

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REMICADE® 100 mg konsantre i.v. infüzyon çözeltisi hazırlamak için liyofilize toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 100 mg Infliksimab

Yardımcı maddeler: 2.2 mg Sodyum fosfat monobazik monohidrat, 6.1 mg Sodyum fosfat dibazik dihidrat

“Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.”

3.FARMASÖTİK FORM

Konsantre i.v. İnfüzyon Çözeltisi Hazırlamak için Liyofilize Toz İçeren Flakon
Toz, liyofilize beyaz pellet şeklindedir.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik Endikasyonlar

Romatoid artrit

REMICADE, metotreksat ile birlikte aşağıdaki hastaların fiziksel fonksiyonlarının geliştirilmesinde ve bulgu ve semptomlarının azaltılmasında endikedir:

- Metotreksat dahil hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlarla tedaviye karşın hastalığı aktif olan yetişkin kişiler
- Daha önce metotreksat veya diğer hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlarla tedavi uygulanmamış, ciddi, aktif, ilerleyici hastalığı olan yetişkin kişiler

Bu hasta popülasyonlarında eklem hasarı gelişiminin azaldığı X ışını ile yapılan ölçümlerle saptanmıştır (bkz. bölüm 5.1).

Erişkinlerdeki Crohn hastalığı

REMICADE;

- Kortikosteroid ve/veya immünosupresif ilaçlarla konvansiyonel tedaviyi yeterli sürede ve tam olarak aldıkları halde yarar görmeyenler ya da bu tedavileri tolere edemeyen veya tedavilerin uygulanmasının kontrendike olduğu orta derecede ve şiddetli aktif Crohn Hastalığı'nın tedavisinde,
- Uygun ve tam olarak uygulanan konvansiyonel tedaviye rağmen (antibiyotikler, drenaj, immünosupresif ilaçlar) yanıt alınamayan, fistül gelişimi olan aktif Crohn hastalarının tedavisinde endikedir.

Pediyatrik Crohn hastalığı

6-17 yaş grubunda yer alan çocuklar ve adölesanlarda bir kortikosteroid, bir immünomodülatör ve primer beslenme tedavisi dahil konvansiyonel tedavilere yanıt alınamayan ya da bu tedavileri tolere edemeyen veya söz konusu tedavilerin kontrendike olduğu pediyatrik hastalardaki şiddetli, aktif Crohn hastalığının tedavisinde endikedir.

Ülseratif kolit

REMICADE, kortikosteroidler ve merkaptopürin (6-MP) veya azatiyoprin (AZA) ile uygun dozlarda ve sürede yapılan konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt veren ya da tolere edemeyen veya bu terapiler için tıbbi kontrendikasyonları olan hastalarda orta ila şiddetli aktif ülseratif kolit bulgularının devam etmesi halinde kullanılır.

Pediyatrik ülseratif kolit

REMICADE kortikosteroidler ve 6-MP veya AZA'yı içeren klasik tedaviye yetersiz yanıt vermiş veya bu tip tedavilere karşı toleranssızlığı veya tıbbi kontrendikasyonları olan 6-17 yaş arası pediyatrik hastalarda orta derecede ve şiddetli aktif ülseratif kolitin tedavisi için endikedir.

Ankilozan spondilit

REMICADE;

Erişkinlerde konvansiyonel tedaviye yeterli cevap alınamamış şiddetli-aktif ankilozan spondilitin tedavisinde endikedir.

Psöriyatik artrit

REMICADE;

Daha önceki hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla tedaviye yanıtın yetersiz olduğu aktif ve progressif psöriyatik artritli yetişkinlerde artrit bulgu ve semptomlarının azaltılmasında endikedir.

Remicade;

- metotreksat ile kombine şekilde

- veya metotreksat intoleransı olan veya metotreksatın kontrendike olduğu hastalarda tek başına uygulanmalıdır.

REMICADE'in psöriyatik artrit hastalarında fiziksel fonksiyonları iyileştirdiği ve hastalığın poliartiküler simetrik alt tiplerinin bulunduğu hastalarda röntgenle ölçülen periferik eklem hasarının progresyon hızını azalttığı gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.1).

Psöriyazis

REMICADE;

Siklosporin, metotreksat veya PUVA tedavisi dahil diğer sistemik tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen yetişkinlerde, orta derece ila şiddetli plak psöriyazisi tedavisinde endikedir.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

REMICADE tedavisi, romatoid artrit, ankilozan spondilit, inflamatuvar barsak hastalığı, Psöriyazis, Psöriyatik artrit tanı ve tedavisinde uzmanlaşmış, uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir. REMICADE intravenöz yoldan uygulanmalıdır. REMICADE infüzyonları, infüzyonla ilişkili herhangi bir sorunu saptayabilecek şekilde eğitim görmüş, uzman doktorlar tarafından uygulanmalıdır. REMICADE ile tedavi edilen hastalara Hasta Bilgilendirme Talimatı verilmelidir.

REMICADE onaylanmış tüm endikasyonlarında, erişkinlerde (18 yaş ve üzeri) ve Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan 6-17 yaş grubundaki pediatrik hastalarda (bkz. bölüm 5.1) intravenöz yoldan kullanılmak üzere endikedir.

REMICADE, güvenilirlik ve etkililik verilerinin yetersiz olması nedeniyle, daha başka herhangi bir pediatrik endikasyonda önerilmemektedir.

REMICADE tedavisi sırasında, kortikosteroidler, immünosupresanlar gibi birlikte uygulanan diğer ilaçlar uygun şekilde kullanılmalıdır.

Pozoloji

Erişkinler (≥ 18 yaşında)

Romatoid Artrit

Başlangıçta, 3 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon; ilk infüzyondan 2 ve 6 hafta sonra 3 mg/kg dozlarında intravenöz infüzyon; ve bundan sonra 8 haftada bir aynı dozda infüzyonlar şeklinde uygulanır. REMICADE, metotreksat ile kombinasyon halinde verilmelidir.

Remicade'in mevcut onaylı 12 haftalık tedavi dozuna yeterli yanıt vermeyen veya yanıtta düşüş yaşayan RA'lı hastalarda her 8 haftada bir olmak üzere kademeli olarak 1.5 mg/kg dozlarda artırılarak maksimum 7.5mg/kg dozunda veya her 4 haftada bir 3mg/kg dozlarında kullanılabilir.Yeterli cevaba ulaşıldığında, hastaların tedavisine seçilen doz ya da uygulama sıklığı ile devam edilmelidir. İlk 12 haftalık tedavide veya doz ayarlamasından sonra tedavi edici yarar sağlanamayan hastalarda, tedavinin devam ettirilmesi konusu tekrar değerlendirilmelidir.

Orta derecede ve Şiddetli Aktif Crohn Hastalığı

5 mg/kg dozunda intravenöz infüzyonu bundan 2 hafta sonra 5 mg/kg dozunda ilave bir infüzyon izler. 2 dozdan sonra cevap vermeyen hastalarda, infliksimab tedavisine devam edilmemelidir. Eldeki veriler, başlangıç infüzyonundan sonra 6 hafta içinde cevap vermeyen hastalara tekrar infliksimab tedavisi uygulanmasını desteklememektedir. Cevap veren hastalarda devam edilecek tedavi için alternatif stratejiler şöyledir:

- İdame tedavisi: İlk infüzyondan sonraki 6. haftalarda ve takibeden her 8 haftada bir 5 mg/kg'lık ek infüzyonlar ya da
- Tedavinin tekrarlanması: Bulgu ve semptomların tekrarlanması durumunda 5 mg/kg'lık infüzyon (aşağıdaki "Crohn Hastalığı ve Romatoid Artrit'te tedavinin tekrarlanması" bölümüne bakınız bölüm 4.4)

Karşılaştırmalı verilerin mevcut olmamasına rağmen sınırlı veriler, başlangıçtaki 5 mg/kg'lık doza yanıt veren, ancak bu yanıtın daha sonra ortadan kaybolduğu hastalarda dozun artırılmasına tekrar yanıt alınabileceğini göstermektedir (bkz. bölüm 5.1). Doz ayarlanmasının ardından hiçbir fayda elde edilmemiş olan hastalarda tedaviye devam edilmemelidir.

Fistülizan Aktif Crohn Hastalığı

5 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon, ve bu infüzyondan 2 ve 6 hafta sonra 5 mg/kg dozunda ek infüzyonlar uygulanır. Bu üç dozdan sonra hasta cevap vermezse infliksimab tedavisine devam edilmemelidir.

Cevap gelişen hastalarda devam edilecek tedavi stratejileri şunlardır:

- İdame: Her 8 haftada bir 5 mg/kg'lık ek infüzyonlar ya da
- Tedavinin tekrarlanması: Her 8 haftada bir 5 mg/kg'lık infüzyon sonrasında belirti ve semptomların tekrarlanması halinde 5 mg/kg'lık infüzyon (bkz. 'Crohn hastalığı ve Romatoid Artrit'te tedavinin tekrarlanması' ve bölüm 4.4).

Karşılaştırmalı verilerin mevcut olmamasına rağmen sınırlı veriler, başlangıçtaki 5 mg/kg'lık doza yanıt veren, ancak bu yanıtın daha sonra ortadan kaybolduğu hastalarda dozun artırılmasına tekrar yanıt alınabileceğini göstermektedir (bkz. bölüm 5.1). Doz ayarlanmasının ardından hiçbir fayda elde edilmemiş olan hastalarda tedaviye devam edilmemelidir.

Crohn hastalığında, belirti ve semptomların tekrarlanması durumunda tekrar uygulama konusunda deneyim sınırlıdır ve devam tedavisi için alternatif stratejilere ait karşılaştırmalı yarar / risk verileri yeterli değildir.

Crohn Hastalığı ve Romatoid Artrit'te tedavinin tekrarlanması

Bulgu ve semptomların tekrarlanması durumunda, REMICADE son infüzyonu izleyen 16 hafta içinde, tekrar uygulanabilir. Klinik çalışmalarda gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları seyrek ve 1 yıldan daha az REMICADE'siz geçen dönemlerden sonra gözlenmiştir. REMICADE kullanılmayan 16 haftadan daha fazla REMICADE'siz intervallerden sonra REMICADE uygulamasının güvenliliği ve etkililiği henüz gösterilmemiştir. Bu durum hem Crohn hastalığı hem de romatoid artrit için geçerlidir.

Ülseratif kolit

5 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon; ilk infüzyondan 2 ve 6 hafta sonra ve takiben her 8 haftada bir 5 mg/kg intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır.

Mevcut veriler klinik yanıtta çoğunlukla tedaviden sonra 14 hafta içinde, yani üç dozla ulaşıldığını düşündürmektedir. Bu süre içinde tedavi yararının kanıtları görülmeyen hastalarda tedaviye devam konusu dikkatle gözden geçirilmelidir.

Ülseratif kolit'te tedavinin tekrarlanması

Her 8 haftada bir yapılan uygulama dışında, tedavinin tekrarlanmasının güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Ankilozan Spondilit

5 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon; ilk infüzyondan 2 ve 6 hafta sonra 5 mg/kg dozlarında intravenöz infüzyon; ve bundan sonra 6 ile 8 haftada bir aynı dozda infüzyonlar şeklinde uygulanır. Hasta 6 hafta içinde cevap vermezse (yani 2 dozdan sonra) infliksimab tedavisine devam edilmemelidir.

Ankilozan Spondilit'te tedavinin tekrarlanması

Her 6-8 haftada bir yapılan uygulama dışında, tedavinin tekrarlanmasının güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Psöriyatik artrit

5 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon; ilk infüzyondan 2 ve 6 hafta sonra 5 mg/kg dozlarında intravenöz infüzyon; ve bundan sonra 8 haftada bir aynı dozda infüzyonlar şeklinde uygulanır.

Psöriyatik artrit'te tedavinin tekrarlanması

Her 8 haftada bir yapılan uygulama dışında, tedavinin tekrarlanmasının güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Psöriyazis

5 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon; ilk infüzyondan 2 ve 6 hafta sonra 5 mg/kg dozlarında intravenöz infüzyon; ve bundan sonra 8 haftada bir aynı dozda infüzyonlar şeklinde uygulanır. Hasta 14 hafta içinde cevap vermezse (yani 4 dozdan sonra) infliksimab tedavisine devam edilmemelidir.

Psöriyazis'te tedavinin tekrarlanması

Psöriyazis tedavisinin 20 hafta aradan sonra tek bir REMICADE dozu ile tekrarlanmasından elde edilen kısıtlı deneyim, başlangıç indüksiyon rejimi ile karşılaştırıldığında, etkililikte azalmayı ve hafif ve orta infüzyon reaksiyonlarında daha yüksek insidansı göstermektedir.

Hastalık alevlenmesinin ardından yeni bir indüksiyon rejimiyle yeniden tedavi uygulamasından elde edilen sınırlı deneyim, ciddi reaksiyonlar da dahil olmak üzere infüzyon

reaksiyonları açısından 8 haftalık idame tedavisine kıyasla daha yüksek insidans ortaya koymuştur (bkz. bölüm 4.8).

Çapraz endikasyonlarda tedavinin tekrarlanması

İdame tedavisine ara verilmesi ve tedaviye yeniden başlanmasının gerekmesi durumunda, yeniden indüksiyon rejiminin kullanılması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.8). Bu durumda REMICADE tek doz olarak yeniden başlatılmalı ve yukarıda açıklanan idame dozu önerileriyle devam edilmelidir.

Uygulama şekli

REMICADE 2 saatlik bir süre içinde intravenöz yoldan uygulanmalıdır. REMICADE uygulanan tüm hastalar, infüzyon sonrasında akut infüzyon reaksiyonları açısından en az 1-2 saat gözlem altında tutulmalıdırlar. Bu etkilerin tedavisinde gerekli olabilecek, adrenalin, antihistaminikler ve kortikosteroidler gibi ilaçlar ve hava yolunu açık tutmak için gereken diğer araçlar hazır bulundurulmalıdır. İnfüzyona bağlı reaksiyon riskini azaltmak için hastalara REMICADE'den önce bir antihistaminik, hidrokortizon ve/veya parasetamol verilebilir ve özellikle daha önce infüzyona bağlı reaksiyonlar oluşmuş ise, infüzyona bağlı reaksiyon riskini azaltmak için infüzyon hızı azaltılabilir (bkz. bölüm 4.4).

Yetişkin endikasyonlarında kısaltılmış infüzyonlar

Başlangıçta en az 3 kez 2 saatlik REMICADE infüzyonunu (indüksiyon fazı) tolere eden ve idame tedavisi almakta olan dikkatle seçilmiş yetişkin hastalarda, sonraki infüzyonların en az 1 saatlik bir sürede uygulanması düşünülebilir. Kısaltılmış infüzyonla ilişkili bir infüzyon reaksiyonunun ortaya çıkması durumunda, tedaviye devam edilecekse sonraki infüzyonlar için daha yavaş bir infüzyon hızı düşünülebilir. >6 mg/kg dozlarında kısaltılmış infüzyonlar incelenmemiştir (bkz. bölüm 4.8).

Hazırlama ve uygulama talimatları için, bkz. bölüm 6.6

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek, karaciğer yetmezliği olan hastalarda REMICADE ile özel çalışmalar yapılmamıştır.

Pediyatrik Popülasyon

Crohn hastalığı (6-17 yaş grubu)

5 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon; ilk infüzyondan 2 ve 6 hafta sonra 5 mg/kg dozlarında intravenöz infüzyon; ve bundan sonra 8 haftada bir aynı dozda infüzyonlar şeklinde uygulanır. Mevcut verilere göre, tedavinin ilk 10 haftasında yanıt alınamayan çocuklar ve adolesanlarda infliksimab tedavisine devam edilmemelidir (bkz. bölüm 5.1).

Klinik faydanın devam ettirilebilmesi için bazı hastalarda daha kısa dozaj süresine ihtiyaç duyulurken, diğerlerinde daha uzun dozaj süresi yeterli olabilir. Dozaj süresi 8 haftanın altına düşürülen hastalar istenmeyen reaksiyonlar açısından daha yüksek riske maruz kalabilirler. Kısaltılmış süreyle tedaviye devam edilmesi, dozaj süresinde değişiklikten sonra tedavinin ilave yararına dair hiçbir bulgu göstermeyen hastalarda dikkatle düşünülmelidir.

REMICADE, Crohn hastalığı olan 6 yaşın altındaki hastalarda incelenmemiştir.

Ülseratif Kolit (6-17 yaş arası hastalar)

İki saatlik dönemde intravenöz infüzyonla 5 mg/kg verilir; ardından ilk infüzyondan 2 ve 6 hafta sonra ve bundan sonra 8 haftada bir ilave 5 mg/kg infüzyon dozları verilir.

Mevcut veriler tedavinin ilk 8 haftasında yanıt vermeyen pediatrik hastalarda infliksimab tedavisine devam edilmesini desteklememektedir (bkz. bölüm 5.1).

REMICADE, ülseratif koliti olan 6 yaşın altındaki hastalarda incelenmemiştir.

Psoriyazis

REMICADE'in psöriyaz endikasyonunda 18 yaşından küçük çocuklar ve adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri yoktur.

Jüvenil idiyopatik artrit, psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit

REMICADE'in juvenil idiyopatik artrit, psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit endikasyonunda 18 yaşından küçük çocuklar ve adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri yoktur.

Jüvenil romatoid artrit

REMICADE'in juvenil romatoid artrit endikasyonunda 18 yaşından küçük çocuklar ve adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Eldeki veriler bölüm 4.8'de açıklanmaktadır ancak pozolojiyle ilgili bir tavsiyede bulunulamaz.

Geriyatrik Popülasyon:

Yaşlı hastalar (≥65 yaş)

Yaşlı hastalarda REMICADE ile özel çalışmalar yapılmamıştır. Klinik çalışmalarda klerens veya dağılım hacmi açısından yaşa bağlı önemli bir fark gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.2). Ciddi enfeksiyonların ≥ 65 yaşında olan hastalardaki insidansı, 65 yaş altında olanlardan daha yüksektir. Bazılarının sonucu ölümcüldür. Yaşlılar tedavi edilirken enfeksiyon riski için dikkatli olunmalıdır.

4.3.Kontrendikasyonlar

- İnfliksimaba (bkz. bölüm 4.8), ilacın bileşenlerinden herhangi birine ya da fare proteinlerine karşı bilinen bir aşırı duyarlılığı olan hastalar.
- Tüberküloz ya da sepsis, apseler ve fırsatçı enfeksiyonlar gibi ciddi enfeksiyonları olan hastalar (bkz. bölüm 4.4).
- Orta derecede ya da ciddi kalp yetmezliği olan hastalar (New York Kalp Birliği -NYHA-sınıf III/IV) (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

REMICADE ve biyobenzer ürünleri dönüşümlü kullanma veya bunlar arasında geçiş yapmanın güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu tür dönüşümlü kullanma veya geçiş yapma işlemleri dikkatli bir şekilde ve yalnızca tıbbi gözetim altında

gerçekleştirilmelidir.

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğini arttırmak için, uygulanan ilacın markası ve seri numarası hasta dosyasına açıkça kaydedilmelidir.

65 yaş üstü hastalarda ölüme sonuçlanabilecek ciddi enfeksiyon riski 65 yaş altındakilere göre daha yüksektir

İnfüzyon reaksiyonları ve hipersensitivite

İnfliksımab, anafilaktik şok dahil infüzyonla ilgili akut reaksiyonlarla ve gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Anafilaktik reaksiyonlar dahil akut infüzyon reaksiyonları infüzyon sırasında (birkaç saniye içinde) veya sonrasında birkaç saat içinde gelişebilir. Akut infüzyon reaksiyonları meydana gelirse, infüzyon hemen kesilmelidir. Adrenalin, antihistaminikler, kortikosteroidler ve yapay solunum cihazı gibi acil durum ekipmanları hazır bulundurulmalıdır. Hafif ve geçici etkileri önlemek için hastalar önceden antihistaminik, hidrokortizon ve/veya parasetamol gibi ilaçlarla tedavi edilebilir.

İnfliksımaba karşı antikorlar gelişebilir ve bu durum infüzyon reaksiyonlarının sıklığında artışla ilişkilendirilmiştir. İnfüzyon reaksiyonlarının küçük bir oranını ciddi alerjik reaksiyonlar oluşturmuştur. İnfliksımaba karşı antikor gelişmesi ile yanıt süresinin azalması arasında bir ilişki de gözlenmiştir. İmmünomodülatörlerin eş zamanlı uygulaması, infliksımaba karşı antikorların gelişme insidansının düşmesiyle ve infüzyon reaksiyonları sıklığında bir azalmayla ilişkilendirilmiştir. Eş zamanlı immünomodülatör tedavinin etkisi, idame tedavisi verilen hastalara kıyasla epizodik olarak tedavi edilen hastalarda daha yoğun olmuştur. REMICADE tedavisi öncesinde veya sırasında immünosupresanları bırakan hastalarda bu antikorların gelişme riski daha yüksektir. İnfliksımaba karşı antikorlar serum numunelerinde her zaman saptanamayabilir. Ciddi reaksiyonlar meydana gelirse, semptomatik tedavi verilmeli ve başka REMICADE infüzyonu uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Klinik çalışmalarda gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir. Eldeki veriler REMICADE kullanılmayan sürenin uzamasıyla gecikmiş aşırı duyarlılık riskinin de arttığını ortaya koymaktadır. Hastalara herhangi bir gecikmiş advers olay yaşamaları durumunda hemen tıbbi tavsiye almaları söylenmelidir (bkz. bölüm 4.8) Hastalar uzun bir süreden sonra tekrar tedavi ediliyorsa, gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir.

Ciddi Enfeksiyonlar

TNF-alfa Blokeri ilaçlarla tedavi olan hastalarda Legionella ve Listeria'yı da içeren bakteriyel, mikobakteriyel, mantar, viral, parazitik enfeksiyonlara bağlı ölüme veya hastaneye yatışa sebep olabilen, çoklu-organ sistem ve bölgeleri etkileyebilen ciddi enfeksiyon riski artmıştır.

Enfeksiyonlar

REMICADE tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında hastalar tüberküloz da dahil olmak üzere enfeksiyonlar açısından yakından izlenmelidir. İnfliksımabın eliminasyonu altı aya

kadar uzayabildiği için, hastaların bu dönemde yakından izlenmeleri önem taşımaktadır. Hastada şiddetli bir enfeksiyon ya da sepsis gelişmesi durumunda REMICADE tedavisine son verilmelidir.

Eş zamanlı immüno-supresif ilaç kullanan hastalar dahil olmak üzere kronik enfeksiyonu veya tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastalarda REMICADE kullanımı düşünülüyorsa dikkatli olunmalıdır. Hastalara enfeksiyon açısından potansiyel risk faktörleri hakkında bilgi verilmeli ve bunlara maruz kalmaktan kaçınmaları söylenmelidir.

Tümör nekroz faktör alfa (TNF α), inflamasyona aracılık eder ve hücre sel immün yanıtları düzenler. Deneysel veriler TNF α 'nın hücre içi enfeksiyonları gidermede gerekli olduğunu göstermektedir. Klinik deneyim infliksimab ile tedavi edilen bazı hastalarda enfeksiyonlara karşı vücut direncinin azaldığını göstermektedir.

TNF α 'nın baskılanmasının ateş gibi enfeksiyon semptomlarını maskeleyebildiğini bilmek önemlidir. Tanı ve tedavide gecikmeleri en az düzeye indirmek için, ciddi enfeksiyonların atipik klinik bulgularının ve seyrek ve sıra dışı enfeksiyonların tipik klinik bulgularının erken tanısı kritik önem taşımaktadır.

TNF blokörleri kullanan hastalar ciddi enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır.

İnfliksimab ile tedavi edilen hastalarda, tüberküloz, sepsis ve pnömoniye içeren bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar, invazif fungal enfeksiyonlar ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar gözlenmiştir. Bu enfeksiyonlardan bazıları ölümcül olmuştur; > %5 mortalite oranıyla en sık rapor edilen fırsatçı enfeksiyonlar arasında pnömosistoz, kandidiyazis, listeriyozis ve aspergillozis yer almıştır.

REMICADE tedavisi altında yeni enfeksiyon gelişen hastalar yakından takip edilmeli ve tam tanısal değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Hastada yeni ciddi enfeksiyon veya sepsis gelişmesi durumunda REMICADE uygulaması sona erdirilmeli ve enfeksiyon kontrol altına alınmaya kadar uygun bir antimikrobiyal veya antifungal tedavi uygulanmalıdır.

Tüberküloz

REMICADE kullanan hastalarda aktif tüberküloz bildirilmiştir. Bu raporların büyük bölümünde bildirilen tüberkülozun akciğer dışı, lokal ya da dissemine tüberküloz olduğunu belirtmek gerekir.

REMICADE ile tedaviye başlanmadan önce hastalar aktif ve inaktif (latent) tüberküloz açısından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme, kişisel tüberküloz hikayesi veya daha önce tüberkülozla olası temas ve devam eden ve/veya daha önce uygulanmış immüno-supresif tedavi gibi ayrıntılı bir medikal hikayeyi içermelidir. Tüm hastalarda tüberkülin deri testi, göğüs röntgeni gibi uygun görüntüleme testleri yapılmalıdır (yerel tavsiyeler geçerli olabilir). Bu testlerin sonuçları kaydedilmelidir. Doktorlar özellikle şiddetli derecede hasta ya da bağışıklığı bozulmuş hastalarda tüberkülin deri testinin yalancı negatif sonuçlar verme riskini akılda tutmalıdır.

Aktif tüberküloz tanısı konulursa REMICADE tedavisine başlanmamalıdır (bkz.bölüm 4.3).

Latent tüberküloz şüphesi varsa, tüberküloz tedavisinde uzmanlaşmış bir doktora danışılmalıdır. Aşağıdaki tüm durumlarda, REMICADE tedavisinin fayda/risk dengesi çok dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

İnaktif (latent) tüberküloz tanısı konulursa, REMICADE tedavisine başlamadan önce yerel tedavi önerileri doğrultusunda (latent) tüberküloz tedavisi antitüberküloz tedavi ile başlamalıdır.

Tüberküloza ait çok sayıda veya önemli risk faktörleri olan ve latent tüberküloz testi negatif olan hastalarda, REMICADE tedavisine başlanmadan önce anti-tüberküloz tedavi düşünülmelidir.

Anti-tüberküloz tedavi kullanımı, latent ve aktif tüberküloz anamnezi veren ve yeterli bir tedavi kürünün uygulandığı doğrulanamayan hastalarda da REMICADE tedavisine başlanmadan önce düşünülmelidir.

Latent tüberküloz tedavisi sırasında ve sonrasında REMICADE ile tedavi edilen hastalarda bazı aktif tüberküloz vakaları bildirilmiştir.

Tüm hastalar REMICADE tedavisi sırasında ya da sonrasında tüberküloz belirti/semptomlarının ortaya çıkması halinde (inatçı öksürük, tükenmişlik/kilo kaybı, düşük derecede ateş gibi) doktora başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

İnvazif fungal enfeksiyonlar

REMICADE ile tedavi edilen hastalarda ciddi bir sistemik hastalık gelişirse aspergillozis, kandidiyazis, pnömosistozis, histoplazmozis, koksidioidomikozis veya blastomikozis gibi invazif bir fungal enfeksiyondan şüphelenilmeli ve bu hastalar araştırılırken erken aşamada invazif fungal enfeksiyonların tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekime danışılmalıdır. İnvazif fungal enfeksiyonlar lokalize hastalık yerine diseminere olabilir ve aktif enfeksiyonu olan bazı hastalarda antijen ve antikor testleri negatif olabilir. Tanı tetkikleri yürütülürken, hem şiddetli fungal enfeksiyon riski hem de antifungal tedavinin riskleri hesaba katılarak uygun bir ampirik antifungal tedavi düşünülmelidir.

Histoplazmozis, koksidioidomikosis veya blastomikosis gibi invazif fungal enfeksiyonların endemik olduğu bölgelerde yaşamış veya bu bölgelere seyahat etmiş hastalara REMICADE tedavisini başlatmadan önce REMICADE tedavisinin faydaları ve riskleri dikkatlice değerlendirilmelidir.

Fistülizan Crohn hastalığı

Akut süperatif fistülleri olan fistülizan Crohn hastalarında, özellikle apse olmak üzere muhtemel bir enfeksiyon kaynağı ekarte edilmediği sürece REMICADE tedavisine başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Hepatit B (HBV) Reaktivasyonu

Hepatit B virüsünün kronik taşıyıcısı olan ve REMICADE dahil TNF-antagonistlerini kullanan hastalarda hepatit B reaktivasyonu bildirilmiştir. Bazı ölümlü sonuçlanan vakalara rastlanmıştır.

REMICADE tedavisine başlanmadan önce hastalara HBV enfeksiyonu için test yapılmalıdır. HBV enfeksiyonu için yapılan testi pozitif sonuç veren hastalara, hepatit B tedavisinde uzmanlaşmış bir hekime danışılması tavsiye edilir. REMICADE tedavisine ihtiyaç duyan HBV taşıyıcıları, aktif HBV enfeksiyonunun belirtileri ve semptomları açısından tedavi süresince ve tedavinin sona ermesini izleyen birkaç ay boyunca yakından izlenmelidir. HBV taşıyıcısı olan hastalarda HBV reaktivasyonunu önlemek amacıyla TNF-antagonistleriyle birlikte anti-viral tedavi uygulanmasına ilişkin veriler mevcut değildir. HBV reaktivasyonu gerçekleşen hastalarda REMICADE tedavisi durdurulmalı ve uygun destek tedavisiyle birlikte etkili anti-viral tedaviye başlanmalıdır.

Hepatobiliyer Olaylar

REMICADE ile pazarlama sonrası deneyimlerde, sarılık ve bazıları otoimmün hepatit özellikleri taşıyan enfeksiyöz olmayan hepatit vakaları gözlenmiştir. Karaciğer transplantasyonu veya ölümlü sonuçlanan izole karaciğer yetmezliği vakaları görülmüştür. Karaciğer disfonksiyon semptomları veya bulguları olan hastalar, karaciğer hasarına dair bulgular açısından değerlendirilmelidir. Sarılık ve/veya ALT düzeylerinde yükselme (normal üst sınırın ≥ 5 katı) gelişirse, REMICADE tedavisine son verilmeli ve anormallik dikkatle araştırılmalıdır.

TNF α inhibitörü ve anakinranın birlikte kullanılması

Anakinranın başka bir TNF α blokör ajan olan etanersept ile birlikte uygulandığı klinik çalışmalarda, ciddi enfeksiyonlar ve nötropeni görülmüş olup, etanerseptin tek başına sağladığı yarardan daha fazla bir klinik yarar sağlanmamıştır. Etanersept ve anakinra tedavisi ile kombine kullanımda görülen istenmeyen olayların özellikleri nedeniyle, benzer toksisiteler anakinra ve diğer TNF α blokör ajanların kombinasyonu ile de ortaya çıkabilir. Bu nedenle REMICADE ve anakinra kombinasyonu önerilmemektedir.

TNF- α inhibitörü ve abataseptin birlikte kullanılması

Klinik çalışmalarda, TNF antagonistleri ile abataseptin birlikte kullanımı, tek başına TNF antagonistlerine kıyasla klinik faydada artış olmaksızın, ciddi enfeksiyonlar dahil enfeksiyon riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. REMICADE ile abataseptin kombinasyonu önerilmemektedir.

Diğer biyolojik tedavi ajanlarıyla eş zamanlı uygulama

İnfliksımab ile aynı hastalıkların tedavisinde kullanılan diğer biyolojik tedavi ajanlarıyla infliksımabın eş zamanlı kullanımına dair bilgiler yetersizdir. Bu biyolojik ajanlarla eş zamanlı olarak infliksımab kullanımı, enfeksiyon riskinde artış olasılığı ve diğer potansiyel farmakolojik etkileşimler nedeniyle önerilmez.

Hastalığı modifiye edici biyolojik anti-romatizmal ilaçlar arasında geçiş

Bir biyolojik ajandan diğerine geçilirken dikkatli olunmalı ve hastalar izlenmeye devam etmelidir çünkü ilaçların biyolojik aktivitelerinin örtüşmesi istenmeyen olayların riskini daha da arttırabilir.

Canlı aşılarda/terapötik enfeksiyon ajanları

Anti-TNF tedavisi alan hastalarda, canlı aşılarda ile aşılama karşı hastaların cevabı veya canlı aşılarda uygulanmasıyla sekonder enfeksiyon bulaşmasına dair veri yoktur. Canlı aşılarda

kullanımı dissemine enfeksiyonlar dahil klinik enfeksiyonlara yol açabilir. Canlı aşuların REMICADE ile eş zamanlı olarak uygulanması önerilmemektedir.

İnfliksimaba rahim içindeyken maruz kalan bebeklerde, doğumdan sonra BCG aşısının uygulanmasından sonra dissemine Bacillus Calmette-Guérin (BCG) enfeksiyonuna bağlı ölümcül sonuç bildirilmiştir. İnfliksimaba rahim içindeyken maruz kalan bebeklere canlı aşular uygulanmadan önce, doğumdan sonra en az altı ay beklenmesi tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.6).

Canlı zayıflatılmış bakteriler gibi (örneğin, kanser tedavisi için BCG'nin mesane içine instilasyonu) terapötik enfeksiyon ajanlarının diğer kullanımları yayılmış enfeksiyonlar da dahil olmak üzere klinik enfeksiyonlara neden olabilir. Terapötik enfeksiyon ajanlarının REMICADE ile eş zamanlı verilmemesi tavsiye edilmektedir.

Otoimmün Süreçler

Anti-TNF tedavi sonucunda ortaya çıkan göreceli TNF α yetmezliği, otoimmün bir sürecin başlamasına neden olabilir. Eğer bir hastada REMICADE tedavisinden sonra lupus benzeri sendromu andıran semptomlar gelişirse ve hasta çift-sarmallı DNA'ya karşı antikolar yönünden pozitif ise, tedavi kesilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Nörolojik Olaylar

İnfliksimab dahil olmak üzere TNF blokör ajanların kullanımı, multipl skleroz gibi santral sinir sistemi demiyelizan bozuklukların ve Guillain-Barré sendromu gibi periferik demiyelinizan bozuklukların klinik semptomlarının başladığı veya şiddetlendiği vakalar ve/veya bu bozuklara dair radyolojik kanıtlar ile ilişkilendirilmiştir. Önceden beri mevcut olan veya yakın tarihte başlayan demiyelinizan bozuklukları olan hastalarda REMICADE tedavisine başlamadan önce anti-TNF tedavisinin yararları ve riskleri dikkatle değerlendirilmelidir. Söz konusu bozukluklar geliştiğinde REMICADE tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Maligniteler ve Lenfoproliferatif Bozukluklar

TNF-bloker ajanlarla yapılan klinik çalışmaların kontrollü bölümlerinde, kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında, bir TNF bloker ilaç alan hastalar arasında lenfomayı da içeren daha fazla malignite vakası gözlemlenmiştir. REMICADE ile onaylanmış tüm endikasyonlarda yürütülen klinik araştırmalarda, REMICADE ile tedavi edilen hastalarda lenfoma oluşumu seyrek fakat lenfoma insidansı genel popülasyonda beklenenden daha yüksek bulunmuştur. Pazarlama sonrası dönemde bir TNF-antagonistiyle tedavi edilen hastalarda lösemi vakaları rapor edilmiştir. Uzun süredir devam eden, yüksek düzeyde aktif inflamatuvar hastalığı olan romatoid artritli hastalarda, risk değerlendirmesini zorlaştıran artmış lösemi ve lenfoma riski geçmişi vardır.

Orta derecede - şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda REMICADE kullanımının değerlendirildiği bir klinik çalışmada, REMICADE ile tedavi edilen hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha fazla malignite bildirilmiştir. Tüm hastalarda yoğun sigara kullanımı öyküsü vardı. Yoğun sigara kullanımı nedeniyle malignite riski artmış durumdaki hastalarda tedavi düşünülürken dikkatli olunmalıdır.

Mevcut bilgilere göre, bir TNF-blokör ajanla tedavi edilen hastalarda lenfoma veya diğer malignitelerin gelişimi için risk dışlanamaz (bkz. bölüm 4.8). Malignite öyküsü olan

hastalarda, TNF blokör bir ilaçla tedavi düşünülürken ya da malignite gelişen hastalarda tedavinin devam ettirilmesi düşünülürken dikkatli davranılmalıdır.

Yoğun immünosupresan tedavi veya uzun süreli PUVA tedavisi hikayesi olan psoriyazisli hastalarda da dikkatli olunmalıdır.

Pazarlama sonrası dönemde Remicade dahil TNF-bloker ajanlarla tedavi edilen (tedavi başlangıcında yaş ≤ 18) çocuklar, adolesanlar ve genç yetişkinlerde (22 yaşına kadar), ölümcül olan maligniteler bildirilmiştir. Bu seyrek vakaların yaklaşık yarısını lenfomalar oluşturmuştur. Diğer vakalar farklı malignitelerin çeşitli tiplerini temsil etmiş ve genellikle bağışıklığın baskılanmasıyla ilişkili nadir görülen maligniteleri içermiştir. TNF-blokörler ile tedavi edilen hastalarda malignite gelişimi riski dışlanamaz.

İnfliksımab dahil TNF-blokör ajanlarla tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası dönemde hepatosplenik T-hücreli lenfoma vakaları bildirilmiştir. Bu seyrek görülen T-hücreli lenfoma tipi çok agresif bir seyre sahip olup çoğunlukla ölümcüldür. Bu hastaların neredeyse tümü REMICADE'den hemen önce veya REMICADE ile eş zamanlı olarak AZA veya 6-MP tedavisi almıştır. REMICADE ile görülen vakaların büyük kısmı Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan hastalarda ortaya çıkmış ve çoğunlukla adolesan veya genç yetişkin erkeklerde bildirilmiştir. AZA veya 6-MP ile REMICADE kombinasyonunun potansiyel riski dikkatle değerlendirilmelidir. REMICADE ile tedavi edilen hastalarda hepatosplenik T-hücreli lenfoma gelişme riski dışlanamaz (bkz. bölüm 4.8).

REMICADE dahil TNF-bloker tedavisi uygulanan hastalarda melanoma ve Merkel hücreli karsinoma bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Tüm hastalara, özellikle de cilt kanseri için risk faktörlerine sahip hastalara periyodik cilt muayenesi önerilir.

İsveç ulusal sağlık kayıt sistemlerindeki verilerin kullanıldığı bir topluma dayalı geriye dönük kohort çalışması, infliksımab ile tedavi edilen romatoid artritli kadınlarda servikal kanser insidansında, daha önce biyolojik ajanlar kullanmamış hastalara veya 60 yaş üzeri kişiler dahil genel popülasyona göre artış saptamıştır. REMICADE kullanan 60 yaş üzeri hastalarda periyodik servikal kanser taramasına devam edilmelidir.

Displazi veya kolon karsinomu için artmış riske sahip (örneğin, uzun süredir ülseratif koliti veya primer sklerozan kolanjitli olan hastalar) ya da displazi veya kolon kanseri öyküsü olan tüm ülseratif kolit hastaları, tedavi öncesi veya hastalıklarının seyri boyunca displazi açısından düzenli aralıklarla taranmalıdır. Bu değerlendirmelerde lokal önerilere göre kolonoskopi ve biyopsiler, mutlaka yer almalıdır. İnfliksımab tedavisinin displazi veya kolon kanseri riskini etkileyip etkilemediği, elimizdeki verilerle bilinmemektedir (bkz. bölüm 4.8).

REMICADE ile tedavi edilen, yeni tanı konmuş displazi hastalarındaki kanser riskinin artma olasılığı belirlenmemiş olduğundan, bu tedavinin riskleri ve faydaları her hastada bireysel olarak ele alınıp değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedavinin durdurulması düşünülmelidir.

TNF blokörlerinin kullanımına bağlı olarak lösemi-kan kanseri (Akut myeloid lösemi, kronik lenfositik lösemi ve kronik myeloid lösemi) geliştiği bildirilmiştir.

Kalp Yetmezliği

REMICADE hafif derecede kalp yetmezliği (NYHA-sınıf I/II) olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Hastalar yakından takip edilmeli ve yeni kalp yetmezliği semptomları gelişmesi ya da semptomların kötüleşmesi durumunda REMICADE kesilmelidir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.8).

Hematolojik reaksiyonlar

REMICADE dahil olmak üzere TNF-blokörleri alan hastalarda pansitopeni, lökopeni, nötropeni ve trombositopeni rapor edilmiştir. Tüm hastalara kan diskrazilerini akla getiren semptom ve işaretleri fark ettiklerinde (örn., inatçı ateş, morluklar, kanama, ciltte solukluk) derhal bir hekime başvurmaları söylenmelidir. Doğrulanmış, önemli hematolojik anormallikleri olan hastalarda REMICADE tedavisinin kesilmesi düşünölmelidir.

Diğer

Artroplasti dahil cerrahi prosedürler uygulanan hastalarda REMICADE tedavisinin güvenilirlik deneyimi sınırlıdır. Cerrahi bir prosedür planlanırken infliksimabın uzun yarılanma ömrü dikkate alınmalıdır. REMICADE alan bir hasta cerrahi operasyona ihtiyaç duyarsa, hasta enfeksiyonlar yönünden yakından izlenmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Crohn hastalığı tedavisine yanıt alınamaması; cerrahi tedavi gerektiren fiks olmuş fibrotik bir striktür varlığına işaret ediyor olabilir. İnfliksimabın fibrotik striktürlere neden olmadığı veya mevcut striktürleri kötüleştirmediğine dair kanıt bulunmamaktadır.

Özel popölasyonlar

Geriyatrik popölasyon

Yaşlı hastalar (≥65 yaş)

65 yaş altındaki hastalara kıyasla, REMICADE ile tedavi edilen 65 yaş ve üzeri hastalarda ciddi enfeksiyonların insidansı daha yüksek bulunmuştur. Bu enfeksiyonların bazıları ölümlü sonuçlanmıştır. Yaşlı hastalar tedavi edilirken enfeksiyon riskine özellikle dikkat edilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Pediyatrik popölasyon

Enfeksiyonlar

Klinik çalışmalarda pediyatrik hastalarda enfeksiyonlar yetişkin hastalara kıyasla daha yüksek oranda bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Aşılamalar

Pediyatrik hastaların mümkünse REMICADE tedavisi başlanmadan önce tüm aşıların geçerli aşılama kılavuzlarına uygun şekilde tamamlanması tavsiye edilmektedir.

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

Pazarlama sonrası dönemde REMICADE dahil TNF-bloker ajanlarla tedavi edilen (tedavi başlangıcında yaş ≤18) çocuklar, adolesanlar ve genç yetişkinlerde (22 yaşına kadar), ölümcül olan maligniteler bildirilmiştir. Bu vakaların yaklaşık yarısını lenfomalar oluşturmuştur. Diğer vakalar farklı malignitelerin çeşitli tiplerini temsil etmiş ve genellikle bağışıklığın

baskılanmasıyla ilişkili seyrek görülen maligniteleri içermiştir. TNF-blokörler ile tedavi edilen hastalarda malignite gelişimi riski dışlanamaz.

İnfliksımab dahil TNF-blokör ajanlarla tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası dönemde hepatosplenik T-hücreli lenfoma vakaları bildirilmiştir. Bu seyrek görülen T-hücreli lenfoma tipi çok agresif bir seyre sahip olup çoğunlukla ölümcüldür. Bu hastaların neredeyse tümü REMICADE'den hemen önce veya REMICADE ile eş zamanlı olarak AZA veya 6-MP tedavisi almıştır. REMICADE ile görülen vakaların büyük kısmı Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan hastalarda ortaya çıkmış ve çoğunlukla adolesan veya genç yetişkin erkeklerde bildirilmiştir. AZA veya 6-MP ile REMICADE kombinasyonunun potansiyel riski dikkatle değerlendirilmelidir. REMICADE ile tedavi edilen hastalarda hepatosplenik T-hücreli lenfoma gelişme riski dışlanamaz (bkz. bölüm 4.8).

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermediği" kabul edilebilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Romatoid artrit, psöriyatik artrit ve Crohn hastalarında infliksımabın metotreksat ve diğer immünomodülatörler ile birlikte kullanımının, infliksımaba karşı antikor gelişmesini azalttığı ve infliksımabın plazma konsantrasyonunu arttırdığına dair kanıtlar vardır. Fakat serum infliksımab ve infliksımab antikoru analiz metodlarındaki bazı sınırlamalar nedeniyle sonuçlar kesin değildir.

Kortikosteroidler infliksımabın farmakokinetiğine klinik olarak anlamlı derecede etki etmiyor gözükmemektedir.

REMICADE ile aynı hastalıkların tedavisinde kullanılan diğer biyolojik tedavi ajanlarıyla (anakinra ve abatasept) REMICADE'in kombine edilmesi önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

Canlı aşılardan, REMICADE tedavisiyle aynı zamanda uygulanması önerilmez. İnfliksımaba rahim içerisindeyken maruz kalan bebeklere canlı aşılardan doğumdan en az altı ay sonra uygulanması tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.4).

Terapötik enfeksiyon ajanlarının REMICADE ile eş zamanlı verilmesi önerilmez (bkz. bölüm 4.4).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk sahibi olma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi süresince ve REMICADE tedavisinin son dozundan sonra en az 6 ay süreyle yeterli doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

İnfliksımaba maruz kalan, ileriye dönük izlenmiş ve sonuçları bilinen gebeliklerin (yaklaşık 450), ilk trimesterde ilaca maruz kalanları yaklaşık 230 kişidir. Bu kişilerde ilacın gebelik üzerinde beklenmeyen etkileri görülmemiştir. TNF α 'yı inhibe etmesi nedeniyle, gebelik döneminde uygulanan infliksımab yenidoğanda normal immün yanıtları etkileyebilir. Fare TNF α 'sının fonksiyonel aktivitesini seçici olarak inhibe eden bir analog antikor kullanılarak farelerde yürütülen bir gelişim toksisitesi çalışmasında, anneye yönelik toksisite, embriyotoksisite veya teratojeniteye dair bir bulgu saptanmamıştır (bkz. bölüm 5.3).

Mevcut klinik deneyim riski dışlamak için çok sınırlıdır ve bu nedenle, gebelik döneminde infliksımab uygulanması önerilmez.

İnfliksımab plasentadan geçer ve bebeklerin serumunda doğumdan sonra 6 aya kadar tespit edilmiştir. İnfliksımaba rahim içerisinde maruz kaldıktan sonra bebekler, ölümcül olabilen ciddi dissemine enfeksiyon dahil, artmış enfeksiyon riski taşıyabilirler. Rahimdeyken infliksımaba maruz kalan bebeklere canlı aşuların (örn., BCG aşısı) uygulanması, doğumdan en az 6 ay sonrasına kadar önerilmez (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5). Agranülositoz vakaları da raporlanmıştır (bkz. bölüm 4.8).

Laktasyon dönemi

REMICADE'in anne sütüne geçip geçmediği ya da bebek emdikten sonra sistemik olarak emilip emilmediği bilinmemektedir. İnsan immünoglobulinlerinin süte geçmesi nedeniyle, REMICADE tedavisinden sonra en az altı ay emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnfliksımabın fertilite ve genel üreme fonksiyonu üzerindeki etkilerine dair sonuçlara ulaşmak için yeterli klinik öncesi veriler yoktur. (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

REMICADE'in araç ve makine kullanımı yeteneği üzerinde hafif bir etkisi olabilir. REMICADE alımını takiben baş dönmesi görülebilir (bkz. bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Klinik araştırmalarda en yaygın rapor edilen istenmeyen ilaç reaksiyonu, kontrol hastalarındaki %16.5'e kıyasla infliksımab ile tedavi edilen hastaların %25.3'ünde görülen üst solunum yolu enfeksiyonu olmuştur. REMICADE için rapor edilen TNF blokerleri kullanımıyla ilişkili en ciddi istenmeyen etkiler hepatit B virüsü reaktivasyonu, konjestif kalp yetmezliği, ciddi enfeksiyonlar (sepsis, fırsatçı enfeksiyonlar ve tüberküloz dahil), serum hastalığı (gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları), hematolojik reaksiyonlar, sistemik lupus eritematosus/lupus benzeri sendrom, demiyelinizan bozukluklar, hepatobiliyer olaylar, lenfoma, hepatosplenik T-hücreli lenfoma, lösemi, Merkel hücre karsinomu, melanom, pedyatrik malignite, sarkoidoz/sarkoid benzeri reaksiyon, intestinal veya perianal apse (Crohn hastalığında) ve ciddi infüzyon reaksiyonlarını içerir (bkz. bölüm 4.4).

Tablo 1'de klinik çalışmalarda ve ayrıca pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen ve bazıları ölümle sonuçlanmış olan advers reaksiyonlar listelenmektedir. Sistem organ sınıfları altında

advers ilaç reaksiyonları, sıklık başlıklarına göre şöyle gösterilmektedir: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın, (1/100 ile 1/10 arasında); yaygın olmayan (1/1,000 ile 1/100 arasında), seyrek (1/10,000 ile 1/1,000 arasında); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda yer alan istenmeyen etkiler; ciddiyet derecesi en fazla olandan en az olana doğru sıralanmıştır.

Tablo 1

Klinik Çalışmalarda ve Pazarlama Sonrası Deneyimlerde İstenmeyen Etkiler

<p>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar Çok Yaygın: Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek: Bilinmiyor:</p>	<p>Viral enfeksiyon (örn. influenza, herpes virüs enfeksiyonu) Bakteriyel enfeksiyonlar (örn. sepsis, selülit, apse). Tüberküloz, fungal enfeksiyonlar (örn. kandidiyazis) Menenjit, fırsatçı enfeksiyonlar (örn. invazif fungal enfeksiyonlar [pnömositoz, histoplazmoz, aspergilloz, koksidioidomikoz, kriptokokkoz, blastomikoz], bakteriyel enfeksiyonlar [atipik mikobakteriyel, listeriyoz, salmonelloz] ve viral enfeksiyonlar [sitomegalovirüs]), parazitik enfeksiyonlar, hepatit B reaktivasyonu. Aşıya bağlı yeni gelişen enfeksiyon (inflksimaba rahim içinde maruz kalımdan sonra)*</p>
<p>(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar Seyrek: Bilinmiyor:</p>	<p>Lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, Hodgkin hastalığı, lösemi, melanom, servikal kanser Hepatosplenik T hücreli lenfoma (esasen Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olan adolesanlarda ve genç yetişkinlerde), Merkel hücreli karsinom</p>
<p>Kan ve lenf sistemi hastalıkları Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek:</p>	<p>Nötropeni, lökopeni, anemi, lenfadenopati Trombositopeni, lenfopeni, lenfositoz Agranülositoz (inflksimaba rahim içindeyken maruz kalan bebekler dahil), trombotik trombositopenik purpura, pansitopeni, hemolitik anemi, idiyopatik trombositopenik purpura</p>
<p>Bağışıklık sistemi hastalıkları Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek:</p>	<p>Alerjik respiratuvar semptom Anafilaktik reaksiyonlar, lupus benzeri sendrom, serum hastalığı veya serum hastalığı benzeri reaksiyon Anafilaktik şok, vaskülit, sarkoid benzeri reaksiyon</p>
<p>Psikiyatrik hastalıklar Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek:</p>	<p>Depresyon, uykusuzluk Amnezi, ajitasyon, konfüzyon, uyku hali, sinirlilik Apati</p>

Sinir sistemi hastalıkları	
Çok Yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın:	Vertigo, baş dönmesi, hipoestezi, parestezi
Yaygın olmayan:	Nöbet, nöropati
Seyrek:	Transvers miyelit, merkezi sinir sistemi demiyelinizan bozuklukları (multipl skleroz benzeri hastalık ve optik nörit), periferik demiyelinizan bozukluklar (örn. Guillain-Barré sendromu, kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati ve multifokal motor nöropati)
Göz hastalıkları	
Yaygın:	Konjunktivit
Yaygın olmayan:	Keratit, periorbital ödem, arpacık
Seyrek:	Endoftalmit
Bilinmiyor:	İnfüzyon sırasında veya infüzyonu izleyen iki saat içerisinde ortaya çıkan geçici görme kaybı
Kardiyak hastalıklar	
Yaygın:	Taşikardi, çarpıntı
Yaygın olmayan:	Kalp yetmezliğinin yeni başlaması veya şiddetlenmesi, aritmi, senkop, bradikardi
Seyrek:	Siyanoz, perikardiyal efüzyon
Bilinmiyor:	Miyokard iskemisi/miyokard enfarktüsü
Vasküler hastalıklar	
Yaygın:	Hipotansiyon, hipertansiyon, ekimoz, sıcak basması, yüzde kızarma
Yaygın olmayan:	Periferik iskemi, tromboflebit, hematom
Seyrek:	Dolaşım yetmezliği, peteşi, vazospazm
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Çok Yaygın:	Üst solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit
Yaygın:	Alt solunum yolu enfeksiyonu (örn. bronşit, pnömoni), dispne, burun kanaması
Yaygın olmayan:	Pulmoner ödem, bronkospazm, plörezi, plöral efüzyon
Seyrek:	İnterstisyel akciğer hastalığı (hızla ilerleyen hastalık, akciğer fibrosisi ve pnömonit dahil)
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın:	Karın ağrısı, bulantı
Yaygın:	Gastrointestinal kanama, diyare, dispepsi, gastroözofageal reflü, kabızlık
Yaygın olmayan:	Barsak delinmesi, barsak stenozu, divertikülit, pankreatit, şeilit
Hepato-bilier hastalıkları	
Yaygın :	Anormal hepatik fonksiyon, transaminazlarda yükselme
Yaygın olmayan:	Hepatit, hepatosellüler hasar, kolesistit
Seyrek:	Otoimmün hepatit, sarılık
Bilinmiyor:	Karaciğer yetmezliği

Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın:	Püstüler psoriyazis (esasen avuç içi ve ayak tabanları) dahil yeni başlayan veya kötüleşen psoriyazis, ürtiker, kaşıntı, döküntü, hiperhidroz, deri kuruluğu, fungal dermatit, egzema, alopesi
Yaygın olmayan:	Büllöz erüpsiyon, onikomikoz, sebore, rozasea, deri papillomu, hiperkeratoz, anormal deri pigmentasyonu
Seyrek:	Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson Sendromu, eritem multiforme, fironküloz
Bilinmiyor:	Dermatomiyoit semptomlarında kötüleşme
Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın:	Artralji, miyalji, sırt ağrısı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Yaygın:	İdrar yolu enfeksiyonu
Yaygın olmayan:	Piyelonefrit
Üreme sistemi ve meme bozuklukları	
Yaygın olmayan:	Vajinit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın:	İnfüzyona bağlı reaksiyon, ağrı
Yaygın:	Göğüs ağrısı, yorgunluk, ateş, enjeksiyon yerinde reaksiyon, üşüme, ödem
Yaygın olmayan:	İyileşme bozukluğu
Seyrek:	Granülomatöz lezyon
Laboratuvar bulguları	
Yaygın olmayan:	Otoantikör pozitifliği
Seyrek:	Anormal kompleman faktörü

*bovin tüberkülozu (dissemine BCG enfeksiyonu) dahil, bkz. Bölüm 4.4.

İnfüzyona bağlı reaksiyonlar

Klinik çalışmalarda infüzyona bağlı reaksiyon; infüzyon sırasında veya infüzyondan sonraki 1 saat içinde meydana gelen herhangi bir istenmeyen olay olarak tanımlanmıştır. Faz 3 klinik çalışmalarda, plasebo verilen hastalarda %5 olmak üzere; infliksimab verilen hastaların %18'inde infüzyona bağlı reaksiyon meydana gelmiştir. Genel olarak, eş zamanlı immünomodülatörlerle birlikte infliksimab alan hastalara kıyasla, infliksimab monoterapisi uygulanan hastalarda daha yüksek oranda hasta infüzyonla ilgili bir reaksiyon yaşamıştır. Hastaların yaklaşık %3'ünde infüzyona bağlı reaksiyonlar nedeniyle tedaviye devam edilmemiş ve bütün hastalar ilaç tedavisi ile ya da ilaç tedavisi uygulanmadan, iyileşmişlerdir. İndüksiyon döneminde infüzyon reaksiyonu yaşayan, infliksimab ile tedavi edilen hastaların %27'si, 7. hafta ile 54. hafta arasındaki idame döneminde bir infüzyon reaksiyonu yaşamıştır.

İndüksiyon döneminde infüzyon reaksiyonu yaşamayan hastaların %9'u idame döneminde bir infüzyon reaksiyonu yaşamıştır.

Romatoid artritli hastalarda yürütülen bir klinik çalışmada (ASPIRE), ilk 3 infüzyon için infüzyonlar 2 saat boyunca uygulanmıştır. Ciddi infüzyon reaksiyonları yaşamayan hastalarda sonraki infüzyonların süresi en az 40 dakikaya düşürülmüştür. Bu çalışmada hastaların %66'sı (686/1040) en az bir kez 90 dakika ya da daha kısa süren infüzyon almış ve %44'ü (454/1040) en az bir kez 60 dakika veya daha kısa süren bir infüzyon almıştır. En az bir kez kısaltılmış infüzyon uygulanan infliksimab grubunda, ciddi infüzyon reaksiyonları hastaların %0.4'ünde, infüzyona bağlı reaksiyonlar ise hastaların %15'inde oluşmuştur.

Crohn hastalığı olan hastalarda yürütülen bir çalışmada (SONIC), infliksimab monoterapisi alan hastaların %16.6'sında (27/163), AZA ile kombinasyon halinde infliksimab alan hastaların %5'inde (9/179) ve AZA monoterapisi alan hastaların %5.6'sında (9/161) infüzyonla ilişkili reaksiyonlar ortaya çıkmıştır. İnfliksimab monoterapisi uygulanan bir hastada bir ciddi infüzyon reaksiyonu (<%1) ortaya çıkmıştır.

Pazarlama sonrası deneyimde, REMICADE uygulanması ile ilişkili olarak; laringeal/faringeal ödem ve ciddi bronkospazm gibi anafilaksi benzeri reaksiyonlar ve nöbet vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4). REMICADE infüzyonu sırasında veya infüzyonu izleyen iki saat içerisinde gelişen geçici görme kaybı bildirilmiştir. İnfliksimabın infüzyonu ile, bazıları temporalde de ilişkili olan miyokard iskemisi/enfarktüsü ve aritmi vakaları da (bazıları ölümlle sonuçlanan) bildirilmiştir,

REMICADE'in yeniden uygulamasından sonra infüzyon reaksiyonları

Hastalık alevlenmesinin ardından REMICADE indüksiyon rejimi (0., 2., 6. ve 14. haftalarda maksimum dört infüzyon) ile yeniden tedaviye kıyasla uzun süreli idame tedavisinin etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek için, orta derecede veya şiddetli psöriyazisli hastalarda yürütülmek üzere bir klinik çalışma tasarlanmıştır. Hastalara eş zamanlı immünosupresan tedavi uygulanmamıştır. İdame tedavisinde <%1'e (1/222) karşı, yeniden tedavi kolundaki hastaların %4'ü (8/219) ciddi bir infüzyon reaksiyonu yaşamıştır. Ciddi infüzyon reaksiyonlarının büyük kısmı 2. haftadaki ikinci infüzyon sırasında ortaya çıkmıştır. Son idame dozu ile ilk yeniden indüksiyon dozu arasındaki süre 35-231 gün arasında değişmiştir. Semptomlar dispne, ürtiker, yüzde ödem ve hipotansiyonu içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir. Tüm vakalarda REMICADE tedavisi kesilmiş ve/veya başka tedaviler uygulanmıştır; sonuçta belirti ve semptomlar tamamen düzelmiştir.

Gecikmiş aşırı duyarlılık

Klinik çalışmalarda gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları yaygın değildir ve REMICADE alınmayan 1 yıldan daha kısa sürede oluşmuştur. Psöriyazis çalışmalarında, tedavinin erken döneminde gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları görülmüş ve ateş ve/veya döküntü ile birlikte miyalji ve/veya artralji, bazı hastalarda ise kaşıntı, yüzde, elde ve dilde ödem, disfaji, ürtiker, boğaz ağrısı ve baş ağrısı gözlenmiştir.

REMICADE'e bir yıldan daha uzun süre ara verilmesinden sonra gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansına dair veriler yetersizdir ancak klinik çalışmaların sınırlı verileri

REMICADE'siz dönemin uzamasıyla gecikmiş aşırı duyarlılık riskinde artışı ortaya koymaktadır (bkz. bölüm 4.4).

Crohn hastalığı olan hastalarda tekrarlı infüzyonları içeren 1 yıllık bir klinik çalışmada (ACCENT I çalışması) serum hastalığına benzer reaksiyonların insidansı %2.4 bulunmuştur.

İmmünojenite

İnfliksimaba karşı antikor gelişen hastalarda, infüzyona bağlı reaksiyonların gelişme olasılığı daha fazlaydı (yaklaşık 2-3 kat). Birlikte immünosupresan ilaçların kullanımı ile infüzyona bağlı reaksiyon sıklığı azalmıştır.

1-20 mg/kg arasında değişen tekli ve çoklu infliksimab dozlarının kullanıldığı klinik çalışmalarda, herhangi bir immünosupresif tedavi alan hastaların %14'ünde ve immünosupresif tedavi almayan hastaların %24'ünde infliksimaba karşı antikorlar saptanmıştır. Metotreksat ile birlikte önerilen tekrarlı tedavi doz rejimlerini alan romatoid artrit hastalarından %8'inde infliksimaba karşı antikorlar gelişmiştir. Metotreksat ile birlikte veya metotreksatsız 5 mg/kg alan psoriyatik artrit hastalarının toplam %15'inde antikorlar görülmüştür (başlangıçta metotreksat alan hastaların %4'ünde ve başlangıçta metotreksat almayan hastaların %26'sında antikorlar gelişmiştir). İdame tedavisi alan Crohn hastalarında, infliksimaba karşı antikorlar immünosupresif ilaçlar alan hastaların toplam %3.3'ünde ve bu tip ilaçlar almayanların %13.3'ünde gelişmiştir. Antikor insidansı episodik tedavi uygulanan hastalarda 2-3 kat daha yüksek bulunmuştur. Metodların sınırlamaları nedeniyle, negatif bir test infliksimaba karşı antikorların varlığını dışlayamamıştır. İnfliksimaba karşı yüksek titrelerde antikorlar gelişen bazı hastalarda etkinlik azalmasına dair bulgular saptanmıştır. Eş zamanlı immün modülatörlerin yokluğunda idame tedavisi olarak infliksimab ile tedavi edilen psoriyatik hastaların yaklaşık %28'inde infliksimaba karşı antikorlar gelişmiştir (bkz. bölüm 4.4: "İnfüzyon reaksiyonları ve aşırı duyarlılık").

Enfeksiyonlar

REMICADE alan hastalarda, tüberküloz, sepsis ve pnömoni dahil olmak üzere bakteriyel enfeksiyonlar, invazif fungal enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar gözlenmiştir. Bu enfeksiyonlardan bazıları ölümle sonuçlanmıştır. %5'den yüksek mortalite oranıyla en sık rapor edilen fırsatçı enfeksiyonlar arasında pnömosistozis, kandidiyazis, listeriyozis ve aspergillozis yer almıştır (bkz. bölüm 4.4).

Klinik çalışmalarda plaseboyla tedavi edilen hastaların %25'ine kıyasla, REMICADE verilen hastaların %36'sı enfeksiyonlar için tedavi almıştır.

Romatoid artrit klinik çalışmalarında, pnömoni dahil olmak üzere ciddi enfeksiyonların insidansı, özellikle 6 mg/kg ve üzeri dozlarda, infliksimab ve metotreksat alan hastalarda yalnızca metotreksat alan hastalarla kıyaslandığında daha yüksektir (bkz. bölüm 4.4).

Pazarlama sonrası bildirilen spontan raporlarda enfeksiyonlar en yaygın ciddi advers olaydır. Bu vakalardan bazıları ölümle sonuçlanmıştır. Bildirilen ölümlerin yaklaşık %50'si enfeksiyona bağlıdır. Bazıları ölümcül olmak üzere, miliyer tüberküloz ve ekstrapulmoner lokasyonlu tüberküloz dahil, tüberküloz vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

5780 hastanın tedavi edildiği (5494 hasta yılını temsil eder) infliksimab klinik çalışmalarında 5 lenfoma vakası ve 26 lenfoma dışı malignite vakası saptanmıştır; buna karşılık 941 hasta yılını temsil eden, plaseboyla tedavi edilen 1600 hastada hiç lenfoma vakası bildirilmemiş ve 1 lenfoma dışı malignite bildirilmiştir.

İnfliksimab ile yürütülen klinik çalışmaların 5 yıla kadar uzun süreli güvenlilik takibinde (6234 hasta yılını (3210 hasta) temsil eder) 5 lenfoma vakası ve 38 lenfoma dışı malignite bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası dönemde de lenfoma dahil olmak üzere malignite vakaları rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Orta derecede veya şiddetli KOAH'ı olan, önceden veya halen sigara kullanan hastalarda yapılan klinik bir araştırmada, 157 yetişkin hasta romatoid artrit ve Crohn hastalığında kullanılan dozlara benzer dozlarda REMICADE ile tedavi edilmiştir. Bu hastalardan 9'unda (1 lenfoma dahil) maligniteler gelişmiştir. Medyan takip süresi 0.8 yıldır (insidans %5.7 [%95 GA %2.65-%10.6]. 77 kontrol hastasında bir malignite bildirilmiştir (medyan takip süresi 0.8 yıl; insidans %1.3 [%95 GA %0.03-%7.0]. Malignitelerin büyük kısmı akciğerde veya baş ve boyunda gelişmiştir.

Topluma dayalı bir geriye dönük kohort çalışması, infliksimab ile tedavi edilen romatoid artritli kadınlarda servikal kanser insidansında, daha önce biyolojik ajanlar kullanmamış hastalara veya 60 yaş üzeri kişiler dahil genel popülasyona göre artış saptamıştır (bkz. bölüm 4.4).

Ayrıca, REMICADE ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası dönemde hepatosplenik T hücreli lenfoma vakaları bildirilmiş ve bu vakaların büyük kısmı Crohn ve ülseratif kolit hastalarında görülmüştür. Bu hastaların çoğu adolesan veya genç yetişkin erkeklerdir (bkz. bölüm 4.4).

Kalp Yetmezliği

REMICADE'i konjestif kalp yetmezliğinde (KKY) değerlendirmeyi amaçlayan bir Faz II çalışmada, REMICADE ile tedavi edilen hastalarda, özellikle 10 mg/kg gibi (yani onaylı maksimum dozun iki katı) yüksek dozla tedavi edilenlerde kalp yetmezliğinin kötüleşmesine bağlı daha yüksek mortalite insidansı gözlenmiştir. Bu çalışmada NYHA Sınıf III-IV KKY (sol ejeksiyon fraksiyonu %35 veya daha düşük) olan 150 hasta 6 hafta süreyle REMICADE 5 mg/kg, 10 mg/kg veya plasebonun 3 infüzyonuyla tedavi edilmiştir. 38. haftada plasebo verilen 49 hastadan 1'i ve REMICADE verilen 101 hastadan 9'u (2'si 5 mg/kg kullanan ve 7'si 10 mg/kg kullanan) ölmüştür.

Pazarlama sonrası dönemde REMICADE alan hastalarda tespit edilebilir ağırlaştırıcı faktörler yokluğunda ve varlığında kalp yetmezliğinde kötüleşme raporları alınmıştır. Ayrıca, önceden bilinen kardiyovasküler hastalığı bulunmayan hastalardaki kalp yetmezliği dahil yeni teşhis edilen kalp yetmezliği raporları pazarlama sonrası dönemde bildirilmiştir. Bu hastaların bazıları 50 yaşın altındadır.

Hepatobiliyer Olaylar

Klinik çalışmalarda REMICADE alan hastalarda ağır karaciğer hasarına progresyon olmaksızın ALT ve AST düzeylerinde hafif veya orta düzeyde yükselmeler gözlenmiştir. ALT'de $\geq 5 \times$ ULN (normalin üst limiti) artış gözlenmiştir (Tablo 2). Hem monoterapi şeklinde hem de diğer immunosupresan ajanlarla kombine olarak REMICADE verilen hastalarda aminotransferazların düzeylerinde yükselmeler (AST'ye göre ALT'de daha sık) kontrollere göre daha yüksek oranda görülmüştür. Aminotransferaz anormalliklerinin çoğu geçici olmuş ancak az sayıda hastada uzun süreli yükselmeler görülmüştür. Genel olarak, ALT ve AST düzeylerinde yükselme görülen hastalar asemptomatikti ve anormallikler, REMICADE tedavisine devam edildiğinde, tedaviye ara verildiğinde veya birlikte uygulanan tedavi değiştirildiğinde azalmış veya düzelmiştir. Pazarlama sonrası takipte, REMICADE alan hastalarda bazıları otoimmün hepatit karakteri sergileyen sarılık ve hepatit vakaları rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Tablo 2
Klinik çalışmalarda artmış ALT aktivitesi gösteren hastaların oranı

Endikasyon	Hasta sayısı ³		Medyan takip süresi (hafta) ⁴		$\geq 3 \times$ ULN		$\geq 5 \times$ ULN	
	Plasebo	İnfliksımab	Plasebo	İnfliksımab	Plasebo	İnfliksımab	Plasebo	İnfliksımab
Romatoid artrit ¹	375	1,087	58.1	58.3	%3.2	%3.9	%0.8	%0.9
Crohn hastalığı ²	324	1034	53.7	54.0	%2.2	%4.9	%0.0	%1.5
Pediyatrik Crohn hastalığı	N/A	139	N/A	53.0	N/A	4.4%	N/A	%1.5
Ülseratif kolit	242	482	30.1	30.8	%1.2	%2.5	%0.4	%0.6
Pediyatrik Ülseratif kolit	N/A	60	N/A	%49.4	N/A	%6.7	N/A	%1.7
Ankiloizan spondilit	76	275	24.1	101.9	%0.0	%9.5	%0.0	%3.6
Psoriyatik artrit	98	191	18.1	39.1	%0.0	%6.8	%0.0	%2.1
Plaklı psoriyazis	281	1,175	16.1	50.1	%0.4	%7.7	%0.0	%3.4

1 Plasebo hastaları metotreksat almış, infliksımab hastaları ise hem infliksımab hem de metotreksat almıştır.

2 Crohn hastalığını inceleyen 2 Faz III çalışmada (ACCENT I ve ACCENT II) plasebo hastaları çalışmanın başında infliksımabın 5 mg/kg'lık başlangıç dozunu almış ve idame fazında plasebo almıştır. Plasebo idame grubuna randomize edilen ve daha sonra infliksımaba geçen hastalar ALT analizinde infliksımab grubuna dahil edilmiştir. Crohn hastalığıyla ilgili Faz IIIb çalışmada (SONIC), plasebo hastaları plasebo infliksımab infüzyonlarına ilave olarak, aktif kontrol olarak AZA 2.5 mg/kg/gün almıştır.

3 ALT yönünden değerlendirilen hasta sayısı.

4 Medyan takip süresi tedavi edilen hastalar bazında değerlendirilir.

Antinükleer antikolar (ANA)/Anti-çift-sarmallı DNA (dsDNA) antikoları

Klinik çalışmalarda, infliksımab alan hastaların başlangıçta ANA negatif olanlarının yaklaşık yarısında, plasebo uygulanan hastaların ise yaklaşık beşte birinde pozitif ANA gelişmiştir. Plasebo alan hastaların %0 oranına karşı infliksımab alan hastalarda anti-dsDNA antikoları,

%17 oranında sonradan saptanmıştır. Son değerlendirmede, %57 infliksimab alan ile tedavi edilen hastalarda anti-dsDNA pozitifliği devam etmiştir. Bununla birlikte lupus ve lupus benzeri sendromlara ait raporlar halen yaygın değildir (bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Jüvenil Romatoid Artrit hastaları (JRA)

REMICADE, metotreksat kullanımına rağmen aktif JRA'sı olan 120 hastayı (yaş aralığı: 4-17) içeren bir klinik çalışmada incelenmiştir. Hastalara metotreksat ile kombinasyon halinde, 3 dozluk indüksiyon rejiminde (sırasıyla 0, 2, ve 6. ya da 14, 16 ve 20. haftalar) ve ardından 8 haftada bir uygulanan idame tedavisinde 3 ya da 6 mg/kg infliksimab verilmiştir.

İnfüzyon reaksiyonları

JRA hastalarında infüzyon reaksiyonları; 3 mg/kg ve 6 mg/kg kullanan hastaların sırasıyla %35 ve %17.5'inde görülmüştür. 3 mg/kg REMICADE grubunda, 60 hastadan 4'ünde ciddi bir infüzyon reaksiyonu görülmüş ve 3 hasta muhtemel bir anaflaktik reaksiyon bildirmiştir (bunlardan 2'si ciddi infüzyon reaksiyonlarıdır). 6 mg/kg grubunda 57 hastadan 2'sinde ciddi bir infüzyon reaksiyonu (biri olası anaflaktik reaksiyon) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

İmmünojenite

İnfliksimaba karşı antikorlar, 3 mg/kg ve 6 mg/kg verilen hastaların sırasıyla %38 ve %12'sinde gelişmiş, antikor titreleri ise 3 mg/kg grubunda diğer gruba kıyasla dikkat çekecek ölçüde daha yüksek olmuştur.

Enfeksiyonlar

Enfeksiyon görülen çocukların oranı uygulama dozu ve süresine göre ise şöyle bildirilmiştir: 3 mg/kg (52 hafta süreyle) %68 (41/60), 6 mg/kg (38 hafta süreyle) %65 (37/57) ve plasebo (14 hafta süreyle) %47 (28/60) (bkz. bölüm 4.4).

Crohn hastalığı olan pediyatrik hastalar

REACH çalışmasında pediyatrik Crohn hastalığı olan hastalarda, yetişkin Crohn hastalığı olan hastalarda kıyasla daha sık olmak üzere aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir (bkz bölüm 5.1): anemi (%10.7), dışkıda kan (%9.7), lökopeni (%8.7), yüzde kızarma (%8.7), viral enfeksiyon (%7.8), nötropeni (%6.8), kemik kırığı (%6.8), bakteri enfeksiyonu (%5.8) ve solunum yollarında alerjik reaksiyon (%5.8). Dikkate alınması gereken diğer özel durumlar aşağıda ele alınmaktadır.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

REACH çalışmasında randomize edilen hastaların %17.5'inde en az 1 infüzyon reaksiyonu gözlenmiş ancak ciddi infüzyon reaksiyonları bildirilmemiştir. İki hastada ise ciddi olmayan anafilaktik reaksiyonlar gelişmiştir.

İmmünojenite

Üç pediyatrik (%2.9) hastada infliksimaba karşı antikorlar saptanmıştır.

Enfeksiyonlar

REACH çalışması sırasında, infliksimab koluna randomize edilen hastaların %56.3'ünde enfeksiyonlar bildirilmiştir. İnfüzyon aralığı 8 hafta veya 12 hafta olan kollar karşılaştırıldığında, 8 haftada bir uygulanan hastalarda:

- enfeksiyonlar daha sık bildirilmiştir (%38'e karşılık %73.6);
- ciddi enfeksiyon bildirilen hasta sayısı 3'dür (12 haftada bir idame tedavisi uygulanan grupta ise 4'dür).

En sık bildirilen enfeksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonu ve farenjit, en sık bildirilen ciddi enfeksiyon ise apsedir. 1'i ciddi olmak üzere 3 pnömoni ve her ikisi de ciddi olmayan 2 herpes zoster vakası bildirilmiştir.

Ülseratif koliti olan pediyatrik hastalar

Pediyatrik ülseratif kolit çalışmasında (C0168T72) ve yetişkin ülseratif kolit (ACT 1 ve ACT 2) çalışmalarında bildirilen istenmeyen reaksiyonlar genel olarak birbirine yakın bulunmuştur. C0168T72'de en yaygın istenmeyen reaksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonu, farenjit, abdominal ağrı, ateş ve baş ağrısıydı. En yaygın istenmeyen olay ülseratif kolitin kötüleşmesiydi ve insidansı 8 haftada bir dozaj rejimine kıyasla 12 haftada bir dozaj rejimiyle daha yüksek bulunmuştur.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Tedavi edilen hastaların toplam 8/60'ında (%13,3) en az bir infüzyonla ilişkili reaksiyon bildirilmiştir; 8 veya 12 haftada bir idame tedavisi alan grupta bu oran sırasıyla 4/22 (%18,2) ve 3/23 (%13)'dür. Ciddi infüzyon reaksiyonları bildirilmemiştir. Tüm infüzyon reaksiyonları hafif veya orta şiddettedir.

İmmünojenite

İnfliksimaba karşı antikorlar 54. haftanın sonuna kadar 4 hastada (%7.7) saptanmıştır.

Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar C0168T72 çalışmasında tedavi edilen 60 hastadan 31'inde (%51.7) bildirilmiş ve 22 hasta (%36.7) oral veya parenteral antimikrobiyal tedaviye ihtiyaç duymuştur. C0168T72 çalışmasında enfeksiyonları olan hastaların oranı pediyatrik Crohn hastalığı çalışmasındakiyle benzer (REACH), ancak yetişkin ülseratif kolit çalışmalarındakinden (ACT 1 ve ACT 2) daha yüksektir. C0168T72 çalışmasında enfeksiyonların toplam insidansı 8 haftada bir idame tedavisi grubunda 13/22 (%59) ve 12 haftada bir idame tedavisi grubunda 14/23'dür (%60.9). Üst solunum yolu enfeksiyonu (7/60 [%12] ve farenjit (5/60 [%8]) en sık olarak solunum sistemi enfeksiyonlarıydı. Ciddi enfeksiyonlar tedavi edilen tüm hastaların %12'sinde (7/60) bildirilmiştir.

Bu çalışmada 12 – 17 yaş grubunda yer alan hasta sayısı 6-11 yaş grubuna göre %25 daha fazlaydı (sırasıyla 45/60 [%75.0] ve 15/60 [%25.0]). Her bir alt grupta yer alan hastaların sayısı yaşın güvenilirlik olayları üzerindeki etkisi hakkında herhangi bir kesin yargıya ulaşmak için çok az olmakla birlikte, küçük yaş grubunda ciddi istenmeyen olaylar yaşayan ve istenmeyen olaylar nedeniyle çalışmadan ayrılan hastaların oranları daha büyük yaş grubuna kıyasla daha yüksektir. Enfeksiyonları olan hastaların oranı da küçük yaş grubunda daha

yüksekti ancak ciddi enfeksiyonların oranları iki yaş grubunda benzerdir. İstenmeyen olaylar ve infüzyon reaksiyonlarının toplam oranları iki yaş grubunda (6-11 ve 12-17) benzerdir.

Pazarlama sonrası deneyim

Hepatosplenik T-hücreli lenfomalar gibi maligniteler, geçici karaciğer enzim anormallikleri, lupus benzeri sendromlar ve pozitif otoantikolar pazarlama sonrası dönemde pediatrik popülasyonda infliksimab ile bildirilmiş olan ciddi advers olaylardandır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Yaşlı hastalar (≥65 yaş)

Romatoid artrit klinik çalışmalarında, 65 yaş altındaki hastalara (%4.6) kıyasla, infliksimab ve metotreksat ile tedavi edilen 65 yaş ve üzeri hastalarda ciddi enfeksiyon insidansı daha yüksekti (%11.3). Tek başına metotreksat ile tedavi edilen hastalarda, ciddi enfeksiyon insidansı 65 yaş altı hastalarda %2.7 ve 65 yaş ve üzeri hastalarda %5.2'di (bkz. bölüm 4.4).

Süpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı vakası bildirilmemiştir. Toksik etkiler görülmeksizin 20 mg/kg'a kadar tekli dozlar uygulanmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Tümör nekrozis faktör alfa inhibitörleri
ATC kodu: L04AB02

Etki mekanizması

Infliksimab, tümör nekroz faktör alfa'nın (TNF α) hem çözünebilir, hem de transmembranöz formlarına yüksek afinite ile bağlanan, ancak lenfotoksin α 'ya (TNF β) bağlanmayan kimerik bir insan-fare kaynaklı monoklonal antikordur.

Farmakodinamik etkiler

Çeşitli *in vitro* biyolojik deneylerde infliksimabın TNF- α 'nın fonksiyonel aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. İnfliksimab, yapısal insan TNF α ekspresyonu sonucunda poliartrit gelişen transgenik farelerde hastalığı engellemiş ve hastalığın ortaya çıkmasından sonra uygulandığında aşınmış eklemlerin iyileşmesini sağlamıştır. *İn vivo* olarak infliksimab, hızla insan TNF α 'sı ile stabil kompleksler oluşturur; bu süreç TNF α 'da biyoaktivite kaybıyla paralel gider.

Romatoid artritli hastaların eklemlerinde TNF α konsantrasyonlarının yükseldiği ve bunun hastalık aktivitesindeki artış ile korele olduğu bulunmuştur. Romatoid artritte infliksimab ile tedavi, enflamatuvar hücrelerin eklemdaki enflamasyonlu bölgelere infiltrasyonunu azaltmasının yanısıra hücreyel adezyon, kimyasal madde çekimi ve doku degradasyonu olaylarına aracılık eden moleküllerin ekspresyonunu da azaltmıştır. İnfliksimab tedavisinden sonra, hastalardaki serum interlökin 6 (IL-6) ve C reaktif protein (CRP) düzeylerinde başlangıca göre düşüş ve hemoglobin düzeyleri düşük olan romatoid artrit hastalarının hemoglobin düzeylerinde başlangıca göre artış görülmüştür. Ayrıca periferik kandaki lenfositlerde, tedavi edilmemiş hastaların hücrelerine kıyasla gerek sayı anlamında gerekse *in vitro* mitojenik stimülasyona karşı proliferatif yanıt olarak belirgin düşüşler görülmemiştir. Psöriyazis hastalarında, infliksimab tedavisi epidermal enflamasyonda azalma ve psöriyatik plaklarda keratinosit farklılaşmasının normale dönmesi ile sonuçlanmıştır. Psöriyatik artritte, REMICADE ile kısa süreli tedavi, sinoviyum ve psöriyatik derideki T-hücrelerinin ve kan damarlarının sayısını azaltmıştır.

İnfliksimab uygulamasından önce ve 4 hafta sonrasında alınan kolon biyopsilerinin histolojik incelemesi, saptanabilir TNF α düzeylerinde önemli miktarda azalmalar olduğunu göstermiştir. Crohn hastalığı olan kişilerin infliksimab ile tedavisi, sıklıkla yüksek bulunan serum inflamatuvar belirteci CRP düzeylerinde önemli oranda azalma ile de ilişkili bulunmuştur. İnfliksimab ile tedavi edilen hastalarda total periferik lökosit sayısı minimal düzeyde etkilenmiş olmakla birlikte lenfositler, monositler ve nötrofillerdeki değişiklikler, normal sınırlara doğru bir kaymayı yansıtmaktadır. İnfliksimab ile tedavi edilen hastaların periferik kanındaki mononükleer hücrelerin uyarılara karşı verdiği proliferatif yanıt tedavi görmeyen hastalarınkine kıyasla azalmamış ve uyarılmış periferik kan mononükleer hücrelerinin sitokin üretimlerinde, infliksimab tedavisinden sonra önemli değişiklikler görülmemiştir. İntestinal mukoza biyopsisi ile elde edilen lamina propria mononükleer hücrelerinin incelenmesiyle, infliksimab tedavisinin TNF α ve interferon γ ekspresyonu yapabilen hücrelerin sayısında azalmaya yol açtığı görülmüştür. Yapılan ilave histolojik çalışmalar infliksimabın, inflamatuvar hücrelerin ince barsakların tutulan bölgelerine infiltrasyonunu ve bu bölgelerdeki inflamasyon belirteçlerinin varlığını azalttığını göstermiştir. Barsak mukozasının endoskopi ile incelendiği çalışmalar infliksimabla tedavi edilen hastalarda mukozal iyileşme olduğunu göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

1, 3, 5, 10 ve 20 mg/kg'lık tek doz infliksimab infüzyonları ile maksimum serum konsantrasyonu (C_{maks}) ve konsantrasyon-zaman eğri altında kalan alanında (EAA) dozla orantılı artışlar elde edilmiştir.

Dağılım:

Kararlı durumdaki dağılım hacmi (medyan V_d , 3 ilâ 4.1 L) uygulanan doza bağımlı bulunmamıştır ve infliksimabın esas olarak vasküler kompartman içinde dağıldığını göstermektedir. Farmakokinetik parametrelerde zamana bağımlılık gözlenmemiştir.

3, 5 ya da 10 mg/kg'lık tekli dozlarda medyan C_{maks} değerleri sırasıyla 77, 118 ve 277 mikrogram/ml olarak saptanmıştır. Bu dozlardaki medyan terminal yarılanma ömrü 8 ile 9.5 gün arasında değişmiştir. Crohn hastalığı için önerilen 5 mg/kg'lık tekli dozdan ve sekiz

haftada bir 3 mg/kg şeklindeki romatoid artrit idame dozundan sonra hastaların büyük kısmında infliksimab, en az 8 hafta süre ile serumda saptanabilmiştir.

İnfliksimabın tekrarlayan uygulamaları sırasında (fistülizan Crohn hastalığında 0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg; romatoid artritte 4 ya da 8 haftalık aralarla 3 ya da 10 mg/kg) ikinci dozdan sonra serum infliksimab seviyesinde hafif bir yükselme olmuş; fakat diğer uygulamalarda klinik olarak belirgin bir yükselme gözlenmemiştir. Fistülizan Crohn hastalığı olan hastaların çoğunda infliksimab, serumda 12 hafta boyunca (sınırlar 4-28 hafta) saptanabilmiştir.

Biyotransformasyon:

Yeterli veri yoktur.

Eliminasyon:

İnfliksimabın eliminasyon yolları belirlenmemiş; idrarda değişmeden atılan infliksimaba rastlanmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda infliksimabın farmakokinetiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Ülseratif kolit (n=60), Crohn hastalığı (n=112), juvenil romatoid artrit (n=117) ve Kawasaki hastalığı (n=16) olan, genel olarak 2 ay-17 yaş arasındaki hastalardan elde edilen verilere dayanan popülasyon farmakokinetik analizi infliksimaba maruz kalımın vücut ağırlığına doğrusal olmayan biçimde bağımlı olduğunu göstermiştir. Sekiz haftada bir 5 mg/kg REMICADE uygulandıktan sonra, 6-17 yaş arası pediyatrik hastalarda infliksimaba kararlı durumda medyan öngörülen maruz kalım (kararlı durumda konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan, EAA_{KD}) yetişkinlerde kararlı durumda medyan öngörülen maruz kalımdan yaklaşık % 20 daha düşük olduğunu göstermiştir. İki yaş ile 6 yaş arası pediyatrik hastalarda medyan EAA_{KD}'nın yetişkinlere kıyasla yaklaşık %40 daha düşük olacağı öngörülmüştür fakat bu tahmini desteklemek için hasta sayısı sınırlıdır.

Böbrek/karaciğer yetmezliği

Böbrek veya karaciğer bozukluğu olanlarda infliksimabın farmakokinetiği incelenmemiştir.

Romatoid artritli hastalarda dağılım hacminin ve klerensin, yaşa ve ağırlığa bağlı olarak önemli ölçüde değişmediği gözlenmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İnfliksimab, insan ve şempanzeler dışındaki diğer türlerin TNF α 'sı ile çapraz reaksiyona girmez. Bu nedenle infliksimab ile ilgili klasik klinik öncesi veriler sınırlıdır. Fareye ait TNF α 'nın fonksiyonel aktivitesini selektif olarak inhibe eden bir analog antikor kullanılarak farelerde yürütülen bir gelişimsel toksisite çalışmasında; annede toksisite, embriyotoksisite veya teratojenite belirtisine rastlanmamıştır. Fertilite ve genel reproduktif fonksiyon çalışmasında, aynı analog antikorun uygulanmasından sonra hamile fare sayısında azalma

gözlenmiştir. Bu bulgunun erkekler ve / veya dişiler üzerindeki etkilerden kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmemektedir. Farelerde yapılan 6 aylık bir tekrarlı doz toksisite çalışmasında, fare TNF α 'sına karşı aynı analog antikorun kullanılması ile, tedavi edilen bazı farelerin lens kapsüllerinde kristal birikimi gözlenmiştir. Bu bulgunun insanlar için önemini araştırmak amacıyla hastalarda spesifik oftalmolojik muayeneler yapılmamıştır. İnfliksimabın karsinojenik potansiyeli olup olmadığı uzun dönem çalışmalarla değerlendirilmemiştir.

TNF α 'sı olmayan fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, tümör oluşumunu başlattığı ve /veya ilerlettiği bilinen maddeler verilen farelerde tümörlerde artış gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- Sakkaroz
- Polisorbat 80
- Sodyum fosfat monobazik monohidrat
- Sodyum fosfat dibazik dihidrat
- Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Sulandırmadan önce:

2°C - 8°C'de 36 ay

REMICADE, orijinal son kullanma tarihini geçmeyecek şekilde 6 aya kadar bir sefere mahsus olmak üzere orijinal karton kutusunun içinde maksimum 25°C'ye kadar olan sıcaklıklarda saklanabilir. Yeni son kullanma tarihi karton kutunun üzerine yazılmalıdır. Buzdolabından çıkarıldıktan sonra, REMICADE saklanmak üzere buzdolabına tekrar koyulmamalıdır.

Sulandırıldıktan sonra:

Sulandırılan çözeltinin kullanma anındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi 25°C'de 24 saat için gösterilmiştir. Mikrobiyolojik yönden, ürün mümkün olan en kısa zamanda ve hazırlandıktan ve sulandırıldıktan sonra 3 saat içerisinde kullanılmalıdır. Eğer ürün hemen kullanılmazsa, kullanımdan önceki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve 2°C - 8°C'de 24 saati geçmemelidir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2 °C - 8 °C arasında buzdolabında saklayınız.

Ürün sulandırılmadan önce 25 °C'ye kadar saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

Ürün sulandırıldıktan sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

20 ml tip 1 cam flakon, plastik tıpa, alüminyum halka ve plastik kapak.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

Hazırlama ve Kullanım - hazırlama, sulandırma ve uygulama talimatları

1. İhtiyaç duyulan doz ve REMICADE flakon sayısını hesaplayınız. Her REMICADE flakonu 100 mg infliksimab içermektedir. Gerekli olan hazırlanmış REMICADE çözeltisinin toplam hacmini hesaplayınız.
2. Aseptik koşullar altında, 21 gauge (0.8 mm) ya da daha küçük iğnesi olan bir enjektör kullanılarak, her REMICADE flakonunu 10 ml enjeksiyonluk su ile sulandırınız. Flakonun üzerindeki flip-off kapağı çıkarınız ve tıpanın üzerini %70’lik alkollü tampon ile siliniz. Enjektörün iğnesini kauçuk tıpanın ortasından batırarak flakonun içine daldırınız ve enjeksiyonluk su akış yönünü flakonun cam duvarına yönlendiriniz. Flakonu hafif hareketlerle döndürerek, liyofilize tozun çözünmesi sağlayınız. Bu işlemi uzun süreyle ya da hızlı hareketlerle yapmayınız. **FLAKONU ÇALKALAMAYINIZ.** Hazırlanan çözeltinin köpüklenmesi olağandır. Hazırlanmış çözeltiyi 5 dakika süreyle dinlenmeye bırakınız. Çözeltinin renksiz ile açık sarı arasında ve “yanar döner” olduğunu kontrol ediniz. İnfliksimab bir protein olduğu için çözeltide birkaç ince yarı şeffaf partikül oluşabilir. Eğer içinde opak partiküller veya başka yabancı partiküller varsa ya da renk değişikliği oluşmuş ise kullanmayınız.
3. Hazırlanmış REMICADE çözeltisinin tamamını, sodyum klorür 9 mg/ml (%0.9) infüzyon çözeltisi ile 250 ml’ye sulandırınız. REMICADE çözeltisini başka bir çözücü ile sulandırmayınız. Bu işlem, 250 ml’lik cam şişe ya da infüzyon torbasından, hazırlanmış REMICADE çözeltisinin hacmine eşit hacimde sodyum klorür 9 mg/ml (%0.9) infüzyon çözeltisi çekilerek yapılabilir. Hazırlanmış REMICADE çözeltisinin tamamını 250 ml’lik infüzyon şişesi ya da torbasına yavaşça ekleyiniz. Hafif hareketlerle karıştırınız.
4. İnfüzyon çözeltisini spesifik endikasyonlar için tavsiye edilen infüzyon zamanından az olmayan bir süre boyunca uygulayınız. Sadece içinde steril, non-pirojen, protein bağlayıcı özelliği düşük bir filtresi bulunan (por çapı 1.2 mikrometre ya da daha küçük) infüzyon setlerini kullanınız. İçerisinde koruyucu madde bulunmadığı için, infüzyon çözeltisi uygulamasının mümkün olduğunca çabuk ve hazırlama ve sulandırma işleminden sonraki 3 saat içerisinde yapılmalıdır. Hazırlama ve sulandırma işlemi aseptik koşullar altında yapıldığında, REMICADE infüzyon çözeltisi 2 °C - 8 °C’de saklanılarak 24 saat içerisinde kullanılmalıdır. İnfüzyon çözeltisinin kullanılmadan kalan herhangi bir bölümünü tekrar kullanılmak üzere saklamayınız.

5. REMICADE'in diğer ajanlar ile birlikte uygulanmasının değerlendirildiği, fiziksel-biyokimyasal geçimlilik çalışmaları yapılmamıştır. REMICADE'i diğer ajanlar ile birlikte aynı yoldan eş-zamanlı olarak infüze etmeyiniz.
6. Uygulamadan önce REMICADE'i partiküllü maddeler ve renk değişikliği yönünden gözle kontrol ediniz. Eğer görülebilir opak partiküller veya başka yabancı partiküller ya da renk değişikliği varsa kullanmayınız.
7. Kullanılmamış herhangi bir ürün ya da atık madde; yerel yönetmeliklere uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Tel: (0212) 336 10 00
Fax: (0212) 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

112 / 35

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.04.2002

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ