IMPACT 2.

### Psoriaza pri odraslih bolnikih

#### *Intravenska oblika*

Učinkovitost infliksimaba v intravenski obliki so ocenjevali v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih študijah: SPIRIT in EXPRESS. Bolniki v obeh študijah so imeli psoriaro s plaki (telesna površina [BSA]  $\geq 10$  % in indeks površine in jakosti psoriarze [PASI]  $\geq 12$ ). Primarni končni rezultat v obeh študijah je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli  $\geq 75$  % izboljšanje ocene PASI od začetne vrednosti v 10. tednu.

V študiji SPIRIT so ocenjevali učinkovitost uvodne terapije z infliksimabom pri 249 bolnikih s psoriaro s plaki, ki so pred tem prejeli PUVA ali sistemsko terapijo. Bolniki so prejeli bodisi 3 ali 5 mg/kg infliksimaba ali placebo v infuziji v tednih 0, 2 in 6. Bolniki z oceno PGA  $\geq 3$  so lahko prejeli dodatno infuzijo iste terapije v 26. tednu.

V študiji SPIRIT je bil delež bolnikov, ki so v 10. tednu dosegli PASI 75, 71,7 % v skupini, ki je prejela 3 mg/kg infliksimaba, 87,9 % v skupini, ki je prejela 5 mg/kg infliksimaba, in 5,9 % v skupini, ki je prejela placebo ( $p < 0,001$ ). Do 26. tedna, t.j. dvajset tednov po zadnjem uvodnem odmerku, je 30 % bolnikov iz skupine, ki je prejela 5 mg/kg, in 13,8 % bolnikov iz skupine, ki je prejela 3 mg/kg, imelo odziv PASI 75. Med 6. in 26. tednom so se simptomi psoriarze postopoma povrnili, mediana vrednost časa do ponovitve bolezni pa je bila  $> 20$  tednov. Niso opazili nikakršnega povratnega učinka.

V študiji EXPRESS so ovrednotili učinkovitost uvodne in vzdrževalne terapije z infliksimabom pri 378 bolnikih, ki so imeli psoriaro s plaki. Bolniki so v tednih 0, 2 in 6 prejeli po 5 mg/kg infliksimaba ali placebo v infuziji, temu pa je sledila vzdrževalna terapija na vsakih 8 tednov, do 22. tedna v skupini za placebo oz. do 46. tedna v skupini za infliksimab. V 24. tednu je skupina za placebo prešla na uvodno terapijo z infliksimabom (5 mg/kg), potem pa je sledila vzdrževalna terapija z infliksimabom (5 mg/kg). Psoriaro na nohtih so ocenjevali z indeksom jakosti psoriarze nohtov (Nail Psoriasis Severity Index-NAPSI). Predhodno terapijo s PUVA, metotreksatom, ciklosporinom ali acitretinom je prejelo 71,4 % bolnikov, čeprav ni nujno, da so bili odporni na uvodno terapijo. Ključni izsledki so predstavljeni v Preglednici 12. Pri preiskovancih, zdravljenih z infliksimabom, so bili signifikantni odzivi PASI 50 vidni že ob prvem obisku (2. teden), odzivi PASI 75 pa do drugega obiska (6. teden). V celotni populaciji, vključeni v študijo, je bila učinkovitost primerljiva s skupino bolnikov, ki so predhodno že bili sistemsko zdravljeni.

#### **Preglednica 12**

#### **Povzetek odzivov PASI, vrednosti PGA in delež bolnikov z nohti brez psoriatičnih sprememb v 10., 24. in 50. tednu. EXPRESS**

	placebo → infliximab 5 mg/kg (24 teden)	infliximab 5 mg/kg
<b>10. teden</b>		
N	77	301
$\geq 90$ % izboljšanje	1 (1,3 %)	172 (57,1 %) <sup>a</sup>
$\geq 75$ % izboljšanje	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) <sup>a</sup>
$\geq 50$ % izboljšanje	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
PGA brez plakov (0) ali minimalni (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) <sup>ab</sup>
PGA brez plakov (0), minimalni (1), ali blagi (2)	14 (18,2 %)	275 (94,2 %) <sup>ab</sup>

	placebo → infliximab 5 mg/kg (24 teden)	infliximab 5 mg/kg
<b>24. teden</b>		
N	77	276
≥ 90 % izboljšanje	1 (1,3 %)	161 (58,3 %) <sup>a</sup>
≥ 75 % izboljšanje	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) <sup>a</sup>
≥ 50 % izboljšanje	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
PGA brez plakov (0) ali minimalni (1)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %) <sup>a</sup>
PGA brez plakov (0), minimalni (1), ali blagi (2)	15 (19,5 %)	246 (89,1 %) <sup>a</sup>
<b>50. teden</b>		
N	68	281
≥ 90 % izboljšanje	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
≥ 75 % izboljšanje	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
≥ 50 % izboljšanje	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
PGA brez plakov (0) ali minimalni (1)	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
PGA brez plakov (0), minimalni (1), ali blagi (2)	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
<b>Vsi nohti brez psoriatičnih sprememb<sup>c</sup></b>		
10. teden	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %)
24. teden	3/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %) <sup>a</sup>
50. teden	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %)

a  $p < 0,001$  za vsako terapevtsko skupino, ki je prejela infliksimab, v primerjavi s kontrolno skupino

b  $n = 292$

c Analiza se nanaša na preiskovance, ki so imeli psoriaro nohtov na začetku študije (81,8 % preiskovancev). Srednji oceni po lestvici NAPS na začetku študije sta bili naslednji: 4,6 za skupino, zdravljeno z infliksimabom, in 4,3 za skupino, zdravljeno s placebo.

Pri oceni po DLQI ( $p < 0,001$ ) so dokazali bistveno izboljšanje glede na začetne vrednosti, pa tudi glede ocen telesne in duševne komponente po SF 36 ( $p < 0,001$  za primerjavo vsake komponente).

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje infliksimab, za vse podskupine pediatrične populacije z revmatoidnim artritisom, juvenilnim idiopatskim artritisom, psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, psoriaro in Crohnovo boleznijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija in distribucija

Približno sorazmerno s povečanjem enkratnega odmerka infliksimaba 120, 180 in 240 mg v subkutanih injekcijah sta se povečali tudi največja koncentracija tega zdravila v serumu ( $C_{maks}$ ) in površina pod krivuljo koncentracije po času (AUC). Navidezni porazdelitveni volumen v končni fazi (povprečje od 7,3 do 8,8 litra) ni bil odvisen od danega odmerka

Po enkratnem odmerku 120, 180 ali 240 mg subkutanega infliksimaba pri zdravih preiskovancih so bile njihove mediane vrednosti  $C_{maks}$  10,0, 15,1 in 23,1 mikrogramov/ml, pri vseh odmerkih pa so infliksimab našli v serumu še najmanj 12 tednov po odmerjanju.

Biološka razpoložljivost subkutanega infliksimaba, ocenjena na populacijskem modelu farmakokinetike, je bila 62 % (95 % IZ: 60 % – 64 %).

Po odmerjanju infliksimaba 120 mg subkutano na dva tedna (od 6. tedna naprej po 2 odmerkih intravenskega infliksimaba na 0. in 2. teden) pri bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, ki so sočasno prejeli MTX, je bila mediana stopnje  $C_{trough}$  (CV%) na 22. (stanju dinamičnega ravnovesja) teden 12,8 mikrogramov/ml (80,1 %).

Po odmerjanju infliksimaba 120 mg subkutano na dva tedna (od 6. tedna naprej po 2 odmerkih intravenskega infliksimaba na 0. in 2. teden) pri bolnikih z aktivno Crohnova bolezen in aktivni ulcerozni kolitis, je bila mediana stopnje  $C_{trough}$  (CV%) na 22. (stanju dinamičnega ravnovesja) teden 20,1 mikrogramov/ml (48,9 %).

Na podlagi farmakokinetičnih rezultatov iz kliničnih študij pri bolnikih z aktivnim revmatoidnim artritisom, aktivno Crohnovo boleznijo in aktivnim ulceroznim kolitisom in populacijskim farmakokinetičnim modeliranjem, bi bile ravni  $C_{trough}$  v stanju dinamičnega ravnovesja večje po dajanju subkutane oblike infliksimaba 120 mg vsaka 2 tedna v primerjavi z dajanjem intravenske oblike infliksimaba 5 mg/kg vsakih 8 tednov.

Za režim odmerjanja s subkutanim polnilnim odmerkom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom je bila napovedana mediana vrednost  $AUC$  17,400  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  od tedna 0 do 6, kar je približno 1,8-krat nižje od napovedane mediane vrednosti  $AUC$  za režim odmerjanja z intravenskimi polnilnimi odmerki infliksimaba (32,100  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ ). Medtem ko so bile napovedane mediane vrednosti  $AUC$  od tedna 6 do 14 primerljive med režimoma odmerjanja s subkutanimi polnilnimi odmerki in intravenskimi polnilnimi odmerki (19,600 oziroma 18,100  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ ).

### Izločanje

Poti izločanja infliksimaba niso bile ugotovljene. V urinu niso našli infliksimaba v nespremenjeni obliki. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom niso opazili večje odvisnosti očistka in porazdelitvenega volumna zdravila od starosti ali telesne mase.

V študijah pri zdravih preiskovancih je mediana ( $\pm$  SO) navideznega očistka subkutano danega zdravila Remsima 120 mg znašala  $19,3 \pm 6,9$  ml/uro.

Pri bolnikih z RA je povprečje ( $\pm$  SO) navideznega očistka subkutano danega zdravila Remsima 120 mg znašala  $18,8 \pm 8,3$  ml/uro v dinamičnem ravnovesju. Pri bolnikih z aktivno Crohnovo boleznijo in aktivnim ulceroznim kolitisom je povprečje ( $\pm$  SO) navideznega očistka subkutano danega zdravila Remsima 120 mg znašalo  $16,1 \pm 6,9$  ml/uro.

Povprečni končni razpolovni čas 120-, 180- in 240-mg odmerka subkutane infliksimaba, ki so bili dani zdravim preiskovancem, se je gibal v razponu od 11,3 dni do 13,7 dni.

### Posebne populacije

#### Starejši bolniki

Farmakokinetike infliksimaba, injiciranega subkutano pri starejših bolnikih, niso raziskovali.

#### Pediatrična populacija

Subkutano dajanje zdravila Remsima pri pediatrični populaciji ni priporočeno in ni na voljo nobenih podatkov o uporabi zdravila Remsima subkutano pri pediatrični populaciji.

#### Jetrna in ledvična bolezen

Študij z infliksimabom niso izvajali pri bolnikih z jetrno ali ledvično boleznijo.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Infliksimumab ne reagira navzkrižno s  $TNF_{\alpha}$  drugih vrst, le s človeškim in šimpanzovim, zato je malo konvencionalnih predkliničnih podatkov o varnosti infliksimumaba. Študija razvojne toksičnosti, opravljena na miših z uporabo analognega protitelesa, ki selektivno zavira delovanje mišjega  $TNF_{\alpha}$ , ni pokazala znakov toksičnosti za mater, embriotoksičnosti ali teratogenosti. V študiji plodnosti in splošne reprodukcijske sposobnosti se je po uporabi istega analognega protitelesa število brijih miši zmanjšalo. Ni znano, ali je to posledica učinka zdravila na samce, na samice ali na oba spola. V 6-mesečni študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri miših z uporabo istega analognega protitelesa proti mišjem  $TNF_{\alpha}$  so opažali kopičenje kristalov na lečni kapsuli nekaterih mišjih samcev, ki so prejeli zdravilo. Pri bolnikih specifične oftalmološke preiskave za oceno pomembnosti tega izsledka za človeka niso bile izvedene.

Dolgoročne študije za ovrednotenje kancerogenosti infliksimumaba niso bile izvedene. Študije pri miših s pomanjkanjem  $TNF_{\alpha}$  niso pokazale povečanja pogostnosti tumorjev po provokaciji z znanimi sprožilci novih tumorjev in/ali spodbujevalci.

Novozelandski beli zajci so dobro prenašali zdravilo Remsima, ki so ga prejeli subkutano v dejanskih koncentracijah, namenjenih uporabi pri ljudeh.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

ocetna kislina  
natrijev acetat trihidrat  
sorbitol  
polisorbitat 80  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### 6.3 Rok uporabnosti

4 leta

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

Ne zamrzujte. Shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranite pri temperaturi do  $25^{\circ}\text{C}$  za največ 28 dni. Če zdravila ne uporabite v 28 dneh, ga morate zavreči.

### 6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Zdravilo Remsima 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Zdravilo Remsima 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo (steklo tipa I) z batnim zamaškom (iz elastomera s prevleko Flurotec) in iglo s trdim ščitnikom za iglo. Pakiranja po:

- 1 napolnjena injekcijska brizga (1 ml sterilne raztopine) z 2 alkoholnima zložencema.
- 2 napolnjeni injekcijski brizgi (1 ml sterilne raztopine) z 2 alkoholnima zložencema.
- 4 napolnjene injekcijske brizge (1 ml sterilne raztopine) s 4 alkoholnimi zloženci.
- 6 napolnjene injekcijske brizge (1 ml sterilne raztopine) s 6 alkoholnimi zloženci.

Zdravilo Remsima 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi s samodejnim ščitnikom za iglo

Zdravilo Remsima 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo s samodejnim ščitnikom za iglo.

Injekcijska brizga je izdelana iz stekla tipa I z batnim zamaškom (iz elastomera s prevleko Flurotec) in iglo s trdim ščitnikom za iglo.

Pakiranja po:

- 1 napolnjena injekcijska brizga s samodejnim ščitnikom za iglo (1 ml sterilne raztopine) z 2 alkoholnima zložencema.
- 2 napolnjeni injekcijski brizgi s samodejnim ščitnikom za iglo (1 ml sterilne raztopine) z 2 alkoholnima zložencema.
- 4 napolnjene injekcijske brizge s samodejnim ščitnikom za iglo (1 ml sterilne raztopine) s 4 alkoholnimi zloženci.
- 6 napolnjene injekcijske brizge s samodejnim ščitnikom za iglo (1 ml sterilne raztopine) s 6 alkoholnimi zloženci.

Zdravilo Remsima 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Zdravilo Remsima 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo za samoinjiciranje. Injekcijska brizga v injekcijskem peresniku je izdelana iz stekla tipa I z batnim zamaškom (iz elastomera s prevleko Flurotec) in iglo s trdim ščitnikom za iglo.

Pakiranja po:

- 1 napoljen injekcijski peresnik (1 ml sterilne raztopine) z 2 alkoholnima zložencema.
- 2 napolnjena injekcijska peresnika (1 ml sterilne raztopine) z 2 alkoholnima zložencema.
- 4 napolnjeni injekcijski peresniki (1 ml sterilne raztopine) s 4 alkoholnimi zloženci.
- 6 napolnjeni injekcijski peresniki (1 ml sterilne raztopine) s 6 alkoholnimi zloženci.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Zdravilo Remsima je bistra do opalescentna in brezbarvna do blede rjava raztopina. Raztopine ne smete uporabiti, če je motna, razbarvana ali če so prisotni neprosojni delci.

Po uporabi napolnjeno injekcijsko iglo/napolnjeno injekcijsko iglo s samodejnim ščitnikom za iglo/napoljen injekcijski peresnik odložite v vsebnik, odporen na prebadanje, in zavržite skladno z lokalnimi predpisi. Pripomočka za injiciranje ne reciklirajte. Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/13/853/006  
EU/1/13/853/007  
EU/1/13/853008  
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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 22. november 2019

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**



**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN  
PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA  
SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

CELLTRION, Inc.  
23, Academy-ro,  
Yeonsu-gu, Incheon, 22014  
Republika Koreja

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

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Nuvisan GmbH  
Wegenerstraße 13,  
89231 Neu Ulm,  
Nemčija

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

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

Midas Pharma GmbH  
Rheinstraße 49  
55218 Ingelheim am Rhein  
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Izobraževalni program obsega opozorilno kartico za bolnika, ki jo ima bolnik pri sebi. Kartica je namenjena beleženju datumov in rezultatov določenih prefiskav kot tudi lažji izmenjavi posebnih informacij glede trenutnega zdravljenja z zdravilom med bolnikom in zdravstvenim(i) delavcem(i), ki sodeluje(jo) pri zdravljenju bolnika.

**Opozorilna kartica za bolnika** mora vsebovati naslednja pomembna sporočila:

- Opomnik za bolnike, da morajo pokazati opozorilno kartico za bolnika vsem zdravstvenim delavcem, ki sodelujejo pri zdravljenju (tudi v nujnih stanjih) ter sporočilo za zdravstvene delavce, da bolnik uporablja zdravilo Remsima.
- Navedba glede potrebnega beleženja imena ter številke serije zdravila.
- Prostor za beleženje tipa, datuma in rezultata presejalnih testov na TB.
- Da lahko zdravljenje z zdravilom Remsima zveča tveganje za resne okužbe/sepsa, oportunistične okužbe, tuberkulozo, reaktivacijo hepatitisa B in okužbo z BCG pri dojenčkih, ki so bili *in utero* ali med dojenjem izpostavljeni infliksimabu, in kdaj poiskati zdravniško pomoč.
- Kontaktni podatki zdravnika, ki je predpisal zdravilo.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Remsima 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
infliksimab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 100 mg infliksimaba.  
Po rekonstituciji en ml vsebuje ml 10 mg infliksimaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: saharoza, polisorbit 80, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

1 viala  
2 viali  
3 viale  
4 viale  
5 vial

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

intravenska uporaba

Pred uporabo rekonstituirajte in razredčite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

EXP pri sobni temperaturi \_\_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Lahko se shranjuje pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje do 6 mesecev, vendar ne dlje od originalnega datuma izteka roka uporabnosti.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/13/853/0011 viala  
EU/1/13/853/002 2 viali  
EU/1/13/853/003 3 viala  
EU/1/13/853/004 4 viala  
EU/1/13/853/005 5 vial

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Remsima 100 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Remsima 100 mg prašek za koncentrat  
infliksimab  
i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

100 mg

**6. DRUGI PODATKI**



## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **ZUNANJA OVOJNINA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO S SAMODEJNIM ŠČITNIKOM ZA IGLO**

#### **1. IME ZDRAVILA**

Remsima 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
inflksimab

#### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena 1-ml enodmerna napolnjena injekcijska brizga vsebuje 120 mg inflksimaba.

#### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injekcije

#### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga z 2 alkoholnima zložencema

1 napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom za iglo z 2 alkoholnima zložencema

2 napolnjeni injekcijski brizgi z 2 alkoholnima zložencema

2 napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom za iglo z 2 alkoholnima zložencema

4 napolnjene injekcijske brizge s 4 alkoholnimi zloženci

4 napolnjene injekcijske brizge s ščitnikom za iglo s 4 alkoholnimi zloženci

6 napolnjene injekcijske brizge s 6 alkoholnimi zloženci

6 napolnjene injekcijske brizge s ščitnikom za iglo s 6 alkoholnimi zloženci

#### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

#### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

#### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/13/853/006 1 napolnjena injekcijska brizga  
EU/1/13/853/009 1 napolnjena injekcijska brizga s samodejnim ščitnikom za iglo  
EU/1/13/853/007 2 napolnjeni injekcijski brizgi  
EU/1/13/853/010 2 napolnjeni injekcijski brizgi s samodejnim ščitnikom za iglo  
EU/1/13/853/008 4 napolnjene injekcijske brizge  
EU/1/13/853/011 4 napolnjene injekcijske brizge s samodejnim ščitnikom za iglo  
EU/1/13/853/015 6 napolnjene injekcijske brizge  
EU/1/13/853/016 6 napolnjene injekcijske brizge s samodejnim ščitnikom za iglo

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Remsima 120 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI S SAMODEJNIM ŠČITNIKOM ZA IGLO**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Remsima 120 mg injekcija  
infliksimab  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

120 mg

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA OVOJNINA ZA NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK****1. IME ZDRAVILA**

Remsima 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
infliksimab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En 1-ml enoodmeren napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 120 mg infliksimaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, sorbitol, polisorbitat 80, voda za injekcije

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

1 napolnjen injekcijski peresnik z 2 alkoholnima zložencema  
2 napolnjena injekcijska peresnika z 2 alkoholnima zložencema  
4 napolnjeni injekcijski peresniki s 4 alkoholnimi zloženci  
6 napolnjenih injekcijskih peresnikov s 6 alkoholnimi zloženci

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/13/853/012 1 napolnjen injekcijski peresnik  
EU/1/13/853/013 2 napolnjena injekcijska peresnika  
EU/1/13/853/014 4 napolnjeni injekcijski peresniki  
EU/1/13/853/017 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Remsima 120 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Remsima 120 mg injekcija  
infliksimab  
subkutana uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

120 mg

**6. DRUGI PODATKI**

## Remsima

infliksimab

### Opozorilna kartica za bolnika

Kartico pokažite vsem zdravnikom, ki sodelujejo pri vašem zdravljenju.

Ta opozorilna kartica za bolnika vsebuje pomembne varnostne informacije, ki jih morate poznati preden prejmete zdravilo Remsima, ter med zdravljenjem z njim.

Ime bolnika:

Ime zdravnika:

Telefonska številka zdravnika:

Ko prejmete novo kartico, imejte to kartico pri sebi še 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Remsima.

Preden začnete uporabljati to zdravilo, natančno preberite navodilo za uporabo.

Datum začetka zdravljenja z zdravilom Remsima:

Trenutno odmerjanje:

Pomembno je, da si vi in zdravnik zabeležita ime in številko serije vašega zdravila.

Lastniško ime:

Številka serije:

Zdravnik naj zabeleži tip in datum zadnjega presejaln-ega(ih) test-a(ov) za tuberkulozo (TBC):

Test:

Test:

Datum:

Datum:

Rezultat:

Rezultat:

Pri vsakem obisku zdravnika imejte s seboj tudi seznam vseh drugih zdravil, ki jih jemljete.

Alergije:

Seznam ostalih zdravil:

## Okužbe

### Pred zdravljenjem s tem zdravilom

- Zdravniku povejte, če imate kakršno koli, tudi najmanjšo okužbo.
- Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kdaj imeli tuberkulozo ali če ste bili v tesnem stiku s tuberkuloznim bolnikom. Zdravnik vas bo testiral, da bo ugotovil ali imate tuberkulozo. Zdravnik naj zabeleži tip in datum zadnjega presejalnega testa(ov) za TBC na opozorilno kartico.
- Zdravniku povejte, če imate hepatitis B ali če sumite, da ste nosilec virusa hepatitis B.

### Med zdravljenjem s tem zdravilom

- Zdravniku morate takoj povedati, če imate znake, ki kažejo na okužbo. Ti znaki so zvišana telesna temperatura, utrujenost, (trdovraten) kašelj, kratka sapa, izguba telesne mase, nočno potenje, driska, rane, težave z zobmi, pekoče uriniranje ali gripi podobni znaki.

### Nosečnost, dojenje in cepljenja

- Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Remsima ali če dojite, je pomembno, da o tem obvestite zdravnika vašega dojenčka, preden dojenček prejme katero koli cepivo. Vaš dojenček v obdobju 12 mesecev po rojstvu ali med dojenjem ne sme prejeti "živega cepiva", kot je cepivo BCG (uporablja se za preprečevanje tuberkuloze), razen če zdravnik vašega dojenčka predlaga drugače.

To kartico nosite s seboj še 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Remsima ali v primeru nosečnosti še 12 mesecev po rojstvu otroka. Neželeni učinki se lahko pojavijo še dolgo časa po zadnjem odmerku zdravila.



## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Remsima 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje infliksimab

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi opozorilno kartico za bolnika, na kateri so navedeni pomembnejši varnostni podatki, ki jih morate poznati, preden prejmete zdravilo Remsima in tudi med zdravljenjem z njim.
- Ko prejmete novo kartico, imejte to kartico pri sebi še 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Remsima.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Remsima in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Remsima
3. Kako boste dobivali zdravilo Remsima
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Remsima
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Remsima in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Remsima vsebuje učinkovino infliksimab. Infliksimab je monoklonsko protitelo - Vrsta beljakovine, ki se veže na določeno tarčo v telesu, imenovano TNF (tumorje nekrotizirajoči faktor).

Zdravilo Remsima spada v skupino zdravil, ki se imenujejo "zaviralci TNF". Uporablja se za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni pri odraslih:

- revmatoidni artritis
- psoriatični artritis
- ankilozirajoči spondilitis (Bechterew sindrom)
- psoriza

Zdravilo Remsima se uporablja tudi za zdravljenje odraslih in otrok starih 6 let in več za:

- Crohnovo bolezen
- ulcerozni kolitis

Zdravilo Remsima deluje tako, da se selektivno veže na TNF-alfa in zavira njegovo delovanje. TNF-alfa sodeluje v procesu vnetja v telesu, zato se z njegovim zaviranjem vnetje v telesu lahko zmanjša.

#### Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov. Če imate aktivni revmatoidni artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Remsima skupaj z zdravilom, imenovanim metotreksat, za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- upočasnitev napredovanja okvare sklepov,

- izboljšanje telesne sposobnosti.

### **Psoriatični artritis**

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriaza. Če imate aktivni psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Remsima za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- upočasnitev napredovanja okvare sklepov,
- izboljšanje telesne sposobnosti.

### **Ankilozirajoči spondilitis (Bechterew sindrom)**

Ankilozirajoči spondilitis je vnetna bolezen hrbtenice. Če imate ankilozirajoči spondilitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Remsima za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- izboljšanje telesne sposobnosti.

### **Psoriaza**

Psoriaza (luskavica) je vnetna bolezen kože. Če imate zmerno do hudo psoriazo s plaki, boste najprej prejeli druga zdravila ali drugo terapijo, npr. fototerapijo. Če ta zdravila ali terapije ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Remsima za zmanjševanje znakov in simptomov bolezni.

### **Ulcerozni kolitis**

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen črevesja. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Remsima za zdravljenje vaše bolezni.

### **Crohnova bolezen**

Crohnova bolezen je vnetna bolezen črevesja. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Remsima za:

- zdravljenje aktivne Chronove bolezni,
- zmanjšanje števila nenormalnih odprtin (fistul), ki tvorijo povezavo med črevesjem in kožo, in ki jih niso odpravila druga zdravila ali kirurški poseg.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Remsima**

### **Zdravila Remsima ne smete dobivati**

- če ste alergični na infliksimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na glodalske proteine,
- če imate tuberkulozo (TBC) ali katero drugo hudo okužbo, npr. pljučnico ali sepsa (resno bakterijsko okužbo krvi),
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje.

Ne uporabljajte zdravila Remsima, če menite, da se katero od zgoraj navedenih stanj nanaša na vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete jemati zdravilo Remsima.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred ali med zdravljenjem z zdravilom Remsima, se v naslednjih primerih posvetujte z zdravnikom:

#### Predhodno ste se že zdravili s katerim koli zdravilom, ki vsebuje infliksimab

- Povejte zdravniku, če ste se v preteklosti že zdravili z zdravili, ki vsebujejo infliksimab in sedaj ponovno začnete zdravljenje z zdravilom Remsima.
- Če ste prekinili zdravljenje z zdravilom, ki vsebuje infliksimab, za več kot 16 tednov, obstaja večje tveganje za pojav alergijskih reakcij ob ponovni uvedbi zdravljenja.

## Okužbe

- Preden prejmete zdravilo Remsima, povejte zdravniku, če imate okužbo, tudi če je zelo blaga.
- Preden prejmete zdravilo Remsima, povejte zdravniku, če ste kdaj živeli v ali potovali po krajih, kjer so pogoste okužbe, imenovane histoplasmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza. Te okužbe povzročajo posebne vrste gliv, ki lahko prizadenejo pljuča ali druge dele telesa.
- Med zdravljenjem z zdravilom Remsima se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Če ste stari 65 let ali več, je to tveganje večje.
- Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo okužbe, ki jih povzročajo virusi, glive bakterije ali drugi organizmi iz okolja, ter sepsa, kar je lahko življenjsko nevarno.
- Zdravniku takoj povejte, če ste dobili simptome okužbe med zdravljenjem z zdravilom Remsima. Simptomi vključujejo zvišano telesno temperaturo, kašelj, gripi podobne simptome, splošno slabo počutje, rdečo ali vročo kožo, rane ali težave z zobmi in dlesnimi. Zdravnik vam bo morda priporočil začasno prekinitev zdravljenja z zdravilom Remsima.

## Tuberkuloza (TBC)

- Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli kdaj v preteklosti tuberkulozo ali če ste bili v tesnejšem stiku z osebo s tuberkulozo ali z osebo, ki je v preteklosti imela tuberkulozo.
- Zdravnik bo opravil tuberkulinski test, da ugotovi ali imate tuberkulozo. Pri bolnikih, že zdravljenih z infliksimabom, so poročali o primerih tuberkuloze, tudi pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z zdravili proti TBC. Zdravnik bo vpisal te preiskave na vašo opozorilno kartico za bolnika.
- Če zdravnik sumi, da je možno da imate tuberkulozo, vas bo lahko zdravil z zdravili za tuberkulozo, preden boste začeli zdravljenje z zdravilom Remsima.
- Če se v času zdravljenja pojavijo znaki tuberkuloze, o tem nemudoma obvestite zdravnika. Znaki vključujejo trdovraten kašelj, hujšanje, utrujenost, zvišano telesno temperaturo, nočno potenje.

## Virus hepatitisa B

- Preden prejmete zdravilo Remsima, povejte zdravniku, če ste prenašalec hepatitisa B ali če ste ga imeli kdaj v preteklosti.
- Povejte zdravniku, če mislite, da pri vas obstaja možnost, da bi se okužili s hepatitisom B.
- Zdravnik vas mora testirati za virus hepatitisa B.
- Zdravljenje z zaviralci TNF, kot je zdravilo Remsima, lahko vodi do reaktivacije virusa hepatitisa B pri bolnikih, ki prenašajo ta virus, kar je lahko v nekaterih primerih življenjsko nevarno.
- Če pri vas pride do reaktivacije hepatitisa B, bo zdravnik morda moral prekiniti vaše zdravljenje in vam dati zdravila, na primer za učinkovito protivirusno zdravljenje skupaj s podpornim zdravljenjem.

## Težave s srcem

- Povejte zdravniku, če imate kakršne koli težave s srcem, kot na primer blago srčno popuščanje.
- Zdravnik bo skrbno spremljal vaše srce.
- Zdravniku povejte takoj, če se med zdravljenjem z zdravilom Remsima pojavijo novi znaki srčnega popuščanja ali se obstoječi znaki poslabšajo. Znaki so kratka sapa ali otekanje stopal.

## Rak in limfom

- Preden prejmete zdravilo Remsima, povejte zdravniku, če imate ali ste imeli kdaj v preteklosti limfom (vrsta krvnega raka) oziroma katero koli drugo vrsto raka.
- Bolniki s hudo obliko revmatoidnega artritisa, ki imajo to bolezen že dolgo časa, imajo lahko večje tveganje za nastanek limfoma.

- Otroci in odrasli, ki prejemajo zdravilo Remsima, imajo lahko povečano tveganje za pojav limfoma ali katere druge vrste raka.
- Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, vključno z infliksimabom, se je pojavila redka oblika raka, ki mu pravimo hepatosplenični limfom celic T. Od teh bolnikov je bila večina najstnikov ali mladih moških in večina je imela Crohnovo bolezen ali ulcerozni kolitis. Ta vrsta raka je bila običajno smrtna. Skoraj vsi bolniki so poleg zaviralcev TNF prejeli tudi zdravila, ki vsebujejo azatioprin ali merkaptopurin.
- Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so se pojavile določene vrste kožnega raka. Povejte zdravniku, če med ali po zdravljenju opazite na koži kakršne koli spremembe ali izrastke.
- Pri nekaterih ženskah z revmatoidnim artritisom, ki so se zdravile z infliksimabom, se je pojavil rak materničnega vratu. Ženskam, ki prejemajo zdravilo Remsima, vključno s starejšimi od 60 let, lahko zdravnik priporoči redne presejalne teste za raka materničnega vratu.

#### Pljučna bolezen ali bolniki, ki veliko kadijo

- Preden prejmete zdravilo Remsima, povejte zdravniku, če imate kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB) ali če veliko kadite.
- Bolniki s KOPB in tisti, ki veliko kadijo, imajo lahko povečano tveganje za nastanek raka pri zdravljenju z zdravilom Remsima.

#### Bolezni živčevja

- Preden prejmete zdravilo Remsima, povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj prej že imeli kakršne koli nevrološke težave. To vključuje bolezni, kot so multipla skleroza, Guillain-Barréjev sindrom, če ste imeli napade krčev ali so vam diagnosticirali "optični nevritis".

Zdravniku povejte takoj, če se pojavijo simptomi nevrološke bolezni med zdravljenjem z zdravilom Remsima. Znaki vključujejo spremembe vida, šibkost v rokah in nogah, odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

#### Nenormalne odprtine na koži

- Obvestite zdravnika, če imate na koži nenormalne odprtine (fistule), preden začnete prejemati zdravilo Remsima.

#### Cepljenje

- Obvestite zdravnika, če ste bili pred kratkim cepljeni ali boste cepljeni.
- Vsa priporočena cepljenja morate prejeti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Remsima. Med zdravljenjem z zdravilom Remsima lahko prejmete nekatera cepiva, vendar med uporabo zdravila Remsima ne smete prejeti živih cepiv (cepiv, ki vsebujejo žive, a oslabljene povzročitelje okužb), saj lahko le-ta povzročijo okužbo.
- Če ste zdravilo Remsima prejeli v času nosečnosti, lahko tudi pri vašem dojenčku obstaja večje tveganje za okužbo kot rezultat prejema živega cepiva v prvem letu življenja. Pomembno je, da zdravnike vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce obvestite, da ste prejeli zdravilo Remsima, da bodo lahko presodili, kdaj sme vaš dojenček prejeti katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (uporablja se za preprečevanje tuberkuloze).
- Če dojdete, je pomembno, da zdravnike vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce obvestite o vaši uporabi zdravila Remsima, preden vaš dojenček prejme katero koli cepivo. Za več informacij glejte poglavje o Nosečnosti in dojenju.

#### Povzročitelji okužb v terapevtske namene

- Obvestite zdravnika, če ste pred kratkim prejeli ali boste prejeli povzročitelje okužb v terapevtske namene (kot je uporaba BCG za zdravljenje raka).

### Kirurški ali zobozdravstveni posegi

- Obvestite zdravnika, če je pri vas načrtovan kirurški ali zobozdravstveni poseg.
- Obvestite kirurga ali zobozdravnika, da prejimate zdravilo Remsima in mu pokažite svojo opozorilno kartico za bolnika.

### Težave z jetri

- Pri nekaterih bolnikih, ki prejema zdravilo Remsima, so se pojavile resne težave z jetri.
- Takoj obvestite zdravnika, če se med zdravljenjem z zdravilom Remsima pojavijo simptomi težav z jetri. Znaki vključujejo porumenelost kože in oči, temno rjavo obarvan urin, bolečino ali oteklino na zgornji desni strani želodčnega predela, bolečino v sklepih, kožne izpuščaje ali zvišano telesno temperaturo.

### Nizko število krvnih celic

- Pri nekaterih bolnikih, ki prejema zdravilo Remsima, telo morda ne bo tvorilo dovolj krvnih celic, ki pomagajo v boju proti okužbam ali pri zaustavljanju krvavitve.
- Takoj obvestite zdravnika, če se med zdravljenjem z zdravilom Remsima pojavijo simptomi nizkega števila krvnih celic. Znaki vključujejo dolgotrajno zvišano telesno temperaturo, večjo nagnjenost h krvavitvam ali k nastanku podplutb, majhne rdeče ali vijolične pike, ki jih povzročijo podkožna krvavitve, ali bledico.

### Bolezni imunskega sistema

- Pri nekaterih bolnikih, ki prejema zdravilo Remsima, so se pojavili simptomi bolezni imunskega sistema, imenovane lupus.
- Takoj obvestite zdravnika, če se med zdravljenjem z zdravilom Remsima pojavijo simptomi lupusa. Znaki vključujejo bolečino v sklepih ali izpuščaj na licih ali rokah, ki je občutljiv na sončno svetlobo.

### **Otroci in mladostniki**

Zgoraj navedene informacije veljajo tudi na otroke in mladostnike. Poleg tega še:

- Pri nekaterih otrocih in najstnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, kot je infliksimab, se je razvil rak, vključno z zelo neobičajnimi oblikami, ki se včasih končajo s smrtnim izidom.
- V primerjavi z odraslimi so se pri otrocih, ki so uporabljali infliksimab, pogosteje pojavile okužbe.
- Otroci morajo prejeti priporočena cepljenja, preden se začnejo zdraviti z zdravilom Remsima. Otroci lahko med zdravljenjem z zdravilom Remsima prejmejo nekatera cepiva, vendar med uporabo zdravila Remsima ne smejo prejeti živih cepiv.

Zdravilo Remsima se sme pri otrocih uporabljati samo za zdravljenje Chronove bolezni ali ulceroznega kolitisa. Otroci morajo biti stari 6 let ali starejši.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom, preden boste prejeli zdravilo Remsima.

### **Druga zdravila in zdravilo Remsima**

Bolniki z vnetnimi boleznimi že prejema zdravila za zdravljenje le teh. Ta zdravila lahko povzročijo neželene učinke. Zdravnik vam bo svetoval, katera zdravila morate še naprej jemati tudi med zdravljenjem z zdravilom Remsima.

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo, vključno s katerimikoli drugimi zdravili za zdravljenje Crohnove bolezni, ulceroznega

kolitisa, revmatoidnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, psoriatičnega artritisa ali psorijaze in z zdravili, ki se jih dobi brez recepta, kot so vitamini in rastlinski pripravki.

Še posebej povejte zdravniku, če uporabljate katero od naslednjih zdravil:

- Zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem.
- Kineret (ki vsebuje anakinra). Zdravilo Remsima in Kineret se ne smeta uporabljati skupaj.
- Orencia (ki vsebuje abatacept). Zdravilo Remsima in Orencia se ne smeta uporabljati skupaj.

Med uporabo zdravila Remsima ne smete prejeti živih cepiv. Če ste prejeli zdravilo Remsima med nosečnostjo ali če prejimate zdravilo Remsima med dojenjem, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, ki skrbijo za vašega dojenčka, preden vaš dojenček prejme katerokoli cepivo.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden boste prejeli zdravilo Remsima.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Zdravilo Remsima se lahko uporablja med nosečnostjo ali med dojenjem le, če zdravnik meni, da je to pri vas potrebno.
- Če prejimate zdravilo Remsima, je treba preprečiti nosečnost med zdravljenjem in še vsaj 6 mesecev po prenehanju zdravljenja. Glede uporabe kontracepcije med tem časom se posvetujte z zdravnikom.
- Če ste v času nosečnosti prejeli zdravilo Remsima, ima vaš dojenček lahko povečano tveganje za okužbe.
- Pomembno je, da zdravnike vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce obvestite, da ste prejeli zdravilo Remsima, preden vaš dojenček prejme katerokoli cepivo. Če ste v času nosečnosti prejeli zdravilo Remsima, lahko cepljenje dojenčka s cepivom BCG (uporablja se za preprečevanje tuberkuloze) v obdobju 12 mesecev po rojstvu povzroči okužbo z resnimi zapleti, vključno s smrtjo. Živih cepiv, kot je cepivo BCG, se vašemu dojenčku ne sme dati v obdobju 12 mesecev po rojstvu, razen če zdravnik vašega dojenčka predlaga drugače. Za več informacij glejte poglavje o cepljenjih.
- Če dojite, je pomembno, da zdravnike vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce obvestite o vaši uporabi zdravila Remsima, preden vaš dojenček prejme katero koli cepivo. Živih cepiv se vašemu dojenčku ne sme dati med dojenjem, razen če zdravnik vašega dojenčka predlaga drugače.
- Pri dojenčkih, rojenih materam, ki so bile med nosečnostjo zdravljenje z infliksimabom, so poročali o močnem znižanju števila belih krvnih celic. Če ima vaš dojenček pogosto zvišano telesno temperaturo ali okužbe, takoj obvestite njegovega zdravnika.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Remsima verjetno ne vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja z orodji ali stroji. Če se po prejemu zdravila Remsima počutite utrujeni, omotični ali se ne počutite dobro, ne smete voziti ali upravljati kakršnih koli orodij ali strojev.

### **Zdravilo Remsima vsebuje natrij**

Zdravilo Remsima vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija". Zdravilo Remsima je pred uporabo zmešano z raztopino, ki vsebuje natrij. Posvetujte se z zdravnikom, če ste na dieti z zmanjšanim vnosom soli.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Remsima**

### **Revmatoidni artritis**

Običajni odmerek je 3 mg na kg telesne mase.

### **Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis (Bechterew sindrom), psorijaza, ulcerozni kolitis in**

## Crohnova bolezen

Običajni odmerek je 5 mg na kg telesne mase.

### Kako uporabljati zdravilo Remsima

- Zdravilo Remsima vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra.
- Zdravilo za infundiranje bo pripravil zdravnik ali medicinska sestra.
- Zdravilo vam bodo dali v obliki infuzije (kapalne) (v času 2 ur) v eno od ven, običajno v roki. Po tretjem odmerku se bo zdravnik morda odločil, da vam čas infundiranja zdravila Remsima skrajša na 1 uro.
- Med prejemanjem zdravila Remsima in še eno do dve uri potem vas bodo spremljali.

### Koliko zdravila Remsima uporabiti

- Zdravnik bo določil odmerek, ki ga boste prejeli, in kako pogosto ga boste prejeli. To bo odvisno od vaše bolezni, telesne mase in tega, kako se odzivate na zdravilo Remsima.
- V spodnji preglednici je prikazano, kako pogosto boste običajno prejeli to zdravilo po prvem odmerku.

drugi odmerek	2 tedna po prvem odmerku
tretji odmerek	6 tednov po prvem odmerku
nadaljnji odmerki	vsakih 6 do 8 tednov, odvisno od vaše bolezni

### Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Pri otrocih (starih 6 let ali več), ki se zdravijo zaradi Chronove bolezni ali ulceroznega kolitisa, je priporočeni odmerek enak kot pri odraslih.

### Če ste prejeli prevelik odmerek zdravila Remsima

Ker boste zdravilo prejeli od zdravnika ali medicinske sestre, je zelo malo verjetno, da ga boste prejeli preveč. Ni poznanih neželenih učinkov zaradi prejetja prevelikega odmerka zdravila Remsima.

### Če ste pozabili ali izpustili odmerek zdravila Remsima

Če ste pozabili ali izpustili dogovorjen termin, da bi prejeli zdravilo Remsima, se čim prej dogovorite za naslednjega.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

## 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki so večinoma blagi do zmerni, vendar se lahko pri nekaterih bolnikih pojavijo resni neželeni učinki, ki jih je treba zdraviti. Neželeni učinki se lahko pojavijo tudi po koncu zdravljenja z zdravilom Remsima.

### Če opazite katerega od naslednjih učinkov, nemudoma obvestite zdravnika:

- **znaki alergijske reakcije**, na primer otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, ki lahko povzročijo težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaj, koprivnica, otekanje dlani, stopal ali gležnjev. Nekatero od teh reakcij so lahko resne ali življenjsko nevarne. Alergijska reakcija lahko nastopi v času 2 ur po injekciji pa tudi kasneje. Drugi znaki z alergijo povezanih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo do 12 dni po prejemu injekcije, so bolečina v mišicah, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali v čeljusti, vnetje žrela ali glavobol.
- **znaki težav s srcem**, na primer nelagodje ali bolečina v prsnem košu, bolečina v roki, bolečina v trebuhu, kratka sapa, tesnoba, vrtoglavica, omotica, omedlevica, potenje, siljenje na bruhanje (občutek slabosti), bruhanje, drhtenje ali razbijanje v prsnem košu, hitro ali počasno bitje srca in otekanje stopal.
- **znaki okužbe (vključno s TBC)**, na primer zvišana telesna temperatura, občutek utrujenosti, kašelj, ki je lahko trdovraten, kratka sapa, gripi podobni simptomi, hujšanje, nočno potenje,



driska, rane, nabiranje ognjokov v črevesju ali okoli anusa (absces), težave z zobmi ali pekoč občutek med uriniranjem.

- **možni znaki raka**, vključno z, vendar ne omejeno na otekanje bezgavk, izgubo telesne mase, zvišano telesno temperaturo, nenavadnimi kožnimi vozlički, spremembami znamenj ali barve kože, ali nenavadne vaginalne krvavitve.
- **znaki težav s pljuči**, na primer kašelj, težave z dihanjem ali stiskanje v prsih.
- **znaki težav z živčevjem (vključno s težavami z očmi)**, na primer znaki možganske kapi (nenadna odrevenelost ali šibkost obraza, rok ali nog, predvsem na eni strani telesa; nenadna zmedenost, težave z govorom ali razumevanjem; težave z vidom na enem ali obeh očesih, težave s hojo, omotica, izguba ravnotežja ali koordinacije, ali hud glavobol), epileptični napadi, mravljinčji/občutek odrevenelosti v kateremkoli delu telesa ali, šibkost rok ali nog, spremembe vida, na primer dvojni vid ali druge težave z očmi.
- **znaki težav z jetri** (vključno z okužbo s hepatitisom B, če ste imeli hepatitis B v preteklosti), na primer porumenelost kože ali oči, temno rjavo obarvan urin, bolečina ali oteklina na zgornji desni strani želodčnega predela, bolečina v sklepih, kožni izpuščaji ali zvišana telesna temperatura.
- **znaki motnje v delovanju imunskega sistema**, na primer bolečina v sklepih ali izpuščaj na licih ali rokah, ki je občutljiv na sončno svetlobo (lupus), ali kašelj, kratka sapa, zvišana telesna temperatura ali kožni izpuščaj (sarkoidoza).
- **znaki znižanega števila krvnih celic**, na primer dolgotrajno zvišana telesna temperatura, večja nagnjenost h krvavitvam ali k nastanku podplutb, majhne rdeče ali vijolične pike zaradi podkožne krvavitve ali bledica.
- **znaki resnih težav s kožo**, kot so rdečkaste spremembe z izgledom tarče ali okrogle lise na trupu, pogosto z mehurji v središču, velika področja kože, ki se lušči ali lupi, razjede v ustih, grlu, nosu, na spolovilih in očeh ali majhne gnojne bule, ki se lahko razširijo po celem telesu. Te kožne reakcije lahko spremlja zvišana telesna temperatura.

Če opazite katerega od zgornjih znakov, morate nemudoma obvestiti zdravnika.

Pri uporabi zdravila Remsima so opazili naslednje neželene učinke:

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- želodčne bolečine, občutek slabosti
- virusne okužbe, na primer herpes ali gripa
- okužbe zgornjih dihal, na primer sinusitis
- glavobol
- neželeni učinek zaradi infuzije
- bolečine.

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- spremenjeno delovanje vaših jeter, povečanje vrednosti jetrnih encimov (pokaže se v izvidih krvnih preiskav)
- okužbe pljuč in prsnega koša, na primer bronhitis ali pljučnica
- težko ali boleče dihanje, bolečine v prsih
- krvavitev v želodcu ali črevesju, driska, prebavne motnje, zgaga, zaprtje
- koprivnica (urtikarija), srbeč izpuščaj ali suha koža
- težave z ravnotežjem ali občutek omotice
- zvišana telesna temperatura, povečano potenje
- težave s krvnim obtokom, na primer nizek ali visok krvni tlak
- podplutbe, vročinski oblivi ali krvavitev iz nosu, topla in pordela koža (zardevanje)
- občutek utrujenosti ali šibkosti
- bakterijske okužbe, na primer zastrupitev krvi, absces ali okužba kože (celulitis)
- okužba kože zaradi glivic
- težave s krvjo, kot na primer anemija ali nizko število belih krvnih celic
- otekle bezgavke

- depresija, težave s spanjem
- težave z očmi, vključno z rdečimi očmi in okužbami
- hitro bitje srca (tahikardija) ali razbijanje (palpitacije)
- bolečine v sklepih, mišicah ali hrbtu
- okužbe sečil
- luskavica, kožne težave, kot na primer ekcem, in izpadanje las
- reakcije na mestu injiciranja, na primer bolečina, otekanje, pordelost ali srbenje
- mrzlica, kopičenje vode pod kožo, ki povzroča otekanje
- občutek otrplosti ali mravljincev.

**Občasni:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- slaba prekrvavitev, otekanje ven
- kopičenje krvi izven krvnih žil (hematom) ali nastajanje podplutb
- kožne težave, na primer pojav mehurjev, bradavic, nenormalno obarvanje kože ali pigmentacija, otekle ustnice, ali zadebelitev kože, ali rdeča, krastasta in luskasta koža
- hude alergijske reakcije (npr. anafilaksija), motnja v delovanju imunskega sistema (lupus), alergijske reakcije na tuje beljakovine
- počasnejše celjenje ran
- otekanje jeter (hepatitis) ali žolčnika, okvara jeter
- občutek pozabljenosti, razdražljivosti, zmedenosti, živčnosti
- težave z očmi, vključno z zameglenim vidom ali slabovidnostjo, otečene oči ali ječmen na očesu, okužba roženice (prozornega dela očesa)
- novo nastalo srčno popuščanje ali poslabšanje srčnega popuščanja, počasen srčni utrip
- omedlevica
- epileptični krči, težave z živčevjem
- odprtina v debelem črevesju ali zamašitev tankega črevesja, želodčne bolečine ali krči
- otekanje trebušne slinavke (pankreatitis)
- glivične okužbe, na primer okužba s kvasovkami ali glivična okužba nohtov
- težave s pljuči (na primer edem)
- tekočina okrog pljuč (pleuralni izliv)
- zoženje dihalnih poti v pljučih, ki povzročata težave z dihanjem
- vnetja pljučna mrena, ki povzročata ostre bolečine v prsnem košu, ki so močnejše ob dihanju (plevritis)
- tuberkuloza
- okužbe ledvic
- nizko število trombocitov, preveliko število belih krvnih celic
- okužbe nožnice
- rezultati krvnih preiskav, ki kažejo "protitelesa" proti lastnemu telesu
- spremembe ravni holesterola in maščob v krvi.

**Redki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- vrsta krvnega raka (limfom)
- nezadostna oskrba telesa s kisikom preko krvi, motnje pretoka, kot na primer zožitev krvnih žil
- vnetje možganskih ovojnic (meningitis)
- okužbe zaradi oslabiljenega imunskega sistema
- okužba s hepatitisom B, če ste ga že preboleli v preteklosti
- vnetja jeter zaradi težav z imunskim sistemom (avtoimunski hepatitis)
- težave z jetri, ki povzročajo porumenelost kože ali oči (zlatenica)
- vnetje jeter kot posledica napada imunskega sistema na jetra
- majhen vnet predel v tkivu
- nenormalno otekanje ali rast tkiva
- huda alergijska reakcija, ki lahko povzroči izgubo zavesti in je lahko življenjsko nevarna (anafilaktični šok)
- otekanje majhnih krvnih žil (vaskulitis)

- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (na primer sarkoidoza)
- kopičenje imunskih celic zaradi vnetnega odziva (granulomatozne lezije)
- pomanjkanje interesa ali čustev
- resne težave s kožo, na primer toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom in akutna generalizirana eksantematozna pustuloza
- ostale težave s kožo, kot so multififormni eritem, mehurji na koži in luščenje kože, ali turi (furunkuloza)
- resne težave z živčevjem, na primer transverzni mielititis, multipli sklerozi podobna bolezen, vnetje vidnega živca in Guillain-Barréjev sindrom
- vnetje očesa, ki lahko povzroči spremembe vida, vključno s slepoto
- tekočina v srčni ovojnici (perikardni izliv)
- resne težave s pljuči (na primer intersticijska pljučna bolezen)
- melanom (vrsta kožnega raka)
- rak materničnega vratu
- nizko število krvnih celic, vključno z močnim znižanjem števila belih krvnih celic
- majhne rdeče ali vijolične pike zaradi podkožnih krvavitev
- nenormalne vrednosti beljakovine v krvi, imenovane faktor komplementa, ki je del imunskega sistema
- Lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah).

**Neznana pogostnost:** pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

- rak pri otrocih in odraslih
- redka vrsta krvnega raka, ki prizadane predvsem najstniške fante in mlade moške (hepatosplenični limfom T celic)
- odpoved jeter
- karcinom Merkllovih celic (vrsta kožnega raka)
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.
- poslabšanje dermatomiozitisa (ki se kaže kot kožni izpuščaj, ki spremlja šibkost mišic)
- srčni zastoj
- možganska kap
- začasna izguba vida med infundiranjem ali v roku 2 ur po infundiranju
- okužba zaradi živega cepiva zaradi oslabiljenega imunskega sistema.

#### **Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih**

Neželeni učinki pri otrocih in odraslih, ki so prejeli infliximab za zdravljenje Crohnove bolezni, so se nekoliko razlikovali. Pri otrocih so se pogosteje pojavili naslednji neželeni učinki: nizko število rdečih krvnih celic (anemija), kri v blatu, nizko celokupno število belih krvnih celic (levkopenija), rdečica ali zardevanje, virusne okužbe, nizko število belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbi (nevtropenija), zlom kosti, bakterijska okužba in alergijske reakcije v dihalih.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Remsima**

V glavnem bodo za shranjevanje zdravila Remsima poskrbeli zdravstveni delavci. Pogoji shranjevanja so naslednji:

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake "EXP". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
- To zdravilo se lahko shranjuje tudi v originalni škatli izven hladilnika do največ 25 °C za enkratno obdobje do 6 mesecev, vendar ne dlje od originalnega datuma izteka roka uporabnosti. V tem primeru ga ne vračajte ponovno v hladilnik. Na škatlo napišite novi rok uporabnosti, ki vključuje dan/mesec/leto. To zdravilo zavrzite, če ga ne uporabite do izteka novega roka uporabnosti ali roka uporabnosti, natisnjena na škatli, kar nastopi prej.
- Priporočljivo je, da se pripravljeno raztopino za infuzijo zdravila Remsima uporabi čimprej (v 3 urah). Vendar, če je bila raztopina pripravljena v aseptičnih pogojih, jo lahko do 60 dni shranjujete v hladilniku pri temperaturi 2 °C – 8 °C ter dodatnih 24 ur pri temperaturi 25 °C, po tem ko jo vzamete iz hladilnika.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je raztopina spremenila barvo ali če vsebuje delce.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Remsima

- Učinkovina je infliksimab. Ena viala vsebuje 100 mg infliksimaba. Po pripravi en ml vsebuje 10 mg infliksimaba.
- Pomožne snovi so saharoza, polisorbit 80, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat.

### Izgled zdravila Remsima in vsebina pakiranja

Zdravilo Remsima je na voljo v steklenih vialah s praškom za koncentrat za raztopino za infundiranje. Prašek je bele barve.

Zdravilo Remsima je pakirano po 1, 2, 3, 4 ali 5 vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Proizvajalec

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

Nuvisan GmbH  
Wegenerstraße 13,  
89231 Neu Ulm,  
Nemčija

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

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

## Španija

Midas Pharma GmbH  
Rheinstraße 49  
55218 Ingelheim am Rhein  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

### **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**

BIANEE 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Remsima, morajo prejeti opozorilno kartico za bolnika.

### **Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom – pogoji shranjevanja**

Shranjujte pri temperaturi 2°C – 8°C.

Zdravilo Remsima se lahko shranjuje pri temperaturah do največ 25°C za enkratno obdobje do 6 mesecev, vendar ne dlje od originalnega datuma izteka roka uporabnosti. Novi datum izteka roka uporabnosti je treba napisati na škatlo. Ko zdravilo Remsima enkrat vzamete iz hladilnika, ga ne smete vrniti nazaj v hladilnik.

### **Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom – rekonstitucija, redčenje in infundiranje**

Zaradi izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil morata biti jasno zabeležena lastniško ime in številka serije uporabljenega zdravila.

1. Odmerek in število potrebnih vial zdravila Remsima morate izračunati. Vsaka viala zdravila Remsima vsebuje 100 mg infliksimaba. Izračunati morate celoten volumen potrebne rekonstituirane raztopine zdravila Remsima.
2. Vsako vialo zdravila Remsima morate rekonstituirati z 10 ml vode za injekcije v aseptičnih pogojih. Uporabite injekcijsko brizgo z iglo 0,8 mm (21 G) ali tanjšo. »Flip-off« sistem na zaporki vial odstranite in njen vrh obrišite z zložencem, prepojenim s 70 % alkoholom. Iglo je treba zabosti skozi osrednji del gumijastega zamaška vial in usmeriti curek vode za injekcije proti stekleni steni vial. Z vrtenjem vial rahlo premešajte raztopino, da se prašek raztopi. Ne mešajte predolgo ali premočno. VIALE NE SMETE STRESATI! Raztopina se lahko pri rekonstituciji peni. Rekonstituirana raztopina mora stati 5 minut. Raztopina mora biti brezbarvna do svetlo rumena in opalescentna. V raztopini se lahko pojavi nekaj drobnih prosojnih delcev, saj je infliksimab beljakovina. Raztopine ne smete uporabiti, če so prisotni neprosojni delci, obarvanje ali drugi tuji delci, raztopine ne smete uporabiti.
3. Potrebni volumen rekonstituirane raztopine zdravila Remsima razredčite do 250 ml z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za infundiranje. Rekonstituirane raztopine zdravila Remsima ne redčite z nobeno drugo tekočino. To naredite tako, da iz 250 ml steklenice ali infuzijske vrečke odzimate tisti volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za infundiranje, ki ustreza volumnu rekonstituiranega zdravila Remsima. Potrebni volumen rekonstituirane raztopine zdravila Remsima morate počasi dodajati v 250-ml infuzijske steklenice ali vrečke in rahlo premešati. Da zagotovite, da koncentracija infuzijske raztopine ne preseže 4 mg/ml, za volumno, večje od 250 ml, uporabite večjo infuzijsko vrečko (npr. 500 ml, 1.000 ml) ali uporabite več 250-mililitrskih infuzijskih vrečk. Če je bilo po rekonstituciji in redčenju zdravilo shranjeno v hladilniku, je treba raztopino za infundiranje pred korakom 4 (infundiranje) pustiti 3 ure na temperaturi do 25 °C, da doseže sobno temperaturo. Shranjevanje pri temperaturi 2 °C - 8 °C, ki presega 24 ur, se nanaša samo na pripravo zdravila Remsima v infuzijski vrečki.
4. Infuzijsko raztopino morate bolniku infundirati v času, ki naj ne bo krajši od priporočenega trajanja infuzije (glejte poglavje 3). Uporabite lahko le infuzijske komplete, opremljene z linijskim, sterilnim, nepirogenim filtrom, ki le malo veže beljakovine (velikost por 1,2 mikrometra ali manj). Ker raztopina za infundiranje ne vsebuje konzervansov, priporočamo, da z dajanjem infuzije začnete čim prej, v roku 3 ur po rekonstituciji in redčenju. Če je ne uporabite takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in navadno to ne bi smelo presegati 24 ur pri temperaturi 2°C – 8°C, razen če je

rekonstitucija/redčenje potekala(o) v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.  
Neporabljenih ostankov raztopine za infundiranje ne smete shraniti za poznejšo uporabo.

5. Zdravilo Remsima morate pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite, ali vsebuje delce in ali je obarvano. Če opazite vidne neprosojne delce, obarvanje ali tuje delce, ga ne smete uporabiti.
6. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.



## Navodilo za uporabo

### Remsima 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi infliksimab

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi opozorilno kartico za bolnika, na kateri so navedeni pomembnejši varnostni podatki, ki jih morate poznati, preden prejmete zdravilo Remsima in tudi med zdravljenjem z njim.
- Ko prejmete novo kartico, imejte to kartico pri sebi še 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Remsima.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Remsima in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Remsima
3. Kako uporabljati zdravilo Remsima
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Remsima
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo zdravila

#### 1. Kaj je zdravilo Remsima in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Remsima vsebuje učinkovino infliksimab. Infliksimab je monoklonsko protitelo - Vrsta beljakovine, ki se veže na določeno tarčo v telesu, imenovano TNF (tumorje nekrotizirajoči faktor).

Zdravilo Remsima spada v skupino zdravil, ki se imenujejo "zaviralci TNF". Uporablja se za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni pri odraslih:

- revmatoidni artritis
- psoriatični artritis
- ankilozirajoči spondilitis (bechterew sindrom)
- psoriaza
- Crohnovo bolezen
- ulcerozni kolitis.

Zdravilo Remsima deluje tako, da se selektivno veže na TNF-alfa in zavira njegovo delovanje. TNF-alfa sodeluje v procesu vnetja v telesu, zato se z njegovim zaviranjem vnetje v telesu lahko zmanjša.

#### Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov. Če imate aktivni revmatoidni artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Remsima skupaj z zdravilom, imenovanim metotreksat, za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- upočasnitev napredovanja okvare sklepov,

- izboljšanje telesne sposobnosti.

### **Psoriatični artritis**

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriza. Če imate aktivni psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Remsima za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- upočasnitev napredovanja okvare sklepov,
- izboljšanje telesne sposobnosti.

### **Ankilozirajoči spondilitis (Bechterew sindrom)**

Ankilozirajoči spondilitis je vnetna bolezen hrbtenice. Če imate ankilozirajoči spondilitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Remsima za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- izboljšanje telesne sposobnosti.

### **Psoriza**

Psoriza (luskavica) je vnetna bolezen kože. Če imate zmerno do hudo psorizo s plaki, boste najprej prejeli druga zdravila ali drugo terapijo, npr. fototerapijo. Če ta zdravila ali terapije ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Remsima za zmanjševanje znakov in simptomov bolezni.

### **Ulcerozni kolitis**

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen črevesja. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Remsima za zdravljenje vaše bolezni.

### **Crohnova bolezen**

Crohnova bolezen je vnetna bolezen črevesja. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Remsima za:

- zdravljenje aktivne Chronove bolezni,
- zmanjšanje števila nenormalnih odprtin (fistul), ki tvorijo povezavo med črevesjem in kožo, in ki jih niso odpravila druga zdravila ali kirurški poseg.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Remsima**

### **Ne uporabljajte zdravila Remsima**

- če ste alergični na infliksimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na glodalske proteine,
- če imate tuberkulozo (TBC) ali katero drugo hudo okužbo, npr. pljučnico ali sepsa (resno bakterijsko okužbo krvi),
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje.

Ne uporabljajte zdravila Remsima, če menite, da se katero od zgoraj navedenih stanj nanaša na vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete jemati zdravilo Remsima.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred ali med zdravljenjem z zdravilom Remsima, se v naslednjih primerih posvetujte z zdravnikom:

#### Predhodno ste se že zdravili s katerim koli zdravilom, ki vsebuje infliksimab

- Povejte zdravniku, če ste se v preteklosti že zdravili z zdravili, ki vsebujejo infliksimab in sedaj ponovno začenjate zdravljenje z zdravilom Remsima.
- Če ste prekinili zdravljenje z zdravilom, ki vsebuje infliksimab, za več kot 16 tednov, obstaja večje tveganje za pojav alergijskih reakcij ob ponovni uvedbi zdravljenja.

### Lokalne reakcije na mestu injiciranja

- Pri nekaterih bolnikih, ki so infliksimab prejeli z injiciranjem pod kožo, so se pojavile lokalne reakcije na mestu injiciranja. Znaki lokalne reakcije na mestu injiciranja vključujejo rdečico, bolečino, srbečico, oteklino, zatrdlino, modrice, krvavitev, občutek hlada, občutek ščemenja, draženje, izpuščaj, ulkus, koprivnico, mehurje in krasto na koži na mestu injiciranja.
- Večina teh reakcij je blagih do zmernih in večinoma v enem dnevu same izzvenijo.

### Okužbe

- Preden prejmete zdravilo Remsima, povejte zdravniku, če imate okužbo, tudi če je zelo blaga.
- Preden prejmete zdravilo Remsima, povejte zdravniku, če ste kdaj živeli v ali potovali po krajih, kjer so pogoste okužbe, imenovane histoplasmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza. Te okužbe povzročajo posebne vrste gliv, ki lahko prizadenejo pljuča ali druge dele telesa.
- Med zdravljenjem z zdravilom Remsima se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Če ste stari 65 let ali več, je to tveganje večje.
- Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo okužbe, ki jih povzročajo virusi, glive bakterije ali drugi organizmi iz okolja, ter sepsa, kar je lahko življenjsko nevarno.

Zdravniku takoj povejte, če ste dobili simptome okužbe med zdravljenjem z zdravilom Remsima. Simptomi vključujejo zvišano telesno temperaturo, kašelj, gripi podobne simptome, splošno slabo počutje, rdečo ali vročo kožo, rane ali težave z zobmi in dlesnimi. Zdravnik vam bo morda priporočil začasno prekinitev zdravljenja z zdravilom Remsima.

### Tuberkuloza (TBC)

- Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli kdaj v preteklosti tuberkulozo ali če ste bili v tesnejšem stiku z osebo s tuberkulozo ali z osebo, ki je v preteklosti imela tuberkulozo.
- Zdravnik bo opravil tuberkulinski test, da ugotovi ali imate tuberkulozo. Pri bolnikih, že zdravljenih z infliksimabom, so poročali o primerih tuberkuloze, tudi pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z zdravili proti TBC. Zdravnik bo vpisal te preiskave na vašo opozorilno kartico za bolnika.
- Če zdravnik sumi, da je možno da imate tuberkulozo, vas bo lahko zdravil z zdravili za tuberkulozo, preden boste začeli zdravljenje z zdravilom Remsima.

Če se v času zdravljenja pojavijo znaki tuberkuloze, o tem nemudoma obvestite zdravnika. Znaki vključujejo trdovraten kašelj, hujšanje, utrujenost, zvišano telesno temperaturo, nočno potenje.

### Virus hepatitisa B

- Preden uporabite zdravilo Remsima, povejte zdravniku, če ste prenašalec hepatitisa B ali če ste ga imeli kdaj v preteklosti.
- Povejte zdravniku, če mislite, da pri vas obstaja možnost, da bi se okužili s hepatitisom B.
- Zdravnik vas mora testirati za virus hepatitisa B.
- Zdravljenje z zaviralci TNF, kot je zdravilo Remsima, lahko vodi do reaktivacije virusa hepatitisa B pri bolnikih, ki prenašajo ta virus, kar je lahko v nekaterih primerih življenjsko nevarno.
- Če pri vas pride do reaktivacije hepatitisa B, bo zdravnik morda moral prekiniti vaše zdravljenje in vam dati zdravila, na primer za učinkovito protivirusno zdravljenje skupaj s podpornim zdravljenjem.

### Težave s srcem

- Povejte zdravniku, če imate kakršne koli težave s srcem, kot na primer blago srčno popuščanje.
  - Zdravnik bo skrbno spremljal vaše srce.
- Zdravniku povejte takoj, če se med zdravljenjem z zdravilom Remsima pojavijo novi znaki srčnega popuščanja ali se obstoječi znaki poslabšajo. Znaki so kratka sapa ali otekanje stopal.

## Rak in limfom

- Preden prejmete zdravilo Remsima, povejte zdravniku, če imate ali ste imeli kdaj v preteklosti limfom (vrsta krvnega raka) oziroma katero koli drugo vrsto raka.
- Bolniki s hudo obliko revmatoidnega artritisa, ki imajo to bolezen že dolgo časa, imajo lahko večje tveganje za nastanek limfoma.
- Bolniki, ki prejemajo zdravilo Remsima, imajo lahko povečano tveganje za pojav limfoma ali katere druge vrste raka.
- Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, vključno z infliksimabom, se je pojavila redka oblika raka, ki mu pravimo hepatosplenični limfom celic T. Od teh bolnikov je bila večina najstnikov ali mladih moških in večina je imela Crohnovo bolezen ali ulcerozni kolitis. Ta vrsta raka je bila običajno smrtna. Skoraj vsi bolniki so poleg zaviralcev TNF prejeli tudi zdravila, ki vsebujejo azatioprin ali merkaptopurin.
- Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so se pojavile določene vrste kožnega raka. Povejte zdravniku, če med ali po zdravljenju opazite na koži kakršne koli spremembe ali izrastke.
- Pri nekaterih ženskah z revmatoidnim artritisom, ki so se zdravile z infliksimabom, se je pojavil rak materničnega vratu. Ženskam, ki prejemajo zdravilo Remsima, vključno s starejšimi od 60 let, lahko zdravnik priporoči redne presejalne teste za raka materničnega vratu.

## Pljučna bolezen ali bolniki, ki veliko kadijo

- Preden prejmete zdravilo Remsima, povejte zdravniku, če imate kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB) ali če veliko kadite.
- Bolniki s KOPB in tisti, ki veliko kadijo, imajo lahko povečano tveganje za nastanek raka pri zdravljenju z zdravilom Remsima.

## Bolezni živčevja

- Preden prejmete zdravilo Remsima, povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj prej že imeli kakršne koli nevrološke težave. To vključuje bolezni, kot so multipla skleroza, Guillain-Barréjev sindrom, če ste imeli napade krčev ali so vam diagnosticirali "optični nevritis".

Zdravniku povejte takoj, če se pojavijo simptomi nevrološke bolezni med zdravljenjem z zdravilom Remsima. Znaki vključujejo spremembe vida, šibkost v rokah in nogah, odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

## Nenormalne odprtine na koži

- Obvestite zdravnika, če imate na koži nenormalne odprtine (fistule), preden začnete jemati zdravilo Remsima.

## Cepljenje

- Obvestite zdravnika, če ste bili pred kratkim cepljeni ali boste cepljeni.
- Vsa priporočena cepljenja morate prejeti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Remsima. Med zdravljenjem z zdravilom Remsima lahko prejmete nekatera cepiva, vendar med uporabo zdravila Remsima ne smete prejeti živih cepiv (cepiv, ki vsebujejo žive, a oslABLJENE povzročitelje okužb), saj lahko le-ta povzročijo okužbo.
- Če ste zdravilo Remsima prejeli v času nosečnosti, lahko tudi pri vašem dojenčku obstaja večje tveganje za okužbo kot rezultat prejema živega cepiva v prvem letu življenja. Pomembno je, da zdravnike vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce obvestite, da ste prejeli zdravilo Remsima, da bodo lahko presodili, kdaj sme vaš dojenček prejeti katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (uporablja se za preprečevanje tuberkuloze).

- Če dojdete, je pomembno, da zdravnike vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce obvestite o vaši uporabi zdravila Remsima, preden vaš dojenček prejme katero koli cepivo. Za več informacij glejte poglavje o Nosečnosti in dojenju.

#### Povzročitelji okužb v terapevtske namene

- Obvestite zdravnika, če ste pred kratkim prejeli ali boste prejeli povzročitelje okužb v terapevtske namene (kot je uporaba BCG za zdravljenje raka).

#### Kirurški ali zobozdravstveni posegi

- Obvestite zdravnika, če je pri vas načrtovan kirurški ali zobozdravstveni poseg.
- Obvestite kirurga ali zobozdravnika, da prejmete zdravilo Remsima in mu pokažite svojo opozorilno kartico za bolnika.

#### Težave z jetri

- Pri nekaterih bolnikih, ki prejema zdravilo Remsima, so se pojavile resne težave z jetri.
- Takoj obvestite zdravnika, če se med zdravljenjem z zdravilom Remsima pojavijo simptomi težav z jetri. Znaki vključujejo porumenelost kože in oči, temno rjavo obarvan urin, bolečino ali oteklino na zgornji desni strani želodčnega predela, bolečino v sklepih, kožne izpuščaje ali zvišano telesno temperaturo.

#### Nizko število krvnih celic

- Pri nekaterih bolnikih, ki prejema zdravilo Remsima, telo morda ne bo tvorilo dovolj krvnih celic, ki pomagajo v boju proti okužbam ali pri zaustavljanju krvavitve.
- Takoj obvestite zdravnika, če se med zdravljenjem z zdravilom Remsima pojavijo simptomi nizkega števila krvnih celic. Znaki vključujejo dolgotrajno zvišano telesno temperaturo, večjo nagnjenost h krvavitvam ali k nastanku podplutb, majhne rdeče ali vijolične pike, ki jih povzročijo podkožna krvavitev, ali bledico.

#### Bolezni imunskega sistema

- Pri nekaterih bolnikih, ki prejema zdravilo Remsima, so se pojavili simptomi bolezni imunskega sistema, imenovane lupus.
- Takoj obvestite zdravnika, če se med zdravljenjem z zdravilom Remsima pojavijo simptomi lupusa. Znaki vključujejo bolečino v sklepih ali izpuščaj na licih ali rokah, ki je občutljiv na sončno svetlobo.

#### **Otroci in mladostniki**

Tega zdravila ne smejo prejeti otroci in mladostniki, ki so mlajši od 18 let, saj ni na voljo nobenih podatkov, ki bi potrdili varnost in učinkovitost zdravila pri tej starostni skupini.

#### **Druga zdravila in zdravilo Remsima**

Bolniki z vnetnimi boleznimi že prejema zdravila za zdravljenje le teh. Ta zdravila lahko povzročijo neželene učinke. Zdravnik vam bo svetoval, katera zdravila morate še naprej jemati tudi med zdravljenjem z zdravilom Remsima.

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo, vključno s katerimikoli drugimi zdravili za zdravljenje Crohnove bolezni, ulceroznega kolitisa, revmatoidnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, psoriatičnega artritisa ali psorize in z zdravili, ki se jih dobi brez recepta, kot so vitamini in rastlinski pripravki.

Še posebej povejte zdravniku, če uporabljate katero od naslednjih zdravil:

- Zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem.

- Kineret (ki vsebuje anakinra). Zdravilo Remsima in Kineret se ne smeta uporabljati skupaj.
  - Orencia (ki vsebuje abatacept). Zdravilo Remsima in Orencia se ne smeta uporabljati skupaj.
- Med uporabo zdravila Remsima ne smete prejeti živih cepiv. Če ste prejeli zdravilo Remsima med nosečnostjo ali če prejimate zdravilo Remsima med dojenjem, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, ki skrbijo za vašega dojenčka, preden vaš dojenček prejme katerokoli cepivo.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden boste prejeli zdravilo Remsima.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Zdravilo Remsima se lahko uporablja med nosečnostjo ali med dojenjem le, če zdravnik meni, da je to pri vas potrebno.
- Če prejimate zdravilo Remsima, je treba preprečiti nosečnost med zdravljenjem in še vsaj 6 mesecev po prenehanju zdravljenja. Glede uporabe kontracepcije med tem časom se posvetujte z zdravnikom.
- Če ste v času nosečnosti prejeli zdravilo Remsima, ima vaš dojenček lahko povečano tveganje za okužbe.
- Pomembno je, da zdravnike vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce obvestite, da ste prejeli zdravilo Remsima, preden vaš dojenček prejme katerokoli cepivo. Če ste v času nosečnosti prejeli zdravilo Remsima, lahko cepljenje dojenčka s cepivom BCG (uporablja se za preprečevanje tuberkuloze) v obdobju 12 mesecev po rojstvu povzroči okužbo z resnimi zapleti, vključno s smrtjo. Živih cepiv, kot je cepivo BCG, se vašemu dojenčku ne sme dati v obdobju 12 mesecev po rojstvu, razen če zdravnik vašega dojenčka predlaga drugače. Za več informacij glejte poglavje o cepljenjih.
- Če dojite, je pomembno, da zdravnike vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce obvestite o vaši uporabi zdravila Remsima, preden vaš dojenček prejme katero koli cepivo. Živih cepiv se vašemu dojenčku ne sme dati med dojenjem, razen če zdravnik vašega dojenčka predlaga drugače.
- Pri dojenčkih, rojenih materam, ki so bile med nosečnostjo zdravljenje z infliksimabom, so poročali o močnem znižanju števila belih krvnih celic. Če ima vaš dojenček pogosto zvišano telesno temperaturo ali okužbe, takoj obvestite njegovega zdravnika.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Remsima verjetno ne vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja z orodji ali stroji. Če se po prejemu zdravila Remsima počutite utrujeni, omotični ali se ne počutite dobro, ne smete voziti ali upravljati kakršnih koli orodij ali strojev.

### **Zdravilo Remsima vsebuje natrija in sorbitol**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija" in 45 mg sorbitola na en 120-mg odmerek.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Remsima**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

### **Revmatoidni artritis**

Zdravnik bo začel zdravljenje z dvema intravenskima infuzijama zdravila Remsima ali brez njiju, v odmerku 3 mg na kilogram telesne mase (ki ju boste prejeli v veno, običajno na roki, v obdobju dveh ur). Če sta za začetek zdravljenja dana odmerka zdravila Remsima za intravensko infuzijo, boste

odmerka prejeli v razmiku dveh tednov z intravensko infuzijo. 4 tedne po zadnji intravenski infuziji boste zdravilo Remsima prejeli z injekcijo pod kožo (subkutano injiciranje). Običajni priporočeni odmerek zdravila Remsima za subkutano injiciranje je 120 mg enkrat na dva tedna, ne glede na telesno maso.

### **Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis (Bechterew sindrom) in psoriaza**

Zdravnik bo začel zdravljenje z dvema intravenskima infuzijama zdravila Remsima v odmerku 5 mg na kilogram telesne mase (ki ju boste prejeli v veno, običajno na roki, v obdobju dveh ur). Odmerka boste prejeli v razmiku dveh tednov z intravensko infuzijo. 4 tedne po zadnji intravenski infuziji boste zdravilo Remsima prejeli z injekcijo pod kožo (subkutano injiciranje).

Običajni priporočeni odmerek zdravila Remsima za subkutano injiciranje je 120 mg enkrat na dva tedna, ne glede na telesno maso.

### **Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis**

Zdravnik bo začel zdravljenje z dvema intravenskima infuzijama zdravila Remsima v odmerku 5 mg na kilogram telesne mase (ki ju boste prejeli v veno, običajno na roki, v obdobju dveh ur). Odmerka boste prejeli v razmiku dveh tednov z intravensko infuzijo. 4 tedne po zadnji intravenski infuziji boste zdravilo Remsima prejeli z injekcijo pod kožo (subkutano injiciranje).

Običajni priporočeni odmerek zdravila Remsima za subkutano injiciranje je 120 mg enkrat na dva tedna, ne glede na telesno maso.

### **Kako uporabljati zdravilo Remsima**

- Zdravilo Remsima 120 mg raztopina za injiciranje se daje izključno z injiciranjem pod kožo (subkutana uporaba). Pomembno je, da preverite nalepko zdravila in zagotovite, da boste prejeli ustrezno obliko zdravila, ki vam je bila predpisana.
- Za bolnike z revmatoidnim artritisom: vaš zdravnik bo morda začel zdravljenje z zdravilom Remsima z dvema odmerkoma intravenske infuzije ali brez njiju. Za bolnike s Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom, ankilozirajočim spondilitisom, psoriatičnim artritisom ali luskavico: za začetek zdravljenja z zdravilom Remsima boste dobili dva odmerka intravenske infuzije zdravila Remsima.
- Če ste zdravljenje z zdravilom Remsima začeli brez dveh odmerkov intravenske infuzije zdravila Remsima, spodnja tabela prikazuje, kako pogosto boste to zdravilo dobivali po prvem odmerku.

2. odmerek	1 teden po 1. odmerku
3. odmerek	2 tedna po 1. odmerku
4. odmerek	3 tedni po 1. odmerku
5. odmerek	4 tedni po 1. odmerku
Nadaljnji odmerki	6 tednov po 1. odmerku in nato vsaka 2 tedna

- Če vam zdravnik ali medicinska sestra za začetek zdravljenja da dva odmerka za intravensko infuzijo zdravila Remsima, bosta odmerka dana v razmaku 2 tednov, prva subkutana injekcija zdravila Remsima pa 4 tedne po zadnji intravenski infuziji, ki ji bodo sledile subkutane injekcije zdravila Remsima vsake 2 tedna.
- Prvo subkutano injekcijo zdravila Remsima boste prejeli pod nadzorom svojega zdravnika.
- Po ustreznem usposabljanju vam bo morda zdravnik dovolil, da si naknadne odmerke zdravila Remsima injicirate sami v domačem okolju, če boste menili in ste prepričani, da ste za to ustrezno usposobljeni. Če imate kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se pogovorite s svojim zdravnikom. Na koncu tega listka so podrobna »Navodila za uporabo zdravila«.

### **Če ste uporabili prevelik odmerek zdravila Remsima**

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Remsima, kot bi smeli (ali z enkratnim injiciranjem prevelikega odmerka ali prepogosto uporabo), se takoj posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Pri sebi vedno imejte zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

## Če ste pozabili uporabiti odmerek zdravila Remsima

### Izpuščeni odmerek do 7 dni

Če odmerek zdravila Remsima zamudite do 7 dni, morate po prvotnem načrtovanem odmerku takoj vzeti izpuščeni odmerek. Naslednji odmerek vzemite naslednji prvotno načrtovani datum in nato tednasledite prvotnemu režimu odmerjanja.

### Izpuščeni odmerek 8 dni ali več

Če ste odmerek zdravila Remsima zamudili 8 dni ali več, po prvotnem načrtovanem odmerku ne smete vzeti manjkajočega odmerka. Naslednji odmerek vzemite naslednji prvotno načrtovani datum in nato sledite prvotnemu režimu odmerjanja .

Če niste prepričani, kdaj si morate injicirati zdravilo Remsima, pokličite zdravnika.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki so večinoma blagi do zmerni, vendar se lahko pri nekaterih bolnikih pojavijo resni neželeni učinki, ki jih je treba zdraviti. Neželeni učinki se lahko pojavijo tudi po koncu zdravljenja z zdravilom Remsima.

### Če opazite katerega od naslednjih učinkov, nemudoma obvestite zdravnika:

- **znaki alergijske reakcije**, na primer otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, ki lahko povzročijo težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaj, koprivnica, otekanje dlani, stopal ali gležnjev. Nekateri od teh reakcij so lahko resne ali življenjsko nevarne. Alergijska reakcija lahko nastopi v času 2 ur po injekciji pa tudi kasneje. Drugi znaki z alergijo povezanih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo do 12 dni po prejemu injekcije, so bolečina v mišicah, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali v čeljusti, vnetje žrela ali glavobol.
- **znaki lokalne reakcije na mestu injiciranja**, kot so rdečica, bolečina, srbečica, oteklina, otrdelost, modrice, krvavitve, občutek hlada, občutek ščemenja, draženje, izpuščaj, ulkus, koprivnica, mehurji in krasta.
- **znaki težav s srcem**, na primer nelagodje ali bolečina v prsnem košu, bolečina v roki, bolečina v trebuhu, kratka sapa, tesnoba, vrtoglavica, omotica, omedlevica, potenje, siljenje na bruhanje (občutek slabosti), bruhanje, drhtenje ali razbijanje v prsnem košu, hitro ali počasno bitje srca in otekanje stopal.
- **znaki okužbe (vključno s TBC)**, na primer zvišana telesna temperatura, občutek utrujenosti, kašelj, ki je lahko trdovraten, kratka sapa, gripi podobni simptomi, hujšanje, nočno potenje, driska, rane, nabiranje ognjokov v črevesju ali okoli anusa (absces), težave z zobmi ali pekoč občutek med uriniranjem.
- **možni znaki raka**, vključno z, vendar ne omejeno na otekanje bezgavk, izgubo telesne mase, zvišano telesno temperaturo, nenavadnimi kožnimi vozliči, spremembami znamenj ali barve kože, ali nenavadne vaginalne krvavitve.
- **znaki težav s pljuči**, na primer kašelj, težave z dihanjem ali stiskanje v prsih.
- **znaki težav z živčevjem (vključno s težavami z očmi)**, na primer znaki možganske kapi (nenadna odrevenelost ali šibkost obraza, rok ali nog, predvsem na eni strani telesa; nenadna zmedenost, težave z govorom ali razumevanjem; težave z vidom na enem ali obeh očesih, težave s hojo, omotica, izguba ravnotežja ali koordinacije, ali hud glavobol), epileptični napadi, mravljinčji/občutek odrevenelosti v kateremkoli delu telesa ali šibkost rok ali nog, spremembe vida, na primer dvojni vid ali druge težave z očmi.
- **znaki težav z jetri** (vključno z okužbo s hepatitisom B, če ste imeli hepatitis B v preteklosti), na primer porumenelost kože ali oči, temno rjavo obarvan urin, bolečina ali oteklina na zgornji



desni strani želodčnega predela, bolečina v sklepih, kožni izpuščaji ali zvišana telesna temperatura.

- **znaki motnje v delovanju imunskega sistema**, na primer bolečina v sklepih ali izpuščaj na licih ali rokah, ki je občutljiv na sončno svetlobo (lupus), ali kašelj, kratka sapa, zvišana telesna temperatura ali kožni izpuščaj (sarkoidoza).
- **znaki znižanega števila krvnih celic**, na primer dolgotrajno zvišana telesna temperatura, večja nagnjenost h krvavitvam ali k nastanku podplutb, majhne rdeče ali vijolične pike zaradi podkožne krvavitve ali bledica.
- **znaki resnih težav s kožo**, kot so rdečkaste spremembe z izgledom tarče ali okrogle lise na trupu, pogosto z mehurji v središču, velika področja kože, ki se lušči ali lupi, razjede v ustih, grlu, nosu, na spolovilih in očeh ali majhne gnojne bule, ki se lahko razširijo po celem telesu. Te kožne reakcije lahko spremlja zvišana telesna temperatura.

Če opazite katerega od zgornjih znakov, morate nemudoma obvestiti zdravnika.

Pri uporabi zdravila Remsima so opazili naslednje neželene učinke:

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- želodčne bolečine, občutek slabosti
- virusne okužbe, na primer herpes ali gripa
- okužbe zgornjih dihal, na primer sinusitis
- glavobol
- neželeni učinek zaradi injekcije
- bolečine.

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- spremenjeno delovanje vaših jeter, povečanje vrednosti jetrnih encimov (pokaže se v izvidih krvnih preiskav)
- okužbe pljuč in prsnega koša, na primer bronhitis ali pljučnica
- težko ali boleče dihanje, bolečine v prsih
- krvavitev v želodcu ali črevesju, driska, prebavne motnje, zgaga, zaprtje
- koprivnica (urtikarija), srbeč izpuščaj ali suha koža
- težave z ravnotežjem ali občutek omotice
- zvišana telesna temperatura, povečano potenje
- težave s krvnim obtokom, na primer nizek ali visok krvni tlak
- podplutbe, vročinski oblivi ali krvavitev iz nosu, topla in pordela koža (zardevanje)
- občutek utrujenosti ali šibkosti
- bakterijske okužbe, na primer zastrupitev krvi, absces ali okužba kože (celulitis)
- okužba kože zaradi glivic
- težave s krvjo, kot na primer anemija ali nizko število belih krvnih celic
- otekline bezgavke
- depresija, težave s spanjem
- težave z očmi, vključno z rdečimi očmi in okužbami
- hitro bitje srca (tahikardija) ali razbijanje (palpitacije)
- bolečine v sklepih, mišicah ali hrbtu
- okužbe sečil
- luskavica, kožne težave, kot na primer ekcem, in izpadanje las
- reakcije na mestu injiciranja, na primer bolečina, otekanje, pordelost ali srbenje
- mrzlica, kopičenje vode pod kožo, ki povzroča otekanje
- občutek otrplosti ali mravljincev.

**Občasni:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- slaba prekrvavitev, otekanje ven
- kopičenje krvi izven krvnih žil (hematom) ali nastajanje podplutb

- kožne težave, na primer pojav mehurjev, bradavic, nenormalno obarvanje kože ali pigmentacija, otekle ustnice, ali zadebelitev kože, ali rdeča, krastasta in luskasta koža
- hude alergijske reakcije (npr. anafilaksija), motnja v delovanju imunskega sistema (lupus), alergijske reakcije na tuje beljakovine
- počasnejše celjenje ran
- otekanje jeter (hepatitis) ali žolčnika, okvara jeter
- občutek pozabljenosti, razdražljivosti, zmedenosti, živčnosti
- težave z očmi, vključno z zamgljenim vidom ali slabovidnostjo, otečene oči ali ječmen na očesu, okužba roženice (prozornega dela očesa)
- novo nastalo srčno popuščanje ali poslabšanje srčnega popuščanja, počasen srčni utrip
- omedlevica
- epileptični krči, težave z živčevjem
- odprtina v debelem črevesju ali zamašitev tankega črevesja, želodčne bolečine ali krči
- otekanje trebušne slinavke (pankreatitis)
- glivične okužbe, na primer okužba s kvasovkami ali glivična okužba nohtov
- težave s pljuči (na primer edem)
- tekočina okrog pljuč (pleuralni izliv)
- zožanje dihalnih poti v pljučih, ki povzročata težave z dihanjem
- vnetja pljučna mrena, ki povzročata ostre bolečine v prsnem košu, ki so močnejše ob dihanju (plevritis)
- tuberkuloza
- okužbe ledvic
- nizko število trombocitov, preveliko število belih krvnih celic
- okužbe nožnice
- rezultati krvnih preiskav, ki kažejo "protitelesa" proti lastnemu telesu
- spremembe ravni holesterola in maščob v krvi.

**Redki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- vrsta krvnega raka (limfom)
- nezadostna oskrba telesa s kisikom preko krvi, motnje pretoka, kot na primer zožitev krvnih žil
- vnetje možganskih ovojnic (meningitis)
- okužbe zaradi oslabiljenega imunskega sistema
- okužba s hepatitisom B, če ste ga že preboleli v preteklosti
- vnetja jeter zaradi težav z imunskim sistemom (avtoimunski hepatitis)
- težave z jetri, ki povzročajo porumenelost kože ali oči (zlatenica)
- vnetje jeter kot posledica napada imunskega sistema na jetra
- majhen vnet predel v tkivu
- nenormalno otekanje ali rast tkiva
- huda alergijska reakcija, ki lahko povzroči izgubo zavesti in je lahko življenjsko nevarna (anafilaktični šok)
- otekanje majhnih krvnih žil (vaskulitis)
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (na primer sarkoidoza)
- kopičenje imunskih celic zaradi vnetnega odziva (granulomatozne lezije)
- pomanjkanje interesa ali čustev
- resne težave s kožo, na primer toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom in akutna generalizirana eksantematozna pustuloza
- ostale težave s kožo, kot so multififormni eritem, mehurji na koži in luščenje kože, ali turi (furunkuloza)
- resne težave z živčevjem, na primer transverzni mielitis, multipli sklerozi podobna bolezen, vnetje vidnega živca in Guillain-Barréjev sindrom
- vnetje očesa, ki lahko povzroči spremembe vida, vključno s slepoto
- tekočina v srčni ovojnici (perikardni izliv)
- resne težave s pljuči (na primer intersticijska pljučna bolezen)
- melanom (vrsta kožnega raka)

- rak materničnega vratu
- nizko število krvnih celic, vključno z močnim znižanjem števila belih krvnih celic
- majhne rdeče ali vijolične pike zaradi podkožnih krvavitev
- nenormalne vrednosti beljakovine v krvi, imenovane faktor komplementa, ki je del imunskega sistema
- Lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah).

**Neznana pogostnost:** pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

- rak
- redka vrsta krvnega raka, ki prizadane predvsem mlade moške (hepatosplenični limfom T celic)
- odpoved jeter
- karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka)
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.
- poslabšanje dermatomiozitisa (ki se kaže kot kožni izpuščaj, ki spremlja šibkost mišic)
- srčni zastoj
- možganska kap
- začasna izguba vida med infundiranjem ali v roku 2 ur po infundiranju
- okužba zaradi živega cepiva zaradi oslabljenega imunskega sistema.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Remsima**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake "EXP". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Zdravilo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- To zdravilo se lahko shranjuje tudi v originalni škatli izven hladilnika do največ 25° C za enkratno obdobje do 28 dni, vendar ne dlje od originalnega datuma izteka roka uporabnosti. V tem primeru ga ne vračajte ponovno v hladilnik. Na škatlo napišite novi rok uporabnosti, ki vključuje dan/mesec/leto. To zdravilo zavržite, če ga ne uporabite do izteka novega roka uporabnosti ali roka uporabnosti, natisnjene na škatli, kar nastopi prej.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Remsima**

- Učinkovina je infliksimab. Ena 1-ml enoodmerna napolnjena injekcijska brizga vsebuje 120 mg infliksimaba.
- Pomožne snovi so očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, sorbitol, polisorbitat 80 in voda za injekcije.

**Izgled zdravila Remsima in vsebina pakiranja**

Zdravilo Remsima je bistra do opalescentna in brezbarvna do blede rjava raztopina, ki je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo.

Eno pakiranje vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko iglo z 2 alkoholnima zložencema, 2 napolnjeni injekcijski brizgi z 2 alkoholnima zložencema, 4 napolnjene injekcijske brizge s 4 alkoholnimi zloženci ali 6 napolnjenih injekcijskih brizg s 6 alkoholnimi zloženci.

Eno pakiranje vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo s samodejnim ščitnikom za iglo z 2 alkoholnima zložencema, 2 napolnjeni injekcijski brizgi s samodejnim ščitnikom za iglo z 2 alkoholnima zložencema, 4 napolnjene injekcijske brizge s samodejnim ščitnikom za iglo s 4 alkoholnimi zloženci ali 6 napolnjenih injekcijskih brizg s samodejnim ščitnikom za iglo s 6 alkoholnimi zloženci.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Proizvajalec**

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

Nuvisan GmbH  
Wegenerstraße 13,  
89231 Neu Ulm,  
Nemčija

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

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

Midas Pharma GmbH  
Rheinstraße 49  
55218 Ingelheim am Rhein  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

**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**

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

Vengrija

**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

#### **Κόπος**

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  
Mađarsko

#### **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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

#### **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

### **7. Navodila za uporabo zdravila**

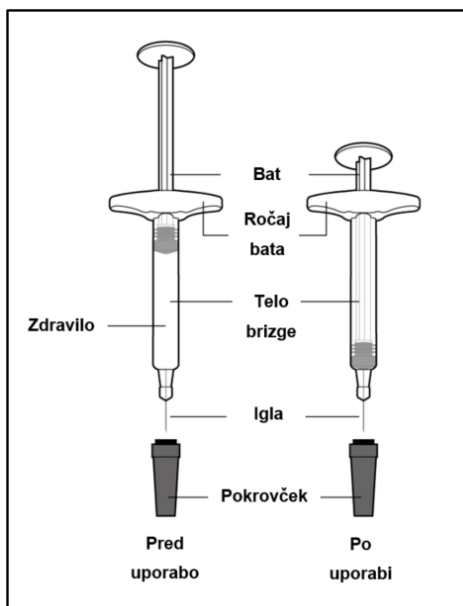
Pred uporabo injekcijske brizge z zdravilom Remsima natančno preberite ta navodila. Če imate vprašanja o uporabi injekcijske brizge z zdravilom Remsima, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

#### **Pomembne informacije**

- Injekcijsko brizgo uporabite **SAMO**, če vas je vaš zdravstveni delavec poučil o pravilni pripravi na injiciranje in pravilni tehniki injiciranja.
- Zdravstvenega delavca vprašajte, kako pogosto boste morali izvajati injiciranje.
- Za vsako injiciranje izberite drugo mesto injiciranja. Vsako novo mesto injiciranja mora biti od prejšnjega mesta oddaljeno vsaj 3 cm.
- Injekcijske brizge **ne smete** uporabiti, če je padla na tla ali če ima vidne znake poškodb. Poškodovana injekcijska brizga morda ne bo pravilno delovala.
- Injekcijske brizge **ne smete** ponovno uporabiti.
- Injekcijske brizge **ne smete** nikoli stresati.

#### **Informacije o injekcijski brizgi Remsima**

**Sestavni deli injekcijske brizge (glejte *slika A*):**



Slika A

- Pokrovčka **ne smete** odstraniti, dokler niste pripravljeni na injiciranje. Ko enkrat odstranite pokrovček z injekcijske brizge, ga **ne smete** več namestiti.

## Priprava na injiciranje

### 1. Pripravite pripomočke za injiciranje.

- Pripravite čisto ravno površino, npr. mizo ali pult, na dobro osvetljenem mestu.
  - Injekcijsko brizgo vzemite iz embalaže, ki je bila shranjena v hladilniku, tako da jo primete na sredini ohišja.
  - Pripravite si naslednje pripomočke:
    - injekcijsko brizgo
    - alkoholni zloženeček
    - kosom vate ali gazo\*
    - obliž\*
    - vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov
- \*Ni vključeno v pakiranje.*

### 2. Injekcijsko brizgo preglejte.

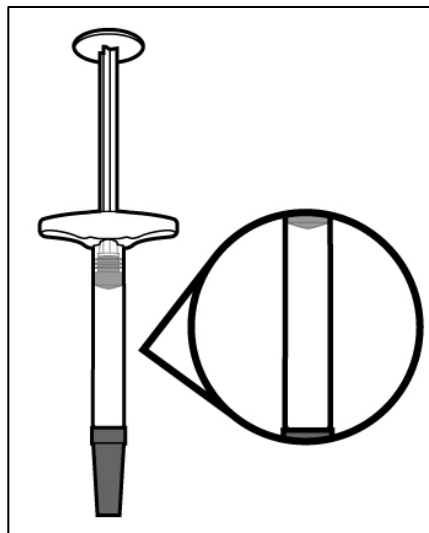
Injekcijske brizge **ne smete** uporabiti, če:

- je razpokana ali poškodovana.
- ima pretečen datum izteka roka uporabnosti.

### 3. Preglejte zdravilo (glejte sliko B).

Tekočina mora biti bistra in brezbarvna do blede rjava. Injekcijske brizge **ne smete** uporabiti, če je tekočina motna, razbarvana in vsebuje delce.

*Opomba: V tekočini so lahko prisotni mehurčki. To je povsem običajno.*



Slika B

### 4. Počakajte 30 minut.

- a. Injekcijsko brizgo pustite 30 minut na sobni temperaturi, da se segreje na sobno temperaturo.

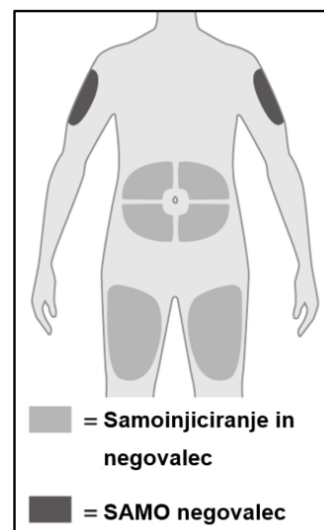
Injekcijske brizge **ne smete** segrevati z viri toplote, kot je topla voda ali mikrovalovna pečica.

### 5. Izberite mesto injiciranja (glejte sliko C).

- a. Izberite mesto injiciranja. Zdravilo si lahko injicirate v:
  - Sprednjo stran stegna.
  - Trebuh, razen na področju, ki je od vašega popka oddaljeno manj kot 5 centimetrov.
  - Zunanji del nadlahti (to smejo izvajati SAMO negovalci).

Injiciranja **ne smete** izvajati na področju, ki je od vašega popka oddaljeno manj kot 5 centimetrov, ali na mestih z občutljivo, poškodovano, podpluto ali brazgotinasto kožo.

*Opomba: Za vsako injiciranje izberite drugo mesto injiciranja. Vsako novo mesto injiciranja mora biti od prejšnjega oddaljeno vsaj 3 cm.*



Slika C

### 6. Umijte si roke.

- a. Roke si umijte z milom in vodo ter jih dobro posušite.

### 7. Očistite mesto injiciranja.

- a. Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem.
- b. Pred injiciranjem počakajte, da se koža posuši.

Pred injiciranjem na mesto injiciranja **ne smete** pihati ali se ga dotikati.

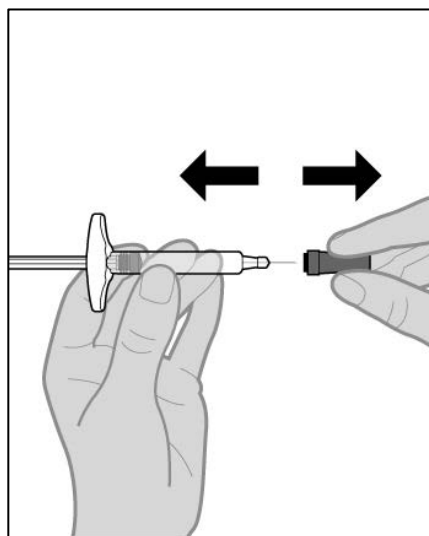


## Opravite injiciranje

### 8. Snemite pokrovček (glejte *slika D*).

- a. Pokrovček povlecite naravnost dol in ga odložite na stran.

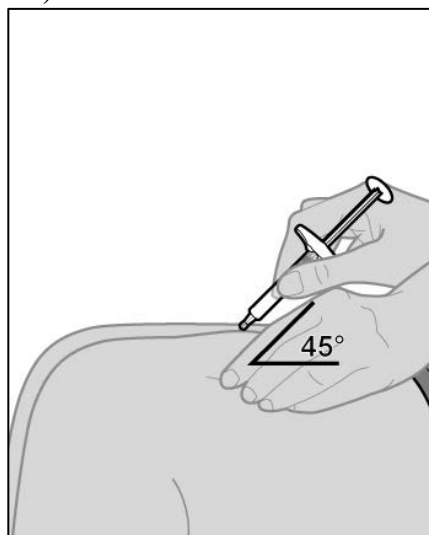
Ne prijemajte igle. Če to storite, se lahko zbodete z iglo.  
Opomba: Normalno je, če iz igle prikaplja nekaj kapljic tekočine.



*Slika D*

### 9. Injekcijsko brizgo položite na mesto injiciranja (glejte *slika E*).

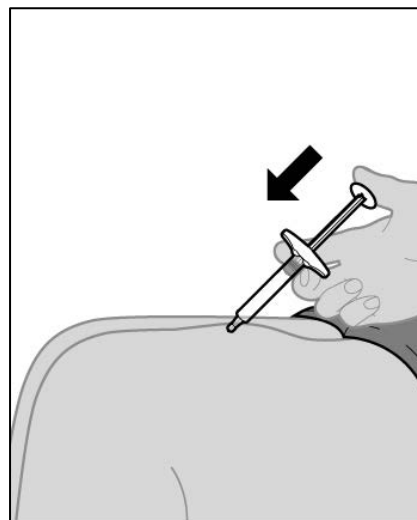
- a. Injekcijsko brizgo primite za ohišje s palcem in kazalcem.
- b. Z drugo roko nežno naredite kožno gubo na mestu, kjer ste kožo očistili.
- c. S hitrim sunkom, podobnim metu pri pikadu, iglo vstavite do konca v kožno gubo pod 45-stopinjskim kotom.



*Slika E*

### 10. Začnite injiciranje (glejte *slika F*).

- a. Ko vstavite iglo, spustite kožo, ki jo držite.
- b. Bat počasi potisnite do konca, dokler ni injekcijska brizga prazna.

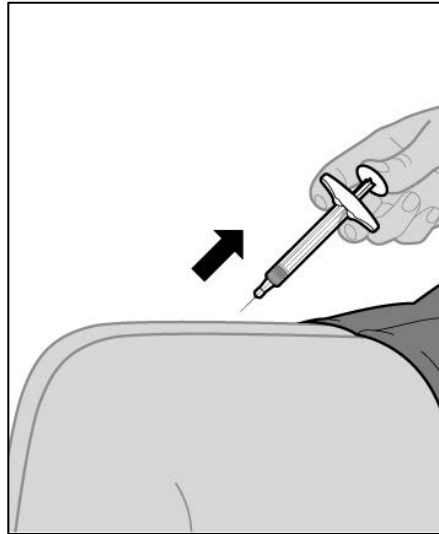


*Slika F*

**11. Injekcijsko brizgo izvlomite iz mesta injiciranja (glejte *sliko G*).**

- a. Ko je injekcijska brizga prazna, palec počasi dvignite z bata, dokler igla ni v celoti pokrita s samodejnim ščitnikom za iglo.
- b. Kosem vate ali gazo nežno pritisnite na mesto injiciranja in ga pridržite za 10 sekund.
- c. Po potrebi namestite obliž.

Mesta injiciranja **ne smete** drgniti.



*Slika G*

## Po injiciranju

### 12. Odložite injekcijsko brizgo (glejte *sliko H*).

- a. Uporabljeno injekcijsko brizgo takoj po uporabi zavržite v odobren vsebnik za ostre odpadke.
- b. Če nimate na voljo odobrenega vsebnika za ostre odpadke, lahko uporabite vsebnik za gospodinjske odpadke, ki:
  - je izdelan iz trpežne plastike;
  - ima tesno prilegajoč pokrov, ki je odporen na prebadanje, iz katerega ne morejo pasti ostri odpadki;
  - je med uporabo v pokončnem in stabilnem položaju;
  - je odporen na iztekanje in
  - je ustrezno označen, da vsebuje nevarne odpadke.
- c. Ko je vsebnik za ostre odpadke skoraj poln, ga zavržite skladno z lokalnimi zahtevami.

Injekcijske brizge **ne** pokrivajte več s pokrovčkom.

*Opomba: Injekcijsko brizgo in vsebnik za ostre odpadke shranite nedosegljiva otrokom.*



*Slika H*

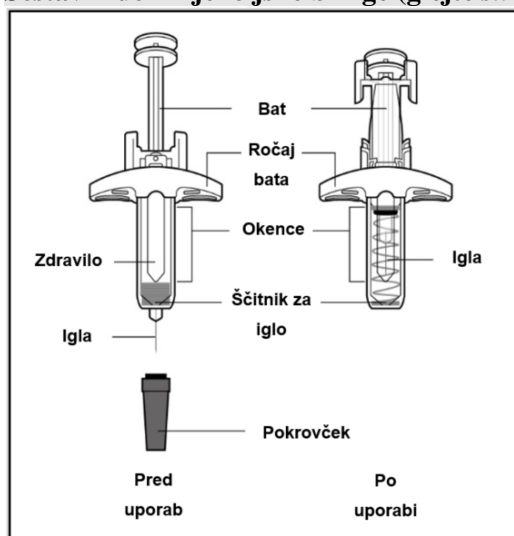
Pred uporabo injekcijske brizge z zdravilom Remsima natančno preberite ta navodila. Če imate vprašanja o uporabi injekcijske brizge z zdravilom Remsima, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

### Pomembne informacije

- Injekcijsko brizgo uporabite **SAMO**, če vas je vaš zdravstveni delavec poučil o pravilni pripravi na injiciranje in pravilni tehniki injiciranja.
- Zdravstvenega delavca vprašajte, kako pogosto boste morali izvajati injiciranje.
- Za vsako injiciranje izberite drugo mesto injiciranja. Vsako novo mesto injiciranja mora biti od prejšnjega mesta oddaljeno vsaj 3 cm.
- Injekcijske brizge **ne smete** uporabiti, če je padla na tla ali če ima vidne znake poškodb. Poškodovana injekcijska brizga morda ne bo pravilno delovala.
- Injekcijske brizge **ne smete** ponovno uporabiti.
- Injekcijske brizge **ne smete** nikoli stresati.

### Informacije o injekcijski brizgi Remsima

Sestavni deli injekcijske brizge (glejte *sliko A*):



*Slika A*

- Pokrovčka **ne smete** odstraniti, dokler niste pripravljeni na injiciranje. Ko enkrat odstranite pokrovček z injekcijske brizge, ga **ne smete** več namestiti.

### Priprava na injiciranje

#### 1. Pripravite pripomočke za injiciranje.

- a. Pripravite čisto ravno površino, npr. mizo ali pult, na dobro osvetljenem mestu.
  - b. Injekcijsko brizgo vzemite iz embalaže, ki je bila shranjena v hladilniku, tako da jo primete na sredini ohišja.
  - c. Pripravite si naslednje pripomočke:
    - injekcijsko brizgo
    - alkoholni zloženeček
    - kosom vate ali gazo\*
    - obliž\*
    - vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov
- \*Ni vključeno v pakiranje.

## 2. Injekcijsko brizgo preglejte.

Injekcijske brizge **ne smete** uporabiti, če:

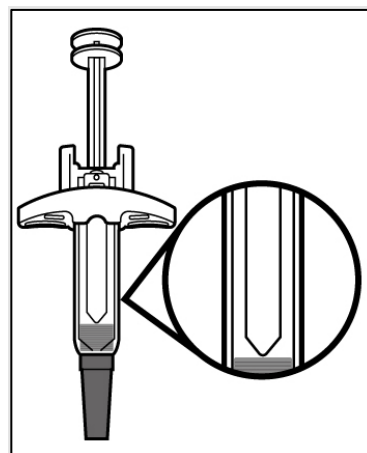
- je razpokana ali poškodovana.
- ima pretečen datum izteka roka uporabnosti.

## 3. Preglejte zdravilo (glejte *slika B*).

Tekočina mora biti bistra in brezbarvna do bledo rjava.

Injekcijske brizge **ne smete** uporabiti, če je tekočina motna, razbarvana in vsebuje delce.

*Opomba: V tekočini so lahko prisotni mehurčki. To je povsem običajno.*



*Slika B*

## 4. Počakajte 30 minut.

- a. Injekcijsko brizgo pustite 30 minut na sobni temperaturi, da se segreje na sobno temperaturo.

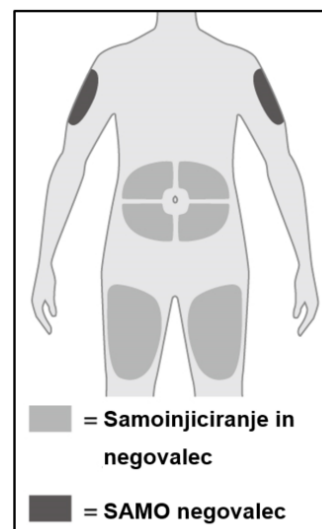
Injekcijske brizge **ne smete** segrevati z viri toplote, kot je topla voda ali mikrovalovna pečica.

## 5. Izberite mesto injiciranja (glejte *slika C*).

- a. Izberite mesto injiciranja. Zdravilo si lahko injicirate v:
  - Sprednjo stran stegna.
  - Trebuh, razen na področju, ki je od vašega popka oddaljeno manj kot 5 centimetrov.
  - Zunanji del nadlahti (to smejo izvajati SAMO negovalci).

Injiciranja **ne smete** izvajati na področju, ki je od vašega popka oddaljeno manj kot 5 centimetrov, ali na mestih z občutljivo, poškodovano, podpluto ali brazgotinasto kožo.

*Opomba: Za vsako injiciranje izberite drugo mesto injiciranja. Vsako novo mesto injiciranja mora biti od prejšnjega oddaljeno vsaj 3 cm.*



*Slika C*

## 6. Umijte si roke.

- a. Roke si umijte z milom in vodo ter jih dobro posušite.

## 7. Očistite mesto injiciranja.

- a. Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem.
- b. Pred injiciranjem počakajte, da se koža posuši.

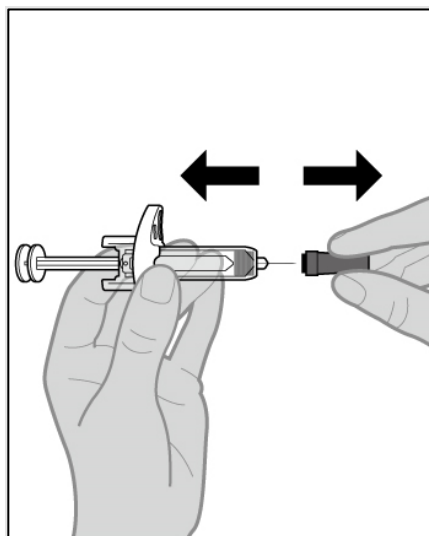
Pred injiciranjem na mesto injiciranja **ne smete** pihati ali se ga dotikati.

## Opravite injiciranje

### 8. Snemite pokrovček (glejte *sliko D*).

- a. Pokrovček povlecite naravnost dol in ga odložite na stran.

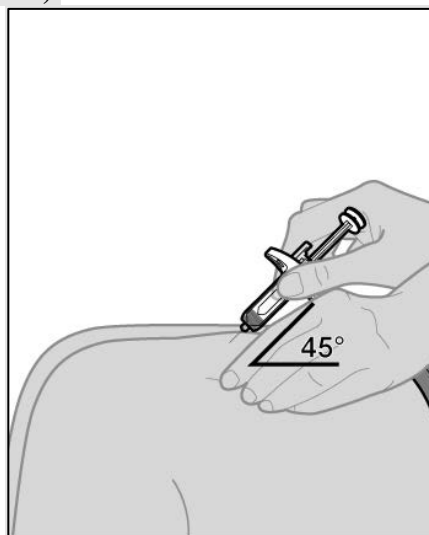
Ne prijemajte igle. Če to storite, se lahko zbodete z iglo.  
Opomba: Normalno je, če iz igle prikaplja nekaj kapljic tekočine.



*Slika D*

### 9. Injekcijsko brizgo položite na mesto injiciranja (glejte *sliko E*).

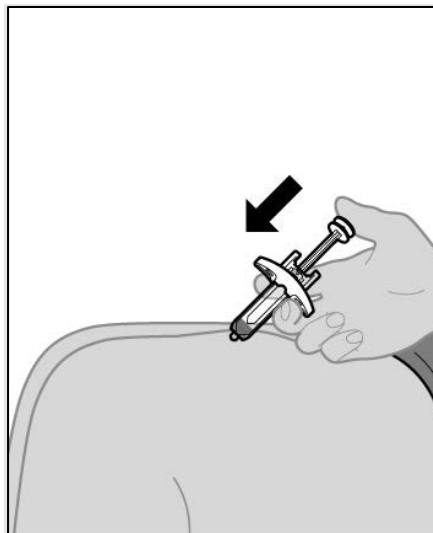
- a. Injekcijsko brizgo primite za ohišje s palcem in kazalcem.
- b. Z drugo roko nežno naredite kožno gubo na mestu, kjer ste kožo očistili.
- c. S hitrim sunkom, podobnim metu pri pikadu, iglo vstavite do konca v kožno gubo pod 45-stopinjskim kotom.



*Slika E*

**10. Začnite injiciranje (glejte sliko F).**

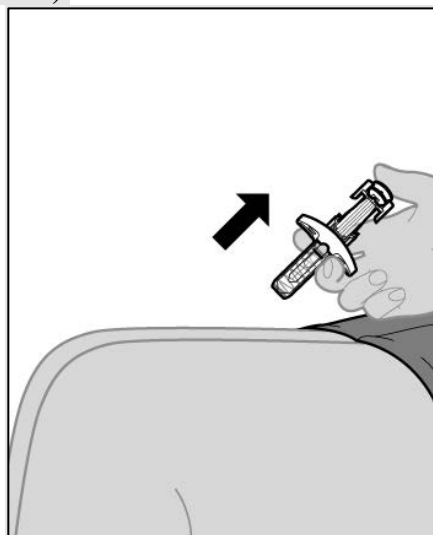
- a. Ko vstavite iglo, spustite kožo, ki jo držite.
- b. Bat počasi potisnite do konca, dokler ni injekcijska brizga prazna.



*Slika F*

**11. Injekcijsko brizgo izvlecite iz mesta injiciranja (glejte sliko G).**

- a. Ko je injekcijska brizga prazna, palec počasi dvignite z bata, dokler igla ni v celoti pokrita s samodejnim ščitnikom za iglo.
  - b. Kosem vate ali gazo nežno pritisnite na mesto injiciranja in ga pridržite za 10 sekund.
  - c. Po potrebi namestite obliž.
- Mesta injiciranja **ne smete** drgniti.



*Slika G*

## Po injiciranju

### 12. Odložite injekcijsko brizgo (glejte *sliko H*).

- a. Uporabljeno injekcijsko brizgo takoj po uporabi zavržite v odobren vsebnik za ostre odpadke.
- b. Če nimate na voljo odobrenega vsebnika za ostre odpadke, lahko uporabite vsebnik za gospodinjske odpadke, ki:
  - je izdelan iz trpežne plastike;
  - ima tesno prilegajoč pokrov, ki je odporen na prebadanje, iz katerega ne morejo pasti ostri odpadki;
  - je med uporabo v pokončnem in stabilnem položaju;
  - je odporen na iztekanje in
  - je ustrezno označen, da vsebuje nevarne odpadke.
- c. Ko je vsebnik za ostre odpadke skoraj poln, ga zavržite skladno z lokalnimi zahtevami.

Injekcijske brizge **ne** pokrivate več s pokrovčkom.

*Opomba: Injekcijsko brizgo in vsebnik za ostre odpadke shranite nedosegljiva otrokom.*



*Slika H*



## Navodilo za uporabo

### Remsima 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku infliksimab

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi opozorilno kartico za bolnika, na kateri so navedeni pomembnejši varnostni podatki, ki jih morate poznati, preden prejmete zdravilo Remsima in tudi med zdravljenjem z njim.
- Ko prejmete novo kartico, imejte to kartico pri sebi še 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Remsima.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Remsima in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Remsima
3. Kako uporabljati zdravilo Remsima
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Remsima
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo zdravila

#### 1. Kaj je zdravilo Remsima in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Remsima vsebuje učinkovino infliksimab. Infliksimab je monoklonsko protitelo - vrsta beljakovine, ki se veže na določeno tarčo v telesu, imenovano TNF (tumorje nekrotizirajoči faktor).

Zdravilo Remsima spada v skupino zdravil, ki se imenujejo "zaviralci TNF". Uporablja se za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni pri odraslih:

- revmatoidni artritis
- psoriatični artritis
- ankilozirajoči spondilitis (Bechterew sindrom)
- psoriaza
- Crohnovo bolezen
- ulcerozni kolitis.

Zdravilo Remsima deluje tako, da se selektivno veže na TNF-alfa in zavira njegovo delovanje. TNF-alfa sodeluje v procesu vnetja v telesu, zato se z njegovim zaviranjem vnetje v telesu lahko zmanjša.

#### Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov. Če imate aktivni revmatoidni artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Remsima skupaj z zdravilom, imenovanim metotreksat, za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- upočasnitev napredovanja okvare sklepov,

- izboljšanje telesne sposobnosti.

### **Psoriatični artritis**

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriza. Če imate aktivni psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Remsima za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- upočasnitev napredovanja okvare sklepov,
- izboljšanje telesne sposobnosti.

### **Ankilozirajoči spondilitis (Bechterew sindrom)**

Ankilozirajoči spondilitis je vnetna bolezen hrbtenice. Če imate ankilozirajoči spondilitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Remsima za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- izboljšanje telesne sposobnosti.

### **Psoriza**

Psoriza (luskavica) je vnetna bolezen kože. Če imate zmerno do hudo psorizo s plaki, boste najprej prejeli druga zdravila ali drugo terapijo, npr. fototerapijo. Če ta zdravila ali terapije ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Remsima za zmanjševanje znakov in simptomov bolezni.

### **Ulcerozni kolitis**

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen črevesja. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Remsima za zdravljenje vaše bolezni.

### **Crohnova bolezen**

Crohnova bolezen je vnetna bolezen črevesja. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Remsima za:

- zdravljenje aktivne Chronove bolezni,
- zmanjšanje števila nenormalnih odprtin (fistul), ki tvorijo povezavo med črevesjem in kožo, in ki jih niso odpravila druga zdravila ali kirurški poseg.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Remsima**

### **Ne uporabljajte zdravila Remsima**

- če ste alergični na infliksimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na glodalske proteine,
- če imate tuberkulozo (TBC) ali katero drugo hudo okužbo, npr. pljučnico ali sepsa (resno bakterijsko okužbo krvi),
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje.

Ne uporabljajte zdravila Remsima, če menite, da se katero od zgoraj navedenih stanj nanaša na vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete jemati zdravilo Remsima.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred ali med zdravljenjem z zdravilom Remsima, se v naslednjih primerih posvetujte z zdravnikom:

#### Predhodno ste se že zdravili s katerim koli zdravilom, ki vsebuje infliksimab

- Povejte zdravniku, če ste se v preteklosti že zdravili z zdravili, ki vsebujejo infliksimab in sedaj ponovno začenjate zdravljenje z zdravilom Remsima.
- Če ste prekinili zdravljenje z zdravilom, ki vsebuje infliksimab, za več kot 16 tednov, obstaja večje tveganje za pojav alergijskih reakcij ob ponovni uvedbi zdravljenja.

### Lokalne reakcije na mestu injiciranja

- Pri nekaterih bolnikih, ki so infliksimab prejeli z injiciranjem pod kožo, so se pojavile lokalne reakcije na mestu injiciranja. Znaki lokalne reakcije na mestu injiciranja vključujejo rdečico, bolečino, srbečico, oteklino, zatrdlino, modrice, krvavitev, občutek hlada, občutek ščemenja, draženje, izpuščaj, ulkus, koprivnico, mehurje in krasto na koži na mestu injiciranja.
- Večina teh reakcij je blagih do zmernih in večinoma v enem dnevu same izzvenijo.

### Okužbe

- Preden prejmete zdravilo Remsima, povejte zdravniku, če imate okužbo, tudi če je zelo blaga.
- Preden prejmete zdravilo Remsima, povejte zdravniku, če ste kdaj živeli v ali potovali po krajih, kjer so pogoste okužbe, imenovane histoplasmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza. Te okužbe povzročajo posebne vrste gliv, ki lahko prizadenejo pljuča ali druge dele telesa.
- Med zdravljenjem z zdravilom Remsima se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Če ste stari 65 let ali več, je to tveganje večje.
- Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo okužbe, ki jih povzročajo virusi, glive bakterije ali drugi organizmi iz okolja, ter sepsa, kar je lahko življenjsko nevarno.

Zdravniku takoj povejte, če ste dobili simptome okužbe med zdravljenjem z zdravilom Remsima. Simptomi vključujejo zvišano telesno temperaturo, kašelj, gripi podobne simptome, splošno slabo počutje, rdečo ali vročo kožo, rane ali težave z zobmi in dlesnimi. Zdravnik vam bo morda priporočil začasno prekinitev zdravljenja z zdravilom Remsima.

### Tuberkuloza (TBC)

- Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli kdaj v preteklosti tuberkulozo ali če ste bili v tesnejšem stiku z osebo s tuberkulozo ali z osebo, ki je v preteklosti imela tuberkulozo.
- Zdravnik bo opravil tuberkulinski test, da ugotovi ali imate tuberkulozo. Pri bolnikih, že zdravljenih z infliksimabom, so poročali o primerih tuberkuloze, tudi pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z zdravili proti TBC. Zdravnik bo vpisal te preiskave na vašo opozorilno kartico za bolnika.
- Če zdravnik sumi, da je možno da imate tuberkulozo, vas bo lahko zdravil z zdravili za tuberkulozo, preden boste začeli zdravljenje z zdravilom Remsima.

Če se v času zdravljenja pojavijo znaki tuberkuloze, o tem nemudoma obvestite zdravnika. Znaki vključujejo trdovraten kašelj, hujšanje, utrujenost, zvišano telesno temperaturo, nočno potenje.

### Virus hepatitisa B

- Preden uporabite zdravilo Remsima, povejte zdravniku, če ste prenašalec hepatitisa B ali če ste ga imeli kdaj v preteklosti.
- Povejte zdravniku, če mislite, da pri vas obstaja možnost, da bi se okužili s hepatitisom B.
- Zdravnik vas mora testirati za virus hepatitisa B.
- Zdravljenje z zaviralci TNF, kot je zdravilo Remsima, lahko vodi do reaktivacije virusa hepatitisa B pri bolnikih, ki prenašajo ta virus, kar je lahko v nekaterih primerih življenjsko nevarno.
- Če pri vas pride do reaktivacije hepatitisa B, bo zdravnik morda moral prekiniti vaše zdravljenje in vam dati zdravila, na primer za učinkovito protivirusno zdravljenje skupaj s podpornim zdravljenjem.

### Težave s srcem

- Povejte zdravniku, če imate kakršne koli težave s srcem, kot na primer blago srčno popuščanje.
  - Zdravnik bo skrbno spremljal vaše srce.
- Zdravniku povejte takoj, če se med zdravljenjem z zdravilom Remsima pojavijo novi znaki srčnega popuščanja ali se obstoječi znaki poslabšajo. Znaki so kratka sapa ali otekanje stopal.

## Rak in limfom

- Preden prejmete zdravilo Remsima, povejte zdravniku, če imate ali ste imeli kdaj v preteklosti limfom (vrsta krvnega raka) oziroma katero koli drugo vrsto raka.
- Bolniki s hudo obliko revmatoidnega artritisa, ki imajo to bolezen že dolgo časa, imajo lahko večje tveganje za nastanek limfoma.
- Bolniki, ki prejemajo zdravilo Remsima, imajo lahko povečano tveganje za pojav limfoma ali katere druge vrste raka.
- Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, vključno z infliksimabom, se je pojavila redka oblika raka, ki mu pravimo hepatosplenični limfom celic T. Od teh bolnikov je bila večina najstnikov ali mladih moških in večina je imela Crohnovo bolezen ali ulcerozni kolitis. Ta vrsta raka je bila običajno smrtna. Skoraj vsi bolniki so poleg zaviralcev TNF prejeli tudi zdravila, ki vsebujejo azatioprin ali merkaptopurin.
- Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so se pojavile določene vrste kožnega raka. Povejte zdravniku, če med ali po zdravljenju opazite na koži kakršne koli spremembe ali izrastke.
- Pri nekaterih ženskah z revmatoidnim artritisom, ki so se zdravile z infliksimabom, se je pojavil rak materničnega vratu. Ženskam, ki prejemajo zdravilo Remsima, vključno s starejšimi od 60 let, lahko zdravnik priporoči redne presejalne teste za raka materničnega vratu.

## Pljučna bolezen ali bolniki, ki veliko kadijo

- Preden prejmete zdravilo Remsima, povejte zdravniku, če imate kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB) ali če veliko kadite.
- Bolniki s KOPB in tisti, ki veliko kadijo, imajo lahko povečano tveganje za nastanek raka pri zdravljenju z zdravilom Remsima.

## Bolezni živčevja

- Preden prejmete zdravilo Remsima, povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj prej že imeli kakršne koli nevrološke težave. To vključuje bolezni, kot so multipla skleroza, Guillain-Barréjev sindrom, če ste imeli napade krčev ali so vam diagnosticirali "optični nevritis".

Zdravniku povejte takoj, če se pojavijo simptomi nevrološke bolezni med zdravljenjem z zdravilom Remsima. Znaki vključujejo spremembe vida, šibkost v rokah in nogah, odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

## Nenormalne odprtine na koži

- Obvestite zdravnika, če imate na koži nenormalne odprtine (fistule), preden začnete jemati zdravilo Remsima.

## Cepljenje

- Obvestite zdravnika, če ste bili pred kratkim cepljeni ali boste cepljeni.
- Vsa priporočena cepljenja morate prejeti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Remsima. Med zdravljenjem z zdravilom Remsima lahko prejmete nekatera cepiva, vendar med uporabo zdravila Remsima ne smete prejeti živih cepiv (cepiv, ki vsebujejo žive, a oslABLJENE povzročitelje okužb), saj lahko le-ta povzročijo okužbo.
- Če ste zdravilo Remsima prejeli v času nosečnosti, lahko tudi pri vašem dojenčku obstaja večje tveganje za okužbo kot rezultat prejema živega cepiva v prvem letu življenja. Pomembno je, da zdravnike vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce obvestite, da ste prejeli zdravilo Remsima, da bodo lahko presodili, kdaj sme vaš dojenček prejeti katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (uporablja se za preprečevanje tuberkuloze).

- Če dojdete, je pomembno, da zdravnike vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce obvestite o vaši uporabi zdravila Remsima, preden vaš dojenček prejme katero koli cepivo. Za več informacij glejte poglavje o Nosečnosti in dojenju.

#### Povzročitelji okužb v terapevtske namene

- Obvestite zdravnika, če ste pred kratkim prejeli ali boste prejeli povzročitelje okužb v terapevtske namene (kot je uporaba BCG za zdravljenje raka).

#### Kirurški ali zobozdravstveni posegi

- Obvestite zdravnika, če je pri vas načrtovan kirurški ali zobozdravstveni poseg.
- Obvestite kirurga ali zobozdravnika, da prejimate zdravilo Remsima in mu pokažite svojo opozorilno kartico za bolnika.

#### Težave z jetri

- Pri nekaterih bolnikih, ki prejema zdravilo Remsima, so se pojavile resne težave z jetri.
- Takoj obvestite zdravnika, če se med zdravljenjem z zdravilom Remsima pojavijo simptomi težav z jetri. Znaki vključujejo porumenelost kože in oči, temno rjavo obarvan urin, bolečino ali oteklino na zgornji desni strani želodčnega predela, bolečino v sklepih, kožne izpuščaje ali zvišano telesno temperaturo.

#### Nizko število krvnih celic

- Pri nekaterih bolnikih, ki prejema zdravilo Remsima, telo morda ne bo tvorilo dovolj krvnih celic, ki pomagajo v boju proti okužbam ali pri zaustavljanju krvavitve.
- Takoj obvestite zdravnika, če se med zdravljenjem z zdravilom Remsima pojavijo simptomi nizkega števila krvnih celic. Znaki vključujejo dolgotrajno zvišano telesno temperaturo, večjo nagnjenost h krvavitvam ali k nastanku podplutb, majhne rdeče ali vijolične pike, ki jih povzroči podkožna krvavitev, ali bledico.

#### Bolezni imunskega sistema

- Pri nekaterih bolnikih, ki prejema zdravilo Remsima, so se pojavili simptomi bolezni imunskega sistema, imenovane lupus.
- Takoj obvestite zdravnika, če se med zdravljenjem z zdravilom Remsima pojavijo simptomi lupusa. Znaki vključujejo bolečino v sklepih ali izpuščaj na licih ali rokah, ki je občutljiv na sončno svetlobo.

#### **Otroci in mladostniki**

Tega zdravila ne smejo prejeti otroci in mladostniki, ki so mlajši od 18 let, saj ni na voljo nobenih podatkov, ki bi potrdili varnost in učinkovitost zdravila pri tej starostni skupini.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom, preden boste prejeli zdravilo Remsima.

#### **Druga zdravila in zdravilo Remsima**

Bolniki z vnetnimi boleznimi že prejema zdravila za zdravljenje le teh. Ta zdravila lahko povzročijo neželene učinke. Zdravnik vam bo svetoval, katera zdravila morate še naprej jemati tudi med zdravljenjem z zdravilom Remsima.

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno s katerimi koli drugimi zdravili za zdravljenje Crohnove bolezni, ulceroznega kolitisa, revmatoidnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, psoriatičnega artritisa ali psoriaze in z zdravili, ki se jih dobi brez recepta, kot so vitamini in rastlinski pripravki.

Še posebej povejte zdravniku, če uporabljate katero od naslednjih zdravil:

- Zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem.
- Kineret (ki vsebuje anakinra). Zdravilo Remsima in Kineret se ne smeta uporabljati skupaj.
- Orencia (ki vsebuje abatacept). Zdravilo Remsima in Orencia se ne smeta uporabljati skupaj.

Med uporabo zdravila Remsima ne smete prejeti živih cepiv. Če ste prejeli zdravilo Remsima med nosečnostjo ali če prejimate zdravilo Remsima med dojenjem, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, ki skrbijo za vašega dojenčka, preden vaš dojenček prejme katero koli cepivo.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden boste prejeli zdravilo Remsima.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Zdravilo Remsima se lahko uporablja med nosečnostjo ali med dojenjem le, če zdravnik meni, da je to pri vas potrebno.
- Če prejimate zdravilo Remsima, je treba preprečiti nosečnost med zdravljenjem in še vsaj 6 mesecev po prenehanju zdravljenja. Glede uporabe kontracepcije med tem časom se posvetujte z zdravnikom.
- Če ste v času nosečnosti prejeli zdravilo Remsima, ima vaš dojenček lahko povečano tveganje za okužbe.
- Pomembno je, da zdravnike vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce obvestite, da ste prejeli zdravilo Remsima, preden vaš dojenček prejme katerokoli cepivo. Če ste v času nosečnosti prejeli zdravilo Remsima, lahko cepljenje dojenčka s cepivom BCG (uporablja se za preprečevanje tuberkuloze) v obdobju 12 mesecev po rojstvu povzroči okužbo z resnimi zapleti, vključno s smrtjo. Živih cepiv, kot je cepivo BCG, se vašemu dojenčku ne sme dati v obdobju 12 mesecev po rojstvu, razen če zdravnik vašega dojenčka predlaga drugače. Za več informacij glejte poglavje o cepljenjih.
- Če dojite, je pomembno, da zdravnike vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce obvestite o vaši uporabi zdravila Remsima, preden vaš dojenček prejme katero koli cepivo. Živih cepiv se vašemu dojenčku ne sme dati med dojenjem, razen če zdravnik vašega dojenčka predlaga drugače.
- Pri dojenčkih, rojenih materam, ki so bile med nosečnostjo zdravljenje z infliksimabom, so poročali o močnem znižanju števila belih krvnih celic. Če ima vaš dojenček pogosto zvišano telesno temperaturo ali okužbe, takoj obvestite njegovega zdravnika.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Remsima verjetno ne vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja z orodji ali stroji. Če se po prejemu zdravila Remsima počutite utrujeni, omotični ali se ne počutite dobro, ne smete voziti ali upravljati kakršnih koli orodij ali strojev.

### **Zdravilo Remsima vsebuje natrij in sorbitol**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija" in 45 mg Sorbitola na en 120-mg odmerek.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Remsima**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

### **Revmatoidni artritis**

Zdravnik bo začel zdravljenje z dvema intravenskima infuzijama zdravila Remsima ali brez njiju, v odmerku 3 mg za kilogram telesne mase (ki ju boste prejeli v veno, običajno na roki, v obdobju dveh ur). Če sta za začetek zdravljenja dani dve intravenski infuziji zdravila Remsima, boste odmerka boste

prejeli v razmiku dveh tednov z intravensko infuzijo. 4 tedne po zadnji intravenski infuziji boste zdravilo Remsima prejeli z injekcijo pod kožo (subkutano injiciranje). Običajni priporočeni odmerek zdravila Remsima za subkutano injiciranje je 120 mg enkrat na dva tedna ne glede na telesno maso.

### **Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis (Bechterew sindrom) in psoriaza**

Zdravnik bo začel zdravljenje z dvema intravenskima infuzijama zdravila Remsima v odmerku 5 mg na kilogram telesne mase (ki ju boste prejeli v veno, običajno na roki, v obdobju dveh ur). Odmerka boste prejeli v razmiku dveh tednov z intravensko infuzijo. 4 tedne po zadnji intravenski infuziji boste zdravilo Remsima prejeli z injekcijo pod kožo (subkutano injiciranje). Običajni priporočeni odmerek zdravila Remsima za subkutano injiciranje je 120 mg enkrat na dva tedna, ne glede na telesno maso.

### **Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis**

Zdravnik bo začel zdravljenje z dvema intravenskima infuzijama zdravila Remsima v odmerku 5 mg na kilogram telesne mase (ki ju boste prejeli v veno, običajno na roki, v obdobju dveh ur). Odmerka boste prejeli v razmiku dveh tednov z intravensko infuzijo. 4 tedne po zadnji intravenski infuziji boste zdravilo Remsima prejeli z injekcijo pod kožo (subkutano injiciranje). Običajni priporočeni odmerek zdravila Remsima za subkutano injiciranje je 120 mg enkrat na dva tedna, ne glede na telesno maso.

### **Kako uporabljati zdravilo Remsima**

- Zdravilo Remsima 120 mg raztopina za injiciranje se daje izključno z injiciranjem pod kožo (subkutana uporaba). Pomembno je, da preverite nalepko zdravila in zagotovite, da boste prejeli ustrezno obliko zdravila, ki vam je bila predpisana.
- Za bolnike z revmatoidnim artritisom: vaš zdravnik bo morda začel zdravljenje z zdravilom Remsima z dvema odmerkoma intravenske infuzije ali brez njiju. Za bolnike s Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom, ankilozirajočim spondilitisom, psoriatičnim artritisom ali luskavico: za začetek zdravljenja z zdravilom Remsima boste dobili dva odmerka intravenske infuzije zdravila Remsima.
- Če ste zdravljenje z zdravilom Remsima začeli brez dveh odmerkov intravenske infuzije zdravila Remsima, spodnja tabela prikazuje, kako pogosto boste to zdravilo dobivali po prvem odmerku.

2. odmerek	1 teden po 1. odmerku
3. odmerek	2 tedna po 1. odmerku
4. odmerek	3 tedni po 1. odmerku
5. odmerek	4 tedni po 1. odmerku
Nadaljnji odmerki	6 tednov po 1. odmerku in nato vsaka 2 tedna

- Če vam zdravnik ali medicinska sestra za začetek zdravljenja da dva odmerka za intravensko infuzijo zdravila Remsima, bosta odmerka dana v razmaku 2 tednov, prva subkutana injekcija zdravila Remsima pa 4 tedne po zadnji intravenski infuziji, ki ji bodo sledile subkutane injekcije zdravila Remsima vsake 2 tedna.
- Prvo subkutano injekcijo zdravila Remsima boste prejeli pod nadzorom svojega zdravnika.
- Po ustreznem usposabljanju vam bo morda zdravnik dovolil, da si naknadne odmerke zdravila Remsima injicirate sami v domačem okolju, če boste menili in ste prepričani, da ste za to ustrezno usposobljeni.
- Če imate kakršna koli vprašanja o samoinjiciranju zdravila, se pogovorite s svojim zdravnikom. Na koncu tega listka so podrobna »Navodila za uporabo zdravila«.

### **Če ste uporabili prevelik odmerek zdravila Remsima**

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Remsima, kot bi smeli (ali z enkratnim injiciranjem prevelikega odmerka ali prepogosto uporabo), se takoj posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. S seboj imejte vedno zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

## Če ste pozabili uporabiti odmerek zdravila Remsima

### Izpuščeni odmerki do 7 dni

Če odmerki zdravila Remsima zamudite do 7 dni, morate po prvotnem načrtovanem odmerku takoj vzeti izpuščeni odmerki. Naslednji odmerki vzemite naslednji prvotno načrtovani datum in nato sledite prvotnemu režimu odmerjanja.

### Izpuščeni odmerki 8 dni ali več

Če ste odmerki zdravila Remsima zamudili 8 dni ali več, po prvotnem načrtovanem odmerku ne smete vzeti manjkajočega odmerka. Naslednji odmerki vzemite naslednji prvotno načrtovani datum in nato sledite prvotnemu režimu odmerjanja.

Če niste prepričani, kdaj si morate injicirati zdravilo Remsima, pokličite zdravnika.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki so večinoma blagi do zmerni, vendar se lahko pri nekaterih bolnikih pojavijo resni neželeni učinki, ki jih je treba zdraviti. Neželeni učinki se lahko pojavijo tudi po koncu zdravljenja z zdravilom Remsima.

### Če opazite katerega od naslednjih učinkov, nemudoma obvestite zdravnika:

- **znaki alergijske reakcije**, na primer otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, ki lahko povzročijo težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaji, koprivnica, otekanje dlani, stopal ali gležnjev. Nekateri od teh reakcij so lahko resni ali življenjsko nevarni. Alergijska reakcija lahko nastopi v času 2 ur po injekciji pa tudi kasneje. Drugi znaki z alergijo povezanih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo do 12 dni po prejemu injekcije, so bolečina v mišicah, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali v čeljusti, vnetje žrela ali glavobol.
- **znaki lokalne reakcije na mestu injiciranja**, kot so rdečica, bolečina, srbečica, oteklina, otrdelost, modrice, krvavitve, občutek hlada, občutek ščemenja, draženje, izpuščaji, ulkus, koprivnica, mehurji in krasta.
- **znaki težav s srcem**, na primer nelagodje ali bolečina v prsnem košu, bolečina v roki, bolečina v trebuhu, kratka sapa, tesnoba, vrtoglavica, omotica, omedlevica, potenje, siljenje na bruhanje (občutek slabosti), bruhanje, drhtenje ali razbijanje v prsnem košu, hitro ali počasno bitje srca in otekanje stopal.
- **znaki okužbe (vključno s TBC)**, na primer zvišana telesna temperatura, občutek utrujenosti, kašelj, ki je lahko trdovraten, kratka sapa, gripi podobni simptomi, hujšanje, nočno potenje, driska, rane, nabiranje ognjokov v črevesju ali okoli anusa (absces), težave z zobmi ali pekoč občutek med uriniranjem.
- **možni znaki raka**, vključno z, vendar ne omejeno na otekanje bezgavk, izgubo telesne mase, zvišana telesna temperatura, nenavadnimi kožnimi vozliči, spremembami znamenj ali barve kože, ali nenavadne vaginalne krvavitve.
- **znaki težav s pljuči**, na primer kašelj, težave z dihanjem ali stiskanje v prsih.
- **znaki težav z živčevjem (vključno s težavami z očmi)**, na primer znaki možganske kapi (nenadna odrevenelost ali šibkost obraza, rok ali nog, predvsem na eni strani telesa; nenadna zmedenost, težave z govorom ali razumevanjem; težave z vidom na enem ali obeh očesih, težave s hojo, omotica, izguba ravnotežja ali koordinacije, ali hud glavobol), epileptični napadi, mravljinčji/občutek odrevenelosti v kateremkoli delu telesa ali, šibkost rok ali nog, spremembe vida, na primer dvojni vid ali druge težave z očmi.
- **znaki težav z jetri** (vključno z okužbo s hepatitisom B, če ste imeli hepatitis B v preteklosti), na primer porumenelost kože ali oči, temno rjavo obarvan urin, bolečina ali oteklina na zgornji



desni strani želodčnega predela, bolečina v sklepih, kožni izpuščaji ali zvišana telesna temperatura.

- **znaki motnje v delovanju imunskega sistema**, na primer bolečina v sklepih ali izpuščaj na licih ali rokah, ki je občutljiv na sončno svetlobo (lupus), ali kašelj, kratka sapa, zvišana telesna temperatura ali kožni izpuščaj (sarkoidoza).
- **znaki znižanega števila krvnih celic**, na primer dolgotrajno zvišana telesna temperatura, večja nagnjenost h krvavitvam ali k nastanku podplutb, majhne rdeče ali vijolične pike zaradi podkožne krvavitve ali bledica.
- **znaki resnih težav s kožo**, kot so rdečkaste spremembe z izgledom tarče ali okrogle lise na trupu, pogosto z mehurji v središču, velika področja kože, ki se lušči ali lupi, razjede v ustih, grlu, nosu, na spolovilih in očeh ali majhne gnojne bule, ki se lahko razširijo po celem telesu. Te kožne reakcije lahko spremlja zvišana telesna temperatura.

Če opazite katerega od zgornjih znakov, morate nemudoma obvestiti zdravnika.

Pri uporabi zdravila Remsima so opazili naslednje neželene učinke:

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- želodčne bolečine, občutek slabosti
- virusne okužbe, na primer herpes ali gripa
- okužbe zgornjih dihal, na primer sinusitis
- glavobol
- neželeni učinek zaradi injekcije
- bolečine.

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- spremenjeno delovanje vaših jeter, povečanje vrednosti jetrnih encimov (pokaže se v izvidih krvnih preiskav)
- okužbe pljuč in prsnega koša, na primer bronhitis ali pljučnica
- težko ali boleče dihanje, bolečine v prsih
- krvavitev v želodcu ali črevesju, driska, prebavne motnje, zgaga, zaprtje
- koprivnica (urtikarija), srbeč izpuščaj ali suha koža
- težave z ravnotežjem ali občutek omotice
- zvišana telesna temperatura, povečano potenje
- težave s krvnim obtokom, na primer nizek ali visok krvni tlak
- podplutbe, vročinski oblivi ali krvavitev iz nosu, topla in pordela koža (zardevanje)
- občutek utrujenosti ali šibkosti
- bakterijske okužbe, na primer zastrupitev krvi, absces ali okužba kože (celulitis)
- okužba kože zaradi glivic
- težave s krvjo, kot na primer anemija ali nizko število belih krvnih celic
- otekline bezgavke
- depresija, težave s spanjem
- težave z očmi, vključno z rdečimi očmi in okužbami
- hitro bitje srca (tahikardija) ali razbijanje (palpitacije)
- bolečine v sklepih, mišicah ali hrbtu
- okužbe sečil
- luskavica, kožne težave, kot na primer ekcem, in izpadanje las
- reakcije na mestu injiciranja, na primer bolečina, otekanje, pordelost ali srbenje
- mrzlica, kopičenje vode pod kožo, ki povzroča otekanje
- občutek otrplosti ali mravljincev.

**Občasni:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- slaba prekrvavitev, otekanje ven
- kopičenje krvi izven krvnih žil (hematom) ali nastajanje podplutb

- kožne težave, na primer pojav mehurjev, bradavic, nenormalno obarvanje kože ali pigmentacija, otekle ustnice, ali zadebelitev kože, ali rdeča, krastasta in luskasta koža
- hude alergijske reakcije (npr. anafilaksija), motnja v delovanju imunskega sistema (lupus), alergijske reakcije na tuje beljakovine
- počasnejše celjenje ran
- otekanje jeter (hepatitis) ali žolčnika, okvara jeter
- občutek pozabljenosti, razdražljivosti, zmedenosti, živčnosti
- težave z očmi, vključno z zamgljenim vidom ali slabovidnostjo, otečene oči ali ječmen na očesu, okužba roženice (prozornega dela očesa)
- novo nastalo srčno popuščanje ali poslabšanje srčnega popuščanja, počasen srčni utrip
- omedlevica
- epileptični krči, težave z živčevjem
- odprtina v debelem črevesju ali zamašitev tankega črevesja, želodčne bolečine ali krči
- otekanje trebušne slinavke (pankreatitis)
- glivične okužbe, na primer okužba s kvasovkami ali glivična okužba nohtov
- težave s pljuči (na primer edem)
- tekočina okrog pljuč (pleuralni izliv)
- zoženje dihalnih poti v pljučih, ki povzročata težave z dihanjem
- vneta pljučna mrena, ki povzročata ostre bolečine v prsnem košu, ki so močnejše ob dihanju (plevritis)
- tuberkuloza
- okužbe ledvic
- nizko število trombocitov, preveliko število belih krvnih celic
- okužbe nožnice
- rezultati krvnih preiskav, ki kažejo "protitelesa" proti lastnemu telesu
- spremembe ravni holesterola in maščob v krvi.

**Redki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- vrsta krvnega raka (limfom)
- nezadostna oskrba telesa s kisikom preko krvi, motnje pretoka, kot na primer zožitev krvnih žil
- vnetje možganskih ovojnic (meningitis)
- okužbe zaradi oslabiljenega imunskega sistema
- okužba s hepatitisom B, če ste ga že preboleli v preteklosti
- vneta jetra zaradi težav z imunskim sistemom (avtoimunski hepatitis)
- težave z jetri, ki povzročajo porumenelost kože ali oči (zlatenica)
- vnetje jeter kot posledica napada imunskega sistema na jetra
- majhen vnet predel v tkivu
- nenormalno otekanje ali rast tkiva
- huda alergijska reakcija, ki lahko povzroči izgubo zavesti in je lahko življenjsko nevarna (anafilaktični šok)
- otekanje majhnih krvnih žil (vaskulitis)
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (na primer sarkoidoza)
- kopičenje imunskih celic zaradi vnetnega odziva (granulomatozne lezije)
- pomanjkanje interesa ali čustev
- resne težave s kožo, na primer toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom in akutna generalizirana eksantematozna pustuloza
- ostale težave s kožo, kot so multififormni eritem, mehurji na koži in luščenje kože, ali turi (furunkuloza)
- resne težave z živčevjem, na primer transverzni mielitis, multipli sklerozi podobna bolezen, vnetje vidnega živca in Guillain-Barréjev sindrom
- vnetje očesa, ki lahko povzroči spremembe vida, vključno s slepoto
- tekočina v srčni ovojnici (perikardni izliv)
- resne težave s pljuči (na primer intersticijska pljučna bolezen)
- melanom (vrsta kožnega raka)

- rak materničnega vratu
- nizko število krvnih celic, vključno z močnim znižanjem števila belih kvnih celic
- majhne rdeče ali vijolične pike zaradi podkožnih krvavitev
- nenormalne vrednosti beljakovine v krvi, imenovane faktor komplementa, ki je del imunskega sistema
- Lihenoide reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah).

**Neznana pogostnost:** pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

- rak
- redka vrsta krvnega raka, ki prizadane predvsem mlade moške (hepatosplenični limfom T celic)
- odpoved jeter
- karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka)
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži.
- poslabšanje dermatomiozitisa (ki se kaže kot kožni izpuščaj, ki spremlja šibkost mišic)
- srčni zastoj
- možganska kap
- začasna izguba vida med infundiranjem ali v roku 2 ur po infundiranju
- okužba zaradi živega cepiva zaradi oslabiljenega imunskega sistema.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Remsima**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake "EXP". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Zdravilo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- To zdravilo se lahko shranjuje tudi v originalni škatli izven hladilnika do največ 25 °C za enkratno obdobje do 28 dni, vendar ne dlje od originalnega datuma izteka roka uporabnosti. V tem primeru ga ne vračajte ponovno v hladilnik. Na škatlo napišite novi rok uporabnosti, ki vključuje dan/mesec/leto. To zdravilo zavržite, če ga ne uporabite do izteka novega roka uporabnosti ali roka uporabnosti, natisnjenega na škatli, kar nastopi prej.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Remsima**

- Učinkovina je infliksimab. En 1-ml enodmerni napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 120 mg infliksimaba.
- Pomožne snovi so očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, sorbitol, polisorbitat 80 in voda za injekcije.

### **Izgled zdravila Remsima in vsebina pakiranja**

Zdravilo Remsima je bistra do opalescentna in brezbarvna do blede rjava raztopina, ki je na voljo v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo.

Vsako pakiranje vsebuje 1 napolnjen injekcijski peresnik z 2 alkoholnima zložencema, 2 napolnjena injekcijska peresnika z 2 alkoholnima zložencema, 4 napolnjene injekcijske peresnike s 4 alkoholnimi zloženci ali 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov s 6 alkoholnimi zloženci.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

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

Nuvisan GmbH  
Wegenerstraße 13,  
89231 Neu Ulm,  
Nemčija

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

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

Midas Pharma GmbH  
Rheinstraße 49  
55218 Ingelheim am Rhein  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Унгария

BEinfo@celltrionhc.com

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

Mint Health Ltd.  
Tel: +356 2093 9800  
info@mint.com.mt

### **Deutschland**

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  
Tel: + 49 (0)30 346494150  
infoDE@celltrionhc.com

### **Nederland**

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  
Tel: + 31 20 888 7300  
NLinfo@celltrionhc.com

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

BIANEΞ A.E.  
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

### **Österreich**

Astro-Pharma GmbH  
Tel: +43 1 97 99 860  
office@astropharma.at

### **España**

Kern Pharma, S.L.  
Tel: +34 93 700 25 25

### **Polska**

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

### **France**

Celltrion Healthcare France SAS  
Tél: + 33 (0)1 71 25 27 00

### **Portugal**

PharmaKERN Portugal – Produtos  
Farmacêuticos,  
Sociedade Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 214 200 290

### **Hrvatska**

OKTAL PHARMA d.o.o.  
Tel: +385 1 6595 777  
oktal-pharma@oktal-pharma.hr

### **România**

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

### **Ireland**

Celltrion Healthcare Ireland Limited  
Tel: +353 1 223 4026

### **Slovenija**

OKTAL PHARMA d.o.o.  
Tel: +386 1 519 29 22  
info@oktal-pharma.si

**Ísland**

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

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

**7. Navodila za uporabo zdravila**

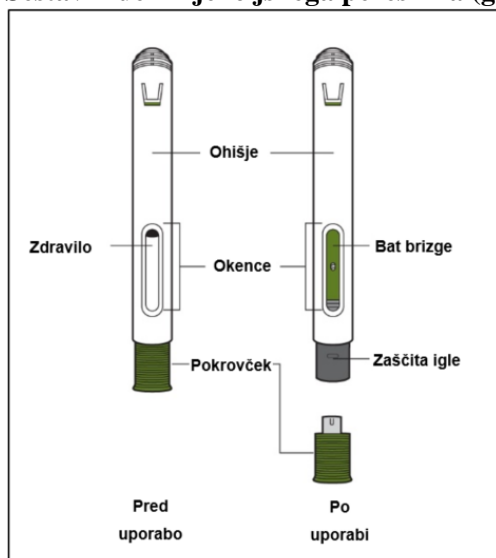
Pred uporabo injekcijskega peresnika z zdravilom Remsima natančno preberite ta navodila. Če imate vprašanja o uporabi injekcijskega peresnika z zdravilom Remsima, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

**Pomembne informacije**

- Injekcijski peresnik uporabite **SAMO**, če vas je vaš zdravstveni delavec poučil o pravilni pripravi na injiciranje in pravilni tehniki injiciranja.
- Zdravstvenega delavca vprašajte, kako pogosto boste morali izvajati injiciranje.
- Za vsako injiciranje izberite drugo mesto injiciranja. Vsako novo mesto injiciranja mora biti od prejšnjega mesta oddaljeno vsaj 3 cm.
- Injekcijski peresnika **ne smete** uporabiti, če je padel na tla ali če ima vidne znake poškodb. Poškodovan injekcijski peresnik morda ne bo pravilno deloval.
- Injekcijskega peresnika **ne smete** ponovno uporabiti.
- Injekcijskega peresnika **ne smete** nikoli stresati.

## Informacije o peresniku Remsima

Sestavni deli injekcijskega peresnika (glejte *sliko A*):



*Slika A*

- Pokrovčka **ne smete** odstraniti, dokler niste pripravljeni na injiciranje. Ko enkrat odstranite pokrovček z injekcijskega peresnika, ga **ne smete** več namestiti.

### Priprava na injiciranje

#### 1. Pripravite pripomočke za injiciranje.

- Pripravite čisto ravno površino, npr. mizo ali pult, na dobro osvetljenem mestu.
  - Injekcijski peresnik vzemite iz embalaže, ki je bila shranjena v hladilniku.
  - Pripravite si naslednje pripomočke:
    - Injekcijski peresnik
    - Alkoholni zloženeček
    - Kosem vate ali gazo\*
    - Oblíž\*
    - Vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov
- \*Ni vključeno v pakiranje.

#### 2. Injekcijski peresnik preglejte.

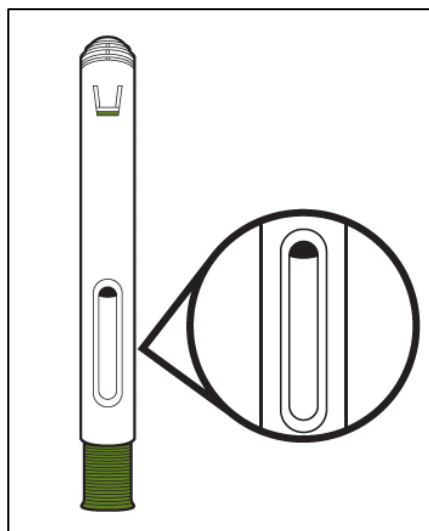
Injekcijskega peresnika **ne smete** uporabiti, če:

- je razpokan ali poškodovan.
- ima pretečen datum izteka roka uporabnosti.

#### 3. Preglejte zdravilo (glejte *sliko B*).

Tekočina mora biti bistra in brezbarvna do bledo rjava. Injekcijskega peresnika **ne smete** uporabiti, če je tekočina motna, razbarvana ali če vsebuje delce.

*Opomba: V tekočini so lahko prisotni mehurčki. To je povsem običajno.*



Slika B

#### 4. Počakajte 30 minut.

a. Injekcijski peresnik pustite 30 minut na sobni temperaturi, da se segreje na sobno temperaturo. Injekcijskega peresnika **ne smete** segrevati z viri toplote, kot je topla voda ali mikrovalovna pečica.

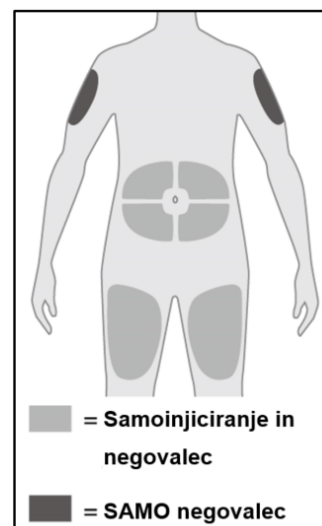
#### 5. Izberite mesto injiciranja (glejte sliko C).

a. Izberite mesto injiciranja. Zdravilo si lahko injicirate v:

- Sprednjo stran stegna.
- Trebuh, razen na področju, ki je od vašega popka oddaljeno manj kot 5 centimetrov.
- Zunanji del nadlahti (to smejo izvajati SAMO negovalci).

Injiciranja **ne smete** izvajati na področju, ki je od vašega popka oddaljeno manj kot 5 centimetrov, ali na mestih z občutljivo, poškodovano, podpluto ali brazgotinasto kožo.

*Opomba: Za vsako injiciranje izberite drugo mesto injiciranja. Vsako novo mesto injiciranja mora biti od prejšnjega oddaljeno vsaj 3 cm.*



Slika C

#### 6. Umijte si roke.

a. Roke si umijte z milom in vodo ter jih dobro posušite.

#### 7. Očistite mesto injiciranja.

a. Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem.

b. Pred injiciranjem počakajte, da se koža posuši.

Pred injiciranjem na mesto injiciranja **ne smete** pihati ali se ga dotikati.

#### Opravite injiciranje

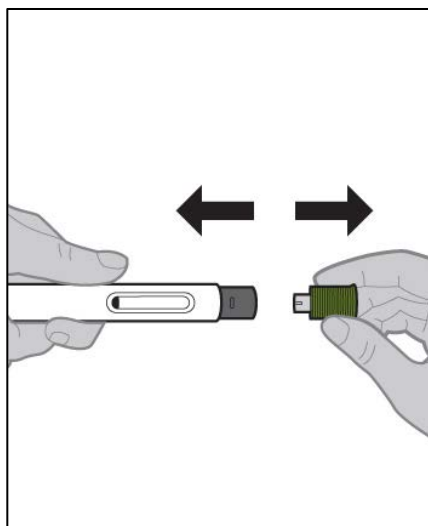


### 8. Snemite pokrovček (glejte sliko D).

- a. Olivno zelen pokrovček povlecite naravnost dol in ga odložite na stran.

**Ne** prijemajte zaščite igle. Če to storite, se lahko zbodete z iglo.

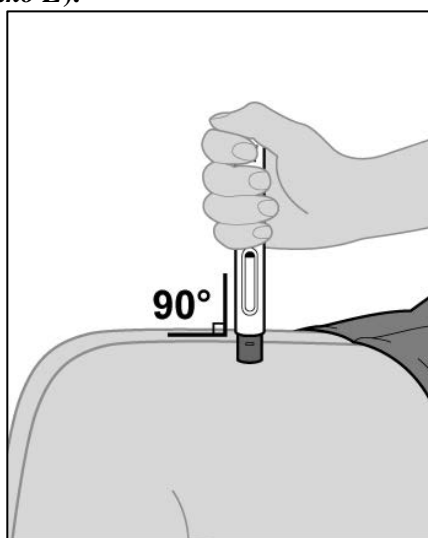
Opomba: Normalno je, če iz igle prikaplja nekaj kapljic tekočine.



Slika D

### 9. Injekcijski peresnik položite na mesto injiciranja (glejte sliko E).

- a. Injekcijski peresnik primite tako, da bosta videli okence.
- b. Ne da bi naredili kožno gubo ali kožo zgladili, injekcijski peresnik držite nad mestom injiciranja pod 90-stopinjskim kotom.



Slika E

### 10. Začnite injiciranje (glejte sliko F).

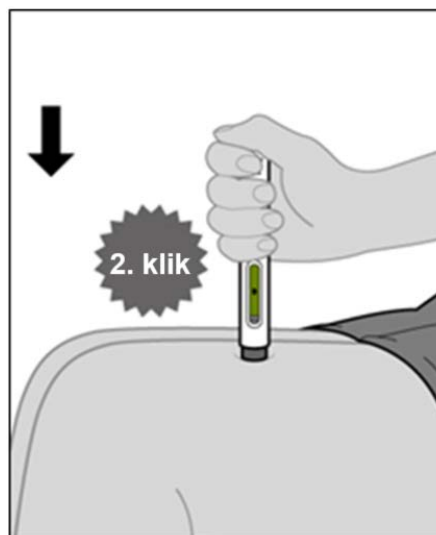
- a. Injekcijski peresnik **trdno** pritisnite ob kožo.  
*Opomba: Ob začetku injiciranja boste zaslišali glasen prvi »klik«, nato pa boste skozi okence videli, kako olivno zelen bat brizge napreduje.*
- b. Injekcijski peresnik še naprej držite **trdno** ob kožo in počakajte, dokler ne zaslišite glasnega drugega »klika«.



Slika F

## 11. Končajte injiciranje (glejte *sliko G*).

- a. Ko zaslišite glasen drugi klik«, še naprej trdno držite peresnik za kožo in počasi odštevajte vsaj pet, da zagotovite injiciranje celotnega odmerka.



*Slika G*

## 12. Injekcijski peresnik umaknite z mesta injiciranja.

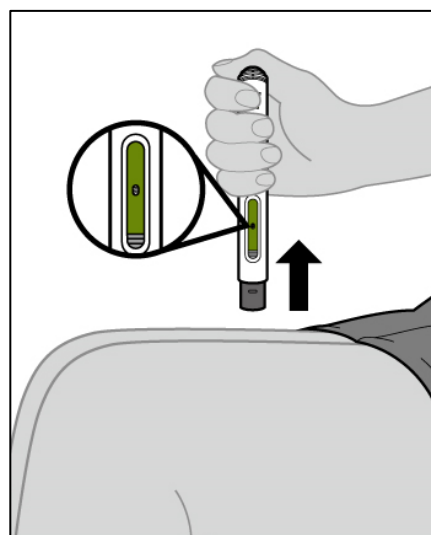
- a. Preglejte injekcijski peresnik in potrdite, da je v celotnem okencu viden olivno zeleni bat brizge.
- b. Injekcijski peresnik umaknite z mesta injiciranja (glejte *Slika H*).
- c. Kosem vate ali gazo nežno pritisnite na mesto injiciranja in ga po potrebi prelepite z obližem.

Mesta injiciranja **ne smete** drgniti.

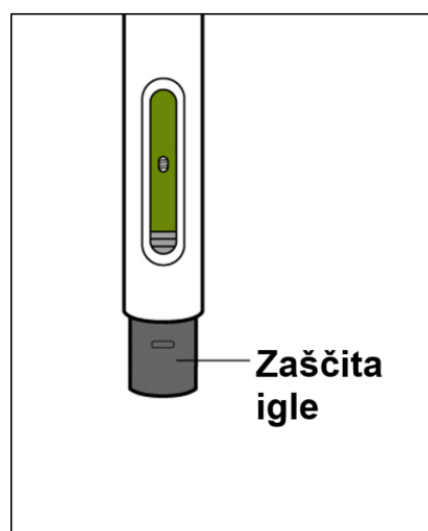
*Opomba: Ko injekcijski peresnik umaknete z mesta injiciranja, se igla samodejno pokrije (glejte *sliko I*).*

*Opomba: Če olivno zelen bat brizge ni viden v celotnem okencu, niste prejeli celotnega odmerka. V tem primeru injekcijskega peresnika ne smete ponovno uporabiti.*

*Takoj se obrnite na svojega zdravstvenega delavca.*



*Slika H*



*Slika I*

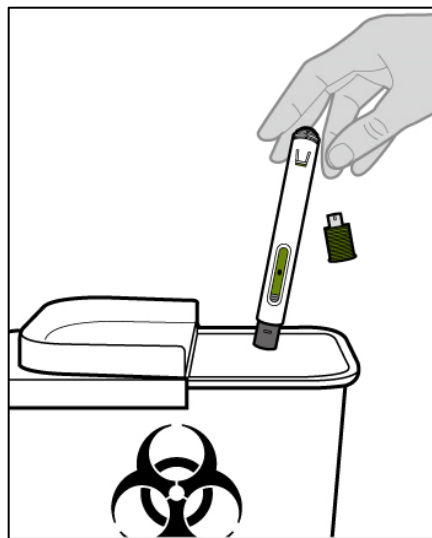
## Po injiciranju

### 13. Injekcijski peresnik zavrzite (glejte sliko J).

- a. Uporabljen injekcijski peresnik takoj po uporabi zavrzite v odobren vsebnik za ostre odpadke.
- b. Če nimate na voljo odobrenega vsebnika za ostre odpadke, lahko uporabite vsebnik za gospodinjske odpadke, ki:
  - je izdelan iz trpežne plastike;
  - ima tesno prilegajoč pokrov, ki je odporen na prebadanje, iz katerega ne morejo pasti ostri odpadki;
  - je med uporabo v pokončnem in stabilnem položaju;
  - je odporen na iztekanje in
  - je ustrezno označen, da vsebuje nevarne odpadke.
- c. Ko je vsebnik za ostre odpadke skoraj poln, ga zavrzite skladno z lokalnimi zahtevami.

Injekcijskega peresnika **ne** pokrivajte več s pokrovčkom.

*Opomba: Injekcijski peresnik in vsebnik za ostre odpadke shranite nedosegljiva otrokom.*



Slika J