

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

REMSİMA 100 mg IV Konsantré İnfüzyon Çözeltisi İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon Steril, Apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 100 mg inflksimab

Yardımcı maddeler: 500 mg sukroz, 2.2 mg sodyum dihidrojen fosfat monohidrat, 6.1 mg disodyum hidrojen fosfat dihidrat, 0.5 mg polisorbitat 80.

"Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız."

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantré İnfüzyon Çözeltisi Hazırlamak için Liyofilize Toz İçeren Flakon. Toz, liyofilize beyaz pellet şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Romatoid artrit

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

• Metotreksat dahil, hastalığı modifiye edici diğer anti-romatizmal ilaçlarla (DMARDs) tedaviye karşın hastalığı aktif olan kişiler

Bu hasta popülasyonunda eklem hasarı gelişiminin azaldığı X ışını ile yapılan ölçümlerle saptanmıştır (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Erişkinlerdeki Crohn hastalığı

REMSİMA;

• Kortikosteroid ve/veya immünosupresan ilaçlarla konvansiyonel tedaviyi yeterli sürede ve tam olarak aldıkları halde yarar görmeyenler ya da bu tedavileri tolere edemeyen veya tedavilerin uygulanmasının kontrendike olduğu aktif ve şiddetli Crohn hastalığının tedavisinde,

• Uygun ve tam olarak uygulanan konvansiyonel tedaviye rağmen (antibiyotikler, drenaj, immünosupresan ilaçlar) yanıt alınamayan, fistül gelişimi olan aktif Crohn hastalarının tedavisinde endikedir.

Pediyatrik Crohn hastalığı

REMSİMA'nın endikasyonları:

6-17 yaş grubunda yer alan ve 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:

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

Ankilozan spondilit

REMSİMA;

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

Psöriyatik artrit

REMSİMA;

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

REMSİMA;

-metotreksat ile kombine şekilde

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

REMSİMA'nın psöriyatik artrit hastalarında fiziksel fonksiyonları iyileştirdiği ve radyolojik ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir.

Psöriyazis

REMSİMA;

Siklosporin, metotreksat veya PUVA tedavisi dahil diğer sistemik tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya toleransın olmadığı yetişkinlerde, orta ila ciddi plak psöriyazisi tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

REMSİMA tedavisi, romatoid artrit, ankilozan spondilit, enflamatuvar barsak hastalığı, psöriyazis, psöriyatik artrit tanı ve tedavisinde uzmanlaşmış, uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir. REMSİMA intravenöz yoldan uygulanmalıdır. REMSİMA infüzyonları, infüzyonla ilişkili herhangi bir sorunu saptayabilecek şekilde eğitim görmüş, uzman doktorlar tarafından uygulanmalıdır.

REMSİMA ile tedavi edilen hastalara Kullanma Talimatı ve REMSİMA için özel kart verilmelidir.

REMSİMA onaylanmış tüm endikasyonlarında, erişkinlerde (18 yaş ve üzeri) ve Crohn hastalığı olan, 6-17 yaş grubundaki pediyatrik hastalarda (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler) intravenöz yoldan kullanılmak üzere endikedir.

REMSİMA, güvenilirlik ve etkililik verilerinin yetersiz olması nedeniyle, daha başka herhangi bir pediyatrik endikasyonda önerilmemektedir.

REMSİMA tedavisi sırasında, kortikosteroidler, immünosupresanlar gibi birlikte uygulanan diğer ilaçlar en 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. REMSİMA, metotreksat ile eş zamanlı şekilde verilmelidir.

REMSİMA'nın 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 dozlarında artırılarak maksimum 7.5 mg/kg dozunda veya her 4 haftada bir 3 mg/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 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)

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 Farmakodinamik özellikler). 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
- Her 8 haftada bir 5 mg/kg'lık infüzyon sonrasında belirti ve semptomların tekrarlaması halinde 5 mg/kg'lık infüzyon (bkz. 'Crohn hastalığı ve Romatoid Artrit'te tedavinin tekrarlanması' ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Karşılaştırmalı veriler 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 Farmakodinamik özellikler). Doz ayarlanmasının ardından hiçbir fayda elde edilmemiş olan hastalarda tedaviye devam edilmemelidir.

Crohn hastalığında, belirti ve semptomların tekrarlaması 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 tekrarlaması durumunda, REMSİMA son infüzyonu izleyen 16 hafta içinde, tekrar uygulanabilir. Klinik çalışmalarda gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları nadirdir ve 1 yıldan daha az REMSİMA'sız geçen dönemlerden sonra gözlenmiştir. REMSİMA kullanılmayan 16 haftadan daha fazla REMSİMA'sız intervallerden sonra tekrar REMSİMA 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 yanıt 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 REMSİMA 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 İstenmeyen etkiler).

Çapraz endikasyonlarda tedavinin tekrarlanması

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

Uygulama şekli

REMSİMA, 2 saatlik bir süre içinde intravenöz yoldan uygulanmalıdır. REMSİMA 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 REMSİMA'dan 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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Yetişkin endikasyonlarında kısaltılmış infüzyonlar

Başlangıçta en az 3 kez 2 saatlik REMSİMA 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 İstenmeyen etkiler).

Hazırlama ve uygulama talimatları için, bkz. Bölüm 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek, karaciğer yetmezliği olan hastalarda REMSİMA 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 alınmayan çocuklar ve adolesanlarda infliksimab tedavisine devam edilmemelidir (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

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.

Klinik çalışmalarda, enfeksiyonlar yetişkin hastalara kıyasla pediyatrik hastalarda daha yüksek oranda rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

REMSİMA, Crohn hastalığı olan 6 yaşın altındaki hastalarda incelenmemiştir.

Geriyatrik Popülasyon:

Yaşlı hastalar (≥ 65 yaş)

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- İnfliksimaba (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler), ilacın bileşenlerinden herhangi birine ya da mürin 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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- Orta dereceli ya da şiddetli kalp yetmezliği olan hastalar (New York Kalp Cemiyeti - NYHA-sınıf III/IV) (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

65 yaş üstü hastalarda ölümle 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 İstenmeyen etkiler).

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

İnfliksımaba karşı antikorlar gelişebilir veya bu durum infüzyon reaksiyonları sıklığının artmasıyla ilişkilendirilmiştir. İnfüzyon reaksiyonlarının küçük bir oranı ciddi alerjik reaksiyonlar olmuştur. İnfliksımaba karşı antikor gelişmesi ile cevap süresinin azalması arasında bir ilişki de gözlenmiştir. İmmünomodülatörlerin eşzamanlı uygulaması, infliksımaba karşı antikorlar gelişme insidansının düşmesiyle ve infüzyon reaksiyonları sıklığında bir azalmayla ilişkilendirilmiştir. Eşzamanlı immünomodülatör tedavinin etkisi, idame tedavisi verilen hastalara kıyasla epizodik olarak tedavi edilen hastalarda daha yoğun olmuştur. İnfliksımab tedavisi öncesinde veya sırasında immünosüpresanları bırakan hastaların bu antikorları geliştirme riski daha yüksektir. İnfliksımaba karşı antikorlar serum numunelerinde her zaman saptanamayabilir. Ciddi reaksiyonlar meydana gelirse, semptomatik tedavi verilmeli ve başka REMSİMA infüzyonu uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Klinik çalışmalarda gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir. Eldeki veriler REMSİMA kullanılmayan aralığın artmasıyla gecikmiş aşırı duyarlılık riskinin de arttığını öne sürmektedir. Hastalara gecikmiş advers olay yaşamaları durumunda hemen tıbbi tavsiye almaları belirtilmelidir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Hastalar uzun bir süreden sonra tekrar tedavi ediliyorsa, gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir.

Ciddi Enfeksiyonlar

TNF-alfa blokörü 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

REMSİMA tedavisi sırasında ve sonrasında hastalar tüberküloz da dahil olmak üzere enfeksiyonlar açısından yakından izlenmelidir. İnfliksimabın eliminasyonu altı aya kadar uzayabildiği için, hastaların bu dönemde yakından izlenmeleri önem taşımaktadır. Hastada ağır bir enfeksiyon ya da sepsis gelişmesi durumunda REMSİMA tedavisine son verilmelidir.

İmmünoşüpresif ilaç kullanan hastalar dahil olmak üzere kronik enfeksiyonu veya tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastalarda REMSİMA kullanımı düşünüüyorsa dikkatli olunmalıdır. Hastalara enfeksiyon açısından potansiyel risk faktörlerine maruz kalmamaları yönünde önerilerde bulunulmalıdır.

Tümör nekroz faktör alfa (TNF α), enflamasyon olayında bir aracı maddedir ve hücrel immün yanıtları modüle eder. Deneysel veriler TNF α 'nın intraselüler enfeksiyonları gidermede gerekli olduğunu göstermektedir. Klinik çalışmalarda infliksimab ile tedavi edilen bazı hastalarda enfeksiyonlara karşı vücut direncinin azaldığı görülmüştür. TNF α 'nın baskılanması ateş gibi enfeksiyon semptomlarını maskeleyebilir. Tanı ve tedavide gecikmeleri en az düzeye indirmek için, ciddi enfeksiyonların atipik klinik bulgularının erken tanısı, kritik önem taşımaktadır.

TNF-blokörleri kullanan hastalar ciddi enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale gelmektedirler. İnfliksimab ile tedavi edilen hastalarda, sepsis ve pnömoni dahil tüberküloz, 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, kandidiyasis, listeriyosis ve aspergillozis yer almıştır.

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

Klinik çalışmalarda enfeksiyonlar yetişkin popülasyona kıyasla pediyatrik hastalarda daha yüksek oranda rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Tüberküloz

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

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 görülmüş immünoşüpresif tedavi gibi ayrıntılı bir medikal hikayeyi içermelidir. Tüm hastalarda tüberkülin deri testi, göğüs röntgeni gibi uygun görüntüleme testleri yapılmalıdır. Test sonuçları REMSİMA Hasta Bilgi Kartı'na kaydedilmelidir. Özellikle şiddetli derecede hasta ya da immün yanıtı baskılanmış olan hastalarda tüberkülin deri testi yalancı negatif çıkabileceğinden doktorlar bu konuda dikkatli olmalıdır.

Aktif tüberküloz tanısı konulursa REMSİMA tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

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

İnaktif (latent) tüberküloz tanısı konulursa, REMSİMA 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, REMSİMA tedavisine başlanmadan önce anti-tüberküloz tedavi düşünülmelidir.

Anti-tüberküloz tedavi, latent ve aktif tüberküloz anamnezi veren ve yeterli bir tedavi kürünün uygulandığı doğrulanamayan hastalarda da düşünülmelidir.

Tüm hastalar REMSİMA tedavisi sırasında ya da sonrasında tüberküloz belirti/semptomları görmeleri halinde (inatçı öksürük, kaşeksi/kilo kaybı, düşük derece ateş gibi) doktora başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

İnvazif fungal enfeksiyonlar

REMSİMA ile tedavi edilen hastalar ciddi bir sistemik hastalık geliştirirlerse aspergillosis, kandidiyasis, pnömosistosis, histoplazmosis, koksidioidomikosis veya blastomikosis gibi invazif fungal enfeksiyondan şüphelenilmelidir ve bu hastalar araştırılırken erken aşamada invazif fungal enfeksiyonların tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekime danışılmalıdır. İnvazif fungal enfeksiyonlar lokalize hastalık yerine dissemine olabilir ve aktif enfeksiyonu olan bazı hastalarda antijen ve antikör testleri negatif olabilir. Tanı çalışması yürütülürken, hem şiddetli fungal enfeksiyon riski hem de antifungal tedavinin riskleri hesaba katılarak uygun bir ampirik antifungal tedavi düşünülmelidir.

Histoplazmosis, koksidioidomikosis veya blastomikosis gibi invazif fungal enfeksiyonların endemik olduğu bölgelerde yaşamış veya bu bölgelere seyahat etmiş hastalar için REMSİMA tedavisini başlatmadan önce REMSİMA 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 REMSİMA tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Hepatit B Reaktivasyonu

Hepatit B virüsünün kronik taşıyıcısı olan ve infliksimab dahil TNF-antagonistlerini kullanan hastalarda hepatit B reaktivasyonu bildirilmiştir. Bazı fatal vakalara rastlanılmıştır. HBV enfeksiyonu riski mevcut olan hastalar REMSİMA tedavisine başlanmadan önce, daha önce geçirilmiş HBV enfeksiyonuna ait kanıtlar bakımından değerlendirilmelidir. REMSİMA tedavisine ihtiyaç gösteren 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 uygulanmasıyla ilişkili veriler

mevcut değildir. HBV reaktivasyonu gerçekleşen hastalarda REMSİMA tedavisi durdurulmalı ve gerekli destek tedavisiyle birlikte etkili anti-viral tedaviye başlanmalıdır.

Hepatobiliyer Olaylar

İnfliksımab ile pazarlama sonrası deneyimlerde, sarılık, bazıları otoimmün hepatit özelliğinde olan enfeksiyöz olmayan hepatit vakaları çok nadiren gözlenmiştir. Karaciğer transplantasyonu veya ölümlü sonuçlanan izole karaciğer yetmezliği vakaları görülmüştür. Karaciğer disfonksiyon semptomları veya bulguları olan hastalar, karaciğer hasarı açısından değerlendirilmelidirler. Sarılık ve/veya ALT düzeylerinde yükselme (\geq normal üst sınırın 5 katı) gelişirse, REMSİMA tedavisine son verilmeli ve anormallik dikkatle araştırılmalıdır.

İnfliksımabın TNF α inhibitörü ve anakinra ile birlikte kullanılması

İnfliksımabın, anakinra ve başka bir TNF α bloke edici ajan olan etanersept ile birlikte uygulandığı klinik çalışmalarda, şiddetli enfeksiyon ve nötropeni görülmüş olup, etanerseptin tek başına sağladığı yarardan fazla bir klinik yarar sağlanmamıştır. Etanersept ve anakinra tedavisi ile kombine kullanımda görülen yan etkilerin oluşumu nedeniyle, anakinra ve diğer TNF α bloke edici ajanların kombinasyonu benzer toksisiteler ile sonuçlanabilir. Bu nedenle REMSİMA ve anakinra kombinasyonu önerilmemektedir.

TNF α inhibitörü ve abatasept ile birlikte kullanılması

Klinik çalışmalarda, TNF bloke edici ajanlar ve abatasept'in birlikte kullanımı, tek başına TNF bloke edici ajanlarla karşılaştırıldığında, klinik fayda olmaksızın, ciddi enfeksiyonlar dahil enfeksiyon riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. TNF bloke edici ajanlar ve abatasept kombinasyon terapisi ile görülen istenmeyen etkilerin doğası gereği, REMSİMA ve abatasept kombinasyonunun kullanımı 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 nedeniyle önerilmez.

Aynı hastalığı tedavi edici olarak kullanılan diğer anti-romatizmal ilaçlar arasında geçiş

Bir tedaviden başka bir tedaviye geçiş yapılırken dikkatli olunmalıdır çünkü ilaçların aktivitelerinin örtüşmesi enfeksiyon riski de dahil olmak üzere advers olayların riskini daha da arttırabilir.

Aşılamalar

Canlı aşılarda aşılamaya karşı hastaların cevabı ve anti-TNF tedavisi alan hastalara canlı aşı uygulanması sonrası ikincil enfeksiyon geçişi ile ilgili veri yoktur. Canlı aşılarda kullanımı dissemine enfeksiyonlar da dahil olmak üzere klinik enfeksiyonlara yol açabilir. Tedavi sırasında hastalara canlı aşı yapılmaması önerilmektedir.

Canlı atenüe bakteri gibi terapötik enfeksiyöz ajanların diğer kullanımları (örn. kanser tedavisi için mesane içine BCG uygulama), dissemine enfeksiyonlar da dahil olmak üzere klinik enfeksiyonlara yol açabilir. Terapötik enfeksiyöz ajanların REMSİMA ile beraber kullanılmamaları önerilmektedir.

Pediyatrik hastaların tüm aşılarının mümkünse REMSİMA tedavisi başlanmadan önce geçerli aşılamaya kılavuzlarına uygun şekilde tamamlanması tavsiye edilmektedir.

Otoimmün süreçler

Anti-TNF tedavi sonucunda ortaya çıkan göreceli TNF α yetmezliği, otoimmün bir prosesin başlamasına neden olabilir. Eğer bir hastada REMSİMA tedavisini izleyerek lupus-benzeri sendromu andıran semptomlar gelişirse ve hastada çift-sarmallı DNA'ya karşı antikorlar pozitif ise, tedavi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler; Anti-nükleer antikorlar (ANA)/Çift sarmallı DNA (dsDNA) antikorları).

Nörolojik Bozukluklar

İnfliksımab ve TNF α 'yı inhibe eden diğer ajanlar, multipl skleroz dahil santral sinir sistemi demiyelizan hastalıklarının ve Guillain-Barré sendromu dahil periferik demiyelinizan hastalıkların klinik semptomlarının başlaması veya şiddetlenmesi ve/veya radyolojik olarak gösterilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Doktorlar, bu nörolojik bozuklukları olan hastalarda REMSİMA kullanmayı düşünürken ihtiyatlı olmalı ve söz konusu bozukluklar geliştiğinde, REMSİMA tedavisini bırakmayı düşünmelidir.

Maligniteler ve Lenfoproliferatif Bozukluklar

TNF-bloke edici ajanlarla yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında, TNF-bloke edici ajan alan hastalar arasında lenfomayı da içeren daha fazla malignite gözlemlenmiştir. İnfliksımab ile onaylanmış tüm endikasyonlar üzerinde yürütülen klinik araştırmalarda, infliksımab ile tedavi edilen hastalarda lenfoma oluşumu seyrek ama lenfoma insidansı genel popülasyonda beklenenden daha yüksektir. Uzun süreli, yüksek seviyede aktif enflamatuvar hastalığı olan romatoid artritli hastalarda, arka planda risk değerlendirmesini zorlaştıran artmış lenfoma ve lösemi riski vardır.

Orta - şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda infliksımab kullanımının değerlendirildiği klinik çalışmada, infliksımab 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 açısından olası risk dışlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Malignite öyküsü olan hastalarda, TNF-bloke edici ajanla tedavi düşünülürken ya da malignite gelişen hastalarda tedavinin devam ettirilmesi düşünülürken dikkatli davranılmalıdır.

Yoğun immünoşpresan veya uzun süreli PUVA tedavisi hikayesi olan psöriyazisli hastalarda da dikkat gösterilmelidir.

Pazarlama sonrası dönemde infliksımab dahil TNF-blokör ajanlarla tedavi edilen (tedavi başlangıcında yaş ≤ 18) çocuklar, adolesanlar ve genç erişkinlerde (22 yaşına kadar), bazıları ölümcül olan maligniteler bildirilmiştir. Bu 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 nadiren hepatosplenik T-hücreli lenfoma (HSTHL) vakaları bildirilmiştir. Bu nadir görülen T-hücreli lenfoma tipi çok agresif bir seyre sahip olup çoğunlukla ölümcüldür. İnfliksımab ile görülen tüm vakalar Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan hastalarda ortaya çıkmış ve büyük kısmı adolesan veya genç erişkin erkeklerde bildirilmiştir. Bu hastaların tümü infliksımabdan hemen önce veya infliksımab ile eş zamanlı olarak AZA veya 6-MP tedavisi

almıştır. AZA veya 6-MP ile infliksimab kombinasyonunun potansiyel riski dikkatle değerlendirilmelidir. REMSİMA ile tedavi edilen hastalarda hepatosplenik T-hücreli lenfoma gelişme riski dışlanamaz (bkz Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

İnfliksimab dahil TNF-blokör tedavisi uygulanan hastalarda melanoma ve Merkel hücreli karsinoma bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Tüm hastalara, özellikle de cilt kanseri için risk faktörlerine sahip hastalara periyodik cilt muayenesi önerilir.

Displazi veya kolon kanseri için artmış riske sahip (örneğin, uzun süredir ülseratif koliti veya primer sklerozan kolanjiti 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. İnfliksimab tedavisinin displazi veya kolon kanseri riskini etkileyip etkilemediği, elimizdeki verilerle bilinmemektedir. İnfliksimab ile tedavi edilen, yeni tanı konulmuş displazi hastalarındaki kanser riskinin arttığı 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.

Lösemi

Romatoid artrit ve diğer endikasyonlar için TNF-blokörü kullanan hastalarda pazarlama-sonrası akut ve kronik lösemi bildirilmiştir. Romatoid artrit hastalarında lösemi gelişme riski, TNF-blokörü kullanmasalar bile toplum genelindekinden (yaklaşık 2 kat) daha yüksektir.

Kalp Yetmezliği

REMSİMA hafif derecede kalp yetmezliğinde (NYHA-sınıf I/II) dikkatle kullanılmalıdır. Hastalar yakından takip edilmeli ve yeni kalp yetmezliği semptomları gelişmesi ya da semptomların kötüleşmesi durumunda REMSİMA kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Hematolojik reaksiyonlar

İnfliksimab 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 REMSİMA tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Diğer

İnfliksimabın fertilité ve genel reproduktif fonksiyon üzerine etkileri hakkındaki prelinik veriler yetersizdir.

İnfliksimab tedavisi görmüş hastalara cerrahi girişim uygulanmasının güvenliliği ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Cerrahi girişim planlanacağı zaman infliksimabın uzun yarılanma ömrü dikkate alınmalıdır. REMSİMA alan hastada cerrahi girişime ihtiyaç duyulduğunda, hasta enfeksiyonlar açısından yakından izlenmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Artroplasti uygulanan hastalarda infliksimab kullanılması ile ilgili bilgiler sınırlıdır.

Crohn hastalığı tedavisine yanıt alınamaması; cerrahi tedavi gerektiren, fikse fibrotik bir striktür varlığına işaret ediyor olabilir. Mevcut veriler infliksimabın striktürlere neden olmadığı veya mevcut striktürleri kötüleştirmediği izlenimini vermektedir.

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

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Romatoid artrit, psöriyatik artrit ve Crohn hastalarında infliksimabın metotreksat ve diğer immünomodülatörler ile birlikte kullanımının, infliksimaba karşı antikor gelişmesini azalttığı ve infliksimabın plazma konsantrasyonunu arttırdığına dair kanıtlar vardır. Fakat serum infliksimab ve infliksimab antikor analizi metodundaki bazı sınırlamalar nedeniyle sonuçlar kesin değildir. Kortikosteroidler infliksimabın farmakokinetiğine klinik olarak anlamlı derecede etki etmiyor gözükmemektedir. İnfliksimab ve diğer ilaçlar arasındaki olası etkileşimler hakkında bilgi yoktur.

REMSİMA ile aynı hastalıkların tedavisinde kullanılan diğer tedavi ajanlarıyla (anakinra veya abatacept) REMSİMA'nın kombine edilmesi önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Canlı aşuların, REMSİMA tedavisiyle aynı zamanda uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri-"Aşılamalar").

Terapötik enfeksiyöz ajanların, REMSİMA tedavisi ile aynı zamanda uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri-"Aşılamalar").

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

REMSİMA'nın eşzamanlı kullanımı, oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime neden olmaktadır. Bu nedenle, tedavi süresince (ve tedavinin ardından 6 aya kadar) alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Çok sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, infliksimabın gebelik üzerinde ya da yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde yan etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır. Ancak çok gerekliyse verilmelidir.

İnfliksimab plasentadan geçer ve gebelik döneminde infliksimab ile tedavi edilen kadınlardan doğan bebeklerin serumunda antikor 6 aya kadar tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak, bu bebekler artmış enfeksiyon riskine maruz kalabilirler. Rahimdeyken infliksimaba maruz kalan bebeklere canlı aşuların uygulanması, gebelik döneminde anneye uygulanan son infliksimab enjeksiyonundan sonra 6 ay süreyle önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

İnfliksimate maruz kalan, ileriye dönük izlenmiş ve sonuçları bilinen gebeliklerin makul sayısı (yaklaşık 450), ki bunlara ilk trimesterde maruz kalan sınırlı bir sayı dahildir (yaklaşık 250), gebelik sonucu üzerinde beklenmeyen etkileri göstermemektedir. TNF α 'yı inhibe etmesi nedeniyle, gebelik döneminde uygulanan infliksimate 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 Klinik öncesi güvenlilik verileri)

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

Laktasyon dönemi

İnfliksimateın anne sütüne geçip geçmediği ya da bebek emdikten sonra sistemik olarak emilip emilmediği bilinmemektedir. İnsan immünooglobulinlerinin süte geçmesi nedeniyle, REMSİMA tedavisinden sonra en az altı ay süre ile emzirmeye ara verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

REMSİMA'nın araç ve makine kullanım yeteneği üzerine minör etkisi bulunmaktadır. REMSİMA alımını takiben sersemlik görülebilir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Böyle durumlarda araç ve makina kullanılmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik araştırmalarda en yaygın rapor edilen istenmeyen ilaç reaksiyonu, kontrol hastalarındaki %16.5'e kıyasla infliksimate ile tedavi edilen hastaların %25.3'ünde görülen üst solunum yolu enfeksiyonu olmuştur. İnfliksimate için rapor edilen TNF-blokörleri kullanımıyla ilişkili en ciddi istenmeyen etkiler hepatit B virüsü reaktivasyonu, kronik kalp yetmezliği, ciddi enfeksiyonlar (sepsis, fırsatçı enfeksiyonlar ve tüberküloz dahil), serum hastalığı (gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları), hematolojik reaksiyonlar, sistemik lupus eritematozus/lupus benzeri sendrom, demiyelinizan bozukluklar, hepatobiliyer olaylar, lenfoma, Hepatosplenik T-hücreli lenfoma, intestinal veya perianal apse (Crohn hastalığında) ve ciddi infüzyon reaksiyonlarını içermiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Tablo 1'de klinik çalışmalarda ayrıca pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen ve bazıları ölümlü sonuçlanmış olan advers reaksiyonlar listelenmektedir. Sistem organ sınıfları altında advers ilaç reaksiyonları, frekans 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**

Enfeksiyonlar	
Çok yaygın:	Viral enfeksiyon (örn. influenza, herpes virüs enfeksiyonu)
Yaygın:	Bakteriyel enfeksiyonlar (örn. sepsis, selülit, apse)
Yaygın olmayan:	Tüberküloz, fungal enfeksiyon (örn. kandidiyazis)
Seyrek:	Menenjit, fırsatçı enfeksiyonlar (örn. invazif fungal enfeksiyonlar [pnömositosis, histoplazmosis, aspergillosis, koksidioidomikosis, kriptokokkosis, blastomikosis], bakteriyel enfeksiyonlar [atipik mikobakteriyel, listeriositosis, salmonellosis] ve viral enfeksiyonlar [sitomegalovirüs]), parazitik enfeksiyonlar, hepatit B reaktivasyonu
İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar	
Seyrek:	Lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, Hodgkin hastalığı, lösemi, melanoma
Bilinmeyen:	Hepatosplenik T hücreli lenfoma (esasen Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olan adolesanlarda ve genç yetişkinlerde), Merkel hücreli karsinom
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	
Yaygın:	Nötropeni, lökopeni, anemi, lenfadenopati
Yaygın olmayan:	Trombositopeni, lenfopeni, lenfositoz
Seyrek:	Agranülositoz, trombotik trombositopenik purpura, pansitopeni, hemolitik anemi, idiyopatik trombositopenik purpura
Bağışıklık sistem hastalıkları	
Yaygın:	Alerjik respiratuvar semptom
Yaygın olmayan:	Anafilaktik reaksiyonlar, lupus-benzeri sendrom, serum hastalığı veya serum hastalığı benzeri reaksiyon
Bilinmeyen:	Anafilaktik şok, vaskülit, sarkoid-benzeri reaksiyon
Psikiyatrik hastalıklar	
Yaygın:	Depresyon, uykusuzluk
Yaygın olmayan:	Amnezi, ajitasyon, konfüzyon, somnolans, sinirlilik
Seyrek:	Apati
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
Bilinmeyen:	İnfüzyon sırasında veya infüzyonu izleyen iki saat içerisinde ortaya çıkan, geçici görme kaybı
Kardiyak hastalıklar	
Yaygın:	Taşikardi, palpitasyon
Yaygın olmayan:	Kalp yetmezliğinin yeni başlaması veya şiddetlenmesi, aritmi, senkop, bradikardi
Seyrek:	Siyanoz, perikardiyal efüzyon
Bilinmeyen:	İnfüzyon sırasında veya infüzyonu izleyen iki saat içerisinde gelişen miyokard iskemisi/miyokard infarktüsü
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, nazal hemoraji
Yaygın olmayan:	Pulmoner ödem, bronkospazm, plörezi, plöral efüzyon
Seyrek:	İnterstitiyel akciğer hastalığı (hızla ilerleyen hastalık, akciğer fibrosisi ve pnömonit dahil)
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın:	Karın ağrısı, bulantı
Yaygın:	Gastrointestinal kanama, diyare, dispepsi, gastroözofajial reflü, kabızlık
Yaygın olmayan:	Bağırsak delinmesi, bağırsak stenozu, divertikülit, pankreatit, keilit (dudak enflamasyonu)
Hepato-bilier hastalıkları	
Yaygın:	Anormal hepatik fonksiyon, transaminaz yükselmesi
Yaygın olmayan:	Hepatit, hepatosellüler hasar, kolesistit
Seyrek:	Otoimmün hepatit, sarılık
Bilinmeyen:	Karaciğer yetmezliği
Deri ve deri altı doku bozuklukları	
Yaygın:	Püstüler psöriyazis (esasen avuç içi ve ayak tabanları) dahil yeni başlayan veya kötüleşen psöriyazis, ürtiker, kaşıntı, döküntü, hiperhidroz, deri kuruluğu, fungal dermatit, egzema, alopesi
Yaygın olmayan:	Büllöz erüpsiyon, onikomikosis, sebore, rozase, deri papillomu, hiperkeratoz, anormal deri pigmentasyonu

Seyrek:	Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson Sendromu, eritem multiforme, fironkuloz
Bilinmiyor:	Dermatomiyozit semptomlarının kötüleşmesi
Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın:	Artralji, miyalji, sırt ağrısı
Böbrek ve idrar 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, bitkinlik, ateş, enjeksiyon yerinde reaksiyon, titreme, ödem
Yaygın olmayan:	İyileşme bozukluğu
Seyrek:	Granülomatöz lezyon
Laboratuvar bulguları	
Yaygın olmayan:	Otoantikör pozitifliği
Seyrek:	Anormal kompleman faktörü

İnfüzyona bağlı etkiler:

Klinik çalışmalarda infüzyona bağlı etkiler; infüzyon sırasında veya infüzyondan sonraki 1saat içinde meydana gelen herhangi bir istenmeyen etki olarak tanımlanmıştır.

Faz 3 klinik çalışmalarda, plasebo verilen hastalarda %5 olmak üzere; infliksimab verilen tüm hastaların %18'inde infüzyona bağlı reaksiyon meydana gelmiştir. Genel olarak, eşzamanlı 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, tıbbi tedavi ile ya da tedavisiz, iyileşmişlerdir. 6. haftaya kadar süren indüksiyon 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 çalışmada (ASPIRE), ilk 3 infüzyon için infüzyonlar 2 saat boyunca uygulanmıştır. Ciddi infüzyon reaksiyonları yaşamayan hastalarda sonraki infüzyonların süresi en az 40 dakikaya düşürülmüştür. 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 %17'sinde, AZA ile kombinasyon halinde infliksimab alan hastaların %5'inde ve AZA monoterapisi alan hastaların %6'sında infüzyonla ilgili reaksiyonlar ortaya çıkmıştır.

İnfliksımab monoterapisi uygulanan bir hastada bir ciddi infüzyon reaksiyonu (<%1) ortaya çıkmıştır.

Pazarlama sonrası deneyimlerde, infliksımab uygulanması ile ilişkili olarak; laringeal/faringeal ödem ve ciddi bronkospazm gibi anafilaktik benzeri reaksiyonlar ve nöbet vakaları bildirilmiştir. Çok seyrek olarak; infliksımab infüzyonu sırasında veya infüzyonu izleyen iki saat içerisinde gelişen geçici görme kaybı ve miyokard iskemisi/infarktüsü bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

İnfliksımab yeniden uygulamasından sonra infüzyon reaksiyonları:

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

Gecikmiş aşırı duyarlılık:

Reaksiyonlar nadirdir ve ilaçsız geçen 1 yıldan kısa aralardan sonra oluşmuştur. Psöriyazis çalışmalarında, tedavinin erken döneminde gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları görülmüştür ve ateş ve/veya döküntü ile birlikte miyalji ve/veya artralji, bazı hastalarda gözlenen kaşıntı, yüzde, elde ve dilde ödem, disfaji, ürtiker, boğaz ağrısı ve baş ağrısı gözlenmiştir.

İmmünojenite:

İnfliksımaba karşı antikor geliştiren hastalarda, antikor-negatif olan hastalara göre infüzyona bağlı reaksiyonların gelişme olasılığı daha fazlaydı (yaklaşık 2-3 kat). Birlikte immünoşüpresan ilaçların kullanımı ile infüzyona bağlı reaksiyon sıklığı azalmıştır.

1-20 mg/kg aralığında değişen tek ve çoklu infliksımab dozları kullanılan klinik çalışmalarda, infliksımaba karşı antikorlar, herhangi bir immünoşüpresan tedavi alan hastaların %14'ünde, immünoşüpresan tedavi almayan hastaların %24'ünde tespit edilmiştir. Metotreksat ile beraber tavsiye edilen tekrarlanan tedavi dozu uygulamalarını alan romatoid artrit hastalarının %8'i infliksımaba karşı antikor geliştirmiştir. Metotreksat ile beraber veya metotreksat olmadan 5 mg/kg infliksımab alan psöriyatik artrit hastalarının genel olarak %15'inde antikorlar ortaya çıkmıştır (başlangıçta metotreksat alan hastaların %4'ünde ve metotreksat almayan hastaların %26'sında). İdame tedavisi alan Crohn hastalarında, immünoşüpresan alan hastaların genel olarak %3.3'ünde ve immünoşüpresan almayan hastaların %13.3'ünde infliksımaba karşı antikorlar ortaya çıkmıştır. Epizodik olarak tedavi edilen hastalar için antikor insidansı 2-3 kat daha yüksek olmuştur. Metodolojik kısıtlamalar sebebiyle negatif bir test, infliksımaba karşı antikorların varlığını dışlamamıştır. Yüksek miktarda infliksımab antikoru geliştiren bazı hastalarda etkinlikte azalmayı gösteren kanıtlar görülmüştür. Beraber kullanılan immünoşüpresanların yokluğunda idame tedavi olarak infliksımabla tedavi edilen psöriyazis hastalarının yaklaşık %28'i infliksımaba karşı antikor geliştirmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri – “İnfüzyon reaksiyonları ve hipersensitivite”).

Enfeksiyonlar:

İnfliksımab alan hastalarda, tüberküloz, sepsis ve pnömoni dahil olmak üzere bakteriyel enfeksiyonlar, invazif fungal enfeksiyonlar, protozoal enfeksiyonlar ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar gözlenmiştir. Bu enfeksiyonlardan bazıları fataldır. İnfliksımab tedavisi alan hastalarda görülen fırsatçı enfeksiyonlar; pnömositoz, histoplazmozis, sitomegalovirus enfeksiyonu, atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar, listeriositoz ve aspergillozu içermekle birlikte bunlarla sınırlı değildir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

Romatoid artrit klinik çalışmalarında, pnömoni dahil olmak üzere ağır enfeksiyonların insidansı, özellikle 6 mg/kg ve üzeri dozlarda, infliksımab ve metotreksat alan hastalarda yalnızca metotreksat alan hastalarla kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pazarlama sonrası bildirilen spontan raporlarda en sık bildirilen ciddi advers etki enfeksiyon gelişmesidir. Bu vakalardan bazıları ölümlü sonuçlanmıştır. Bildirilen ölümlerin yaklaşık %50'si enfeksiyona bağlıdır. Bazıları fatal olmak üzere, miliyer tüberküloz ve ekstrapulmoner lokasyonlu tüberküloz dahil, tüberküloz vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar:

İnfliksımab ile tedavi edilen hastalardaki klinik çalışmalarda yeni ya da tekrarlayan hasta malignite vakaları bildirilmiştir. İnfliksımab ile tedavi edilen hastalarda lenfoma insidansı, genel popülasyona göre beklenenden daha yüksektir. Genel popülasyonda lenfoma ile ilişkili olmayan malignite vakalarının gözlemlenen sıklığı beklenene göre benzerdir; ancak kontrol grubundaki hastalarda daha düşüktür. İnfliksımab ile yapılan ve 5.494 hasta yılına karşılık gelen 5.780 hastanın tedavi edildiği klinik çalışmalarda, 5 lenfoma ve 26 non-lenfoid maligniteler tespit edilirken plasebo alan 941 hasta yılına karşılık gelen 1.600 hastada 1 non-lenfoid malignite tespit edilmiş, ancak hiç lenfoma tespit edilmemiştir.

İnfliksımab ile yapılan klinik çalışmalarda, 6.234 hasta yılına karşılık gelen (3.210 hasta) ve 5 yıla kadar olan uzun süreli güvenlilik takibi esnasında, 5 vakada lenfoma ve 38 vakada non-lenfoid maligniteler bildirilmiştir.

Lenfoma dahil malignite vakaları pazarlama sonrasında da bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Orta - şiddetli KOAH olan, önceden veya halen sigara kullanan hastalarda yapılan klinik çalışmada, 157 yetişkin hasta romatoid artrit ve Crohn hastalığı'nda kullanılan dozlara benzer dozlarda infliksımab ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların 9'unda 1'i lenfoma olmak üzere maligniteler gelişmiştir. Medyan takip süresi 0.8 yıldır (insidans %5.7 [%95 GA %2.65-%10.6]). 77 kontrol hastası içerisinde 1 malignite bildirilmiştir (medyan takip süresi 0.8 yıl; insidans %1.3 [%95 GA %0.03-%7.0]). Malignitelerin çoğunluğu akciğerde veya baş ve boyunda gelişmiştir.

Buna ek olarak, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit için infliksımab ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrasında hepatosplenik T hücreli lenfoma vakaları seyrek olarak bildirilmiştir. Bu vakaların çoğunluğu adolesan veya genç erişkin erkeklerdir (bkz. Bölüm 4.4 Özel

kullanım uyarıları ve önlemleri). TNF blokör tedavisinin malignite gelişimindeki rolü bilinmemektedir.

Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY):

İnfliksımabın KKY incelenmesini konu alan bir Faz II çalışmasında, infliksımab kullanan hastalarda, özellikle 10 mg/kg gibi (örneğin maksimum dozun iki katı) yüksek dozda kullananlarda, kalp yetmezliğinin ilerlemesine bağlı daha yüksek mortalite insidansı gözlenmiştir. 38. haftada plasebo verilen 49 hastadan 1'ine karşılık, infliksımab verilen 101 hastadan 9'u (2'si 5 mg/kg kullanan ve 7'si 10 mg/kg kullanan) ölmüştür.

Altta yatan tanımlanabilir faktörler olsun veya olmasın, infliksımab alan hastalarda kalp yetmezliğinin kötüleştiğine dair pazarlama sonrası raporları mevcuttur. Önceden kardiyovasküler hastalığı olduğu bilinmeyen hastalardaki kalp yetmezliği dahil olmak üzere yeni başlayan kalp yetmezliğine dair seyrek pazarlama sonrası bildirimler bulunmaktadır. Bu hastaların bir kısmı 50 yaşın altındadır.

Hepatobilyer Olaylar:

Klinik çalışmalarda infliksımab alan hastalarda ağır karaciğer hasarı progresyonu olmaksızın ALT ve AST düzeylerinde hafif veya şiddetli yükselmeler gözlenmiştir.

TABLO 2: Klinik çalışmalarda artmış ALT aktivitesi olan hastaların oranı

Endikasyon	Hasta sayısı ³		Medyan takip (hafta) ⁴		≥3 x NÜS		≥5 x NÜS	
	plasebo	infliksımab	plasebo	infliksımab	plasebo	infliksımab	plasebo	infliksımab
Romatoid artrit ¹	375	1,087	58.1	58.3	%3.2	%3.9	%0.8	%0.9
Crohn hastalığı ²	324	1,034	53.7	54.0	%2.2	%4.9	%0.0	%1.5
Pediyatrik Crohn hastalığı	Mevcut değil	139	Mevcut değil	53.0	Mevcut değil	%4.4	Mevcut değil	%1.5
Ülseratif kolit	242	482	30.1	30.8	%1.2	%2.5	%0.4	%0.6
Pediyatrik ülseratif kolit	Mevcut değil	60	Mevcut değil	49.4	Mevcut değil	%6.7	Mevcut değil	%1.7
Ankilozan spondilit	76	275	24.1	101.9	%0.0	%9.5	%0.0	%3.6
Psöriyatik artrit	98	191	18.1	39.1	%0.0	%6.8	%0.0	%2.1
Plak psöriyasis	281	1,175	16.1	50.1	%0.4	%7.7	%0.0	%3.4

1. İnfliksımab hastaları infliksımab ve metotreksatın her ikisini de alırken plasebo hastaları metotreksat almıştır.

2. Crohn hastalığındaki 2 faz III çalışmasındaki (ACCENT I ve ACCENT II) plasebo hastaları, çalışma başlangıcında ilk doz olarak 5 mg/kg infliksımab, idame fazında plasebo almışlardır. ALT analizinde plasebo idame grubuna randomize olan ve sonrasında infliksımaba geçiş yapan hastalar infliksımab grubuna dahil edilmiştir. Crohn hastalığında faz IIIb çalışmasında (SONIC), plasebo hastaları, plasebo infliksımab infüzyonlarına ek aktif kontrol olarak 2,5 mg/kg/gün AZA almışlardır.

3. ALT için değerlendirilen hastaların sayısı

4. Tedavi edilen hastalara dayanılarak medyan takip

NÜS: Normalin Üst Sınırı

Hem monoterapi hem de diğer immunosupresan ajanlarla kombine olarak infliksımab verilen hastalarda aminotransferaz düzeylerinde yükselme (AST'ye göre ALT daha sık)

kontrollere göre daha yüksek oranda görülmüştür. Aminotransferaz anormalliklerinin çoğu geçicidir ama yine de az sayıda hastada uzun süreli yükselmeler görülmüştür. Genel olarak, ALT ve AST düzeylerinde yükselme görülen hastalar asemptomatiktir ve anormallikler, infliksimab tedavisine devam edilse de, tedaviye ara verilse de veya birlikte uygulanan tedavi değiştirilse de azalmış veya düzelmiştir.

Antinükleer antikorlar (ANA)/Anti-çift-sarmallı DNA (dsDNA) antikorları:

Klinik çalışmalarda, infliksimab alan hastaların başlangıçta ANA negatif olanlarının yaklaşık %50'sinde, plasebo-uygulanan hastaların ise yaklaşık %20'sinde pozitif ANA gelişmiştir. Plasebo alan hastaların %0 oranına karşı infliksimab alan hastalarda anti-dsDNA antikorları, %17 oranında sonradan saptanmıştır. Son değerlendirmede, infliksimab ile tedavi edilen hastaların %57'si anti-dsDNA pozitif kalmışlardır. Nadir olarak lupus ve lupus benzeri sendromlar bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Jüvenil Romatoid Artrit hastaları (JRA):

İnfliksimab, metotreksat kullanımına rağmen aktif JRA'ı olan yaş aralığı: 4-17 yaş 120 hasta üzerindeki bir araştırmada incelenmiştir. Hastalara metotreksat ile kombinasyon halinde, 3 dozluk indüksiyon rejiminde (sırasıyla 0, 2, ve 6. ya da 14, 16 ve 20. haftalar) ve bunu izleyerek her 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. Ciddi infüzyon reaksiyonu görülen hasta sayısı 3mg/kg ile 6 mg/kg grubunda sırasıyla 4 hasta (ikisi ciddi olmak üzere 3 hastada olası bir anafilaktik reaksiyon dahil) ve 2 hasta (biri olası anafilaktik reaksiyon) olarak bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 hasta oranı uygulama dozu ve süresine göre ise şöyle bildirilmiştir; 3 mg/kg (52 hafta süreyle) %68, 6 mg/kg (38 hafta süreyle) %65 ve plasebo (14 hafta süreyle) %47 (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Crohn hastalığı olan pediyatrik hastalar:

REACH çalışmasında pediyatrik Crohn hastalığı olan deneklerde, erişkin Crohn hastalığı olan deneklerdekinden daha sık olmak üzere, aşağıdaki advers etkiler bildirilmiştir (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler): anemi (%10.7), dışkıda kan (%9.7), lökopeni (%8.7), deride kızarıklık (%8.7), viral enfeksiyon (%7.8), nötropeni (%6.8), kemik kırılması (%6.8), bakteri enfeksiyonu (%5.8) ve solunum yollarında alerjik reaksiyon (%5.8).

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar:

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

İmmünojenite:

3 pediyatrik (%2,9) hastada, infliksimaba karşı gelişen antikorlar saptanmıştır.

Enfeksiyonlar:

REACH çalışması sırasında, infliksimab koluna randomize olan 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 apsedir. 1'i ciddi 3 pnömoni ve her ikisi de ciddi olmayan 2 herpes zoster vakası bildirilmiştir.

Ülseratif koliti olan pediyatrik hastalar:

Pediyatrik (C0168T72) ve erişkin ülseratif kolit (ACT 1 ve ACT 2) çalışmalarında istenmeyen ve ciddi istenmeyen olaylar görülen hastaların toplam oranları birbiriyle uyumludur. C0168T72 çalışmasında en sık görülen advers etkiler üst solunum yolu enfeksiyonu, farenjit, karın ağrısı, ateş ve baş ağrısıdır. En yaygın istenmeyen olay pediyatrik çalışmada, ülseratif kolitin kötüleşmesi (insidansı 12 haftada bir uygulama kolunda 8 haftada bir koluna kıyasla daha yüksek), yetişkin ülseratif kolit çalışmalarında ise baş ağrısıdır.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar:

Tedavi edilen hastaların toplam %13.3'ünde en az bir infüzyonla ilişkili infüzyon reaksiyonu bildirilmiştir; 8 veya 12 haftada bir idame tedavisi alan grupta bu oran sırasıyla %18.2 ve %13 idi. Ciddi infüzyon reaksiyonları bildirilmemiştir. Tüm infüzyon reaksiyonları hafif veya orta şiddette olmuştur.

İmmünojenite:

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

Enfeksiyonlar:

Enfeksiyonlar C0168T72 çalışmasında hastaların %51.7'sinde bildirilmiştir, bu oran pediyatrik Crohn hastalığı çalışmasındakiyle benzer (REACH), ancak yetişkin ülseratif kolit çalışmalarındakinden (ACT 1 ve ACT 2) daha yüksektir. Hastaların %36.7'si oral veya parenteral antimikrobiyal tedaviye ihtiyaç duymuştur. Pediyatrik Crohn çalışmasının (REACH) aksine, pediyatrik ülseratif kolit (C0168T72) çalışmasında infüzyon aralığı (8-12 hafta) ile enfeksiyon gelişme oranı arasında bir ilişki gözlenmemiştir. Aynı çalışmada ciddi enfeksiyonlar 8 ve 12 haftada bir idame tedavisi alan grupta sırasıyla %59 ve %60.9 olarak bildirilmiştir. En sık bildirilen solunum sistemi enfeksiyonları üst solunum yolu enfeksiyonu (%12) ve farenjit (%8) olmuştur. Ciddi enfeksiyonlar tedavi edilen tüm hastaların %12'sinde bildirilmiştir.

Bu çalışmada 12 – 17 yaş grubunda yer alan hasta sayısı 6-11 yaş grubuna göre %25 daha fazladır. Her bir alt grupta yer alan hastaların sayısı 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 yüksektir ancak ciddi enfeksiyonların oranları iki yaş grubunda benzerdir. Advers olaylar ve infüzyon reaksiyonlarının toplam oranları iki yaş grubunda benzerdir.

Pazarlama sonrası deneyim:

Hepatosplenik T-hücreli lenfomalar, geçici karaciğer enzim anormallikleri, lupus-benzeri sendromlar ve pozitif otoantikolar pazarlama sonrası dönemde pediatrik popülasyonda bildirilmiş olan ciddi advers olaylardır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı hastalar (≥ 65 yaş)

Romatoid artrit klinik çalışmalarında, 65 yaş altındaki hastalara (%4.6) kıyasla, infliksimab artı metotreksat ile tedavi edilen 65 yaş ve üzeri hastalarda ciddi enfeksiyon insidansı daha yüksektir (%11.3). Tek başına metotreksat ile tedavi edilen hastalarda, ciddi enfeksiyon insidansı 65 yaş altı hastalarda %2.7'ye kıyasla, 65 yaş ve üzeri hastalarda %5.2'dir.

Şüpheli 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. Direkt toksik etkiler görülmeksizin, tek doz halinde 20 mg/kg'a kadar ilaç uygulanmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

REMSİMA bir biyobenzer üründür.

İnfliksimab, tümör nekroz faktör alfa'nın (TNF α) hem çözünebilir, hem de transmembranöz formlarına yüksek afinite ile bağlanan, ama lenfotoksin α 'ya (TNF β) bağlanmayan kimerik bir insan-mürin monoklonal antikordur. Çok sayıda *in-vitro* incelemede infliksimabın TNF α 'nın fonksiyonel aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. İnfliksimab, yapısal insan TNF α ekspresyonu sonucunda poliartrit gelişen transgenik farelerde hastalığı engeller; hastalığın ortaya çıkmasından sonra uygulandığında, erozyonlu eklemlerin iyileşmesini sağlar. *In vivo* olarak infliksimab, 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 çekim ve doku degradasyonu olaylarında aracılık eden moleküllerin ekspresyonunu da azaltmıştır. İnfliksimab tedavisinden sonra, hastalardaki serum interlökin 6 (IL-6) ve C reaktif protein (CRP) düzeylerinde bazal döneme göre düşüş ve hemoglobin düzeyleri düşük olan romatoid artrit hastalarının hemoglobin düzeylerinde bazal döneme 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, infliksimab ile kısa süreli tedavi, sinoviyum ve psöriyatik derideki T-hücre sayısı ve kan damarlarını 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 enflamatuvar 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, tedavi görmeyen hastalarınkine kıyasla, uyarılara karşı verdiği proliferatif yanıtı azalmamış, uyarılmış periferik kan mononükleer hücrelerinin sitokin üretimlerinde, infliksimab tedavisinden sonra önemli değişiklik 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, enflamatuvar hücrelerin ince barsakların tutulan bölgelerine infiltrasyonunu ve bu bölgelerdeki enflamasyon belirteçlerinin varlığını azalttığını göstermiştir. Bağırsak mukozasının endoskopi ile incelendiği çalışmalar infliksimabla tedavi edilen hastalarda mukozal iyileşme olduğunu göstermiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Erişkin romatoid artrit

İnfliksimabın etkililiği, iki çok-merkezli, randomize, çift-kör, pivotal klinik çalışmada (ATTRACT ve ASPIRE) değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da, stabil dozlarda folik asidin, oral kortikosteroidlerin (≤ 10 mg/gün) ve/veya non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAEİ'lar) eşzamanlı kullanımına izin verilmiştir.

Birincil sonlanım noktaları, Amerikan Romatoloji Koleji kriterleriyle (ATTRACT için ACR20, ASPIRE için dönüm noktası ACR-N) değerlendirildiği şekilde belirti ve semptomlarda azalma, yapısal eklem hasarının önlenmesi ve fiziksel fonksiyonda iyileşme olmuştur. Belirti ve semptomlarda azalma, hem hassas, hem de şiş eklemlerin sayısında ve aşağıdaki 5 kriterden 3'ünde en az %20 iyileşme (ACR20) olarak tanımlanmıştır: (1) değerlendiricinin global değerlendirmesi, (2) hastanın global değerlendirmesi, (3) fonksiyonel/özürlülük ölçütü, (4) görsel analog ağrı skalası ve (5) eritrosit sedimentasyon hızı ya da C-reaktif protein. ACR-N'de ACR20 ile aynı kriterler kullanılmaktadır; bunlar, şiş eklem sayısındaki, hassas eklem sayısındaki en düşük yüzde iyileşme ve ACR yanıtının kalan

5 bileşeninin medyan değeri alınarak hesaplanmaktadır. Hem ellerde, hem de ayaklarda yapısal eklem hasarı (erozyonlar ve eklem boşluğu daralması), toplam van der Heijde-modifiye Sharp skorunda (0-440) başlangıca kıyasla değişiklik ile ölçülmüştür. Hastaların fiziksel fonksiyonunda başlangıç skorlarına kıyasla zamana karşı meydana gelen ortalama değişikliği ölçmek için, Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ; skala 0-3) kullanılmıştır.

ATTRACT çalışması; metotreksat ile tedaviye karşın aktif romatoid artriti olan 428 hastada yapılan plasebo-kontrollü bir çalışmada, hafta 30, 54 ve 102'deki yanıtları değerlendirmiştir. Hastaların yaklaşık %50'sinin fonksiyonel Sınıf III'e dahil olduğu saptanmıştır. Hastalar hafta 0, 2 ve 6'da ve bunun ardından 4 ya da 8 haftada bir olmak üzere plasebo, 3 mg/kg ya da 10 mg/kg infliksimab almıştır. Tüm hastalar, çalışmaya kaydedilmeden önce 6 aydır stabil metotreksat dozları almaktaydı (medyan 15 mg/hafta) ve çalışma boyunca stabil dozlarda kalmaları öngörülmüştür.

Hafta 54'te elde edilen bulgular (ACR20, toplam van der Heijde-modifiye Sharp skoru ve HAQ), Tablo 3'te gösterilmiştir. Hafta 30 ve 54'de tüm infliksimab gruplarında tek başına metotreksata kıyasla daha yüksek derecelerde klinik yanıt (ACR50 ve ACR70) gözlenmiştir.

Hafta 54'de tüm infliksimab gruplarında yapısal eklem hasarı (erozyonlar ve eklem boşluğu daralması) progresyon hızında azalma gözlenmiştir (Tablo 3).

Hafta 54'de gözlenen etkiler, hafta 102'ye kadar korunmuştur. Bazı hastaların tedaviden ayrılması nedeniyle, infliksimab ile tek başına metotreksat grubu arasındaki etki farkının büyüklüğü tanımlanamamaktadır.

Tablo 3: 54. haftada ACR20, Yapısal Eklem Hasarı ve Fiziksel Fonksiyon üzerindeki etkiler – ATTRACT

	Kontrol ^a	İnfliksımab ^b				Tüm infliksımab ^b
		3 mg/kg 8 haftada bir	3 mg/kg 4 haftada bir	10 mg/kg 8 haftada bir	10 mg/kg 4 haftada bir	
ACR20 yanıtı saptanan hastalar/Değerlendirilen hastalar (%)	15/88 (%17)	36/86 (%42)	41/86 (%48)	51/87 (%59)	48/81 (%59)	176/340 (%52)
Toplam skor ^d (van der Heijde-modifiye Sharp skoru)						
Başlangıca kıyasla değişiklik (Ortalama ± SD ^e)	7.0 ± 10.3	1.3 ± 6.0	1.6 ± 8.5	0.2 ± 3.6	-0.7 ± 3.8	0.6 ± 5.9
Medyan (Kartiller arası aralık)	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)
Kötüleşme olmayan hastalar/Değerlendirilen hastalar (%) ^c	13/64 (%20)	34/71 (%48)	35/71 (%49)	37/77 (%48)	44/66 (%67)	150/285 (%53)
Başlangıca kıyasla zamana karşı HAQ değişikliği ^e (değerlendirilen hastalar)	87	86	85	87	81	339
Ortalama ± SD ^e	0.2 ± 0.3	0.4 ± 0.3	0.5 ± 0.4	0.5 ± 0.5	0.4 ± 0.4	0.4 ± 0.4

a kontrol = Tüm hastalarda, çalışmaya kaydedilmeden önce 6 ay boyunca stabil metotreksat dozlarıyla tedaviye karşı aktif RA bulunmaktaydı ve çalışma boyunca stabil dozlarda kalmaları öngörülmüştür. Stabil dozlarda oral kortikosteroidlerin (≤10 mg/gün) ve/veya NSAİ'ların eşzamanlı kullanımına izin verilmiş ve folat takviyesi verilmiştir.

b tüm infliksımab dozları metotreksat ve folat ile kombinasyon halinde verilmiş, bazıları kortikosteroidler ve/veya NSAİ'lar kullanmıştır

c her bir infliksımab tedavi grubu için kontrole karşı p<0.001

d daha büyük değerler, daha fazla eklem hasarını göstermektedir.

e HAQ = Sağlık Değerlendirme Anketi; daha büyük değerler daha az özürüllüğü göstermektedir.

ASPIRE çalışması, erken dönem (hastalık süresi ≤ 3 yıl, medyan 0.6 yıl) aktif romatoid artritli olan (medyan şiş ve hassas eklem sayısı sırasıyla 19 ve 31), daha önce metotreksat kullanmamış 1004 hastada hafta 54'deki yanıtları değerlendirmiştir. Tüm hastalar metotreksat (hafta 8'de 20 mg/hafta'ya optimize edilmiş olmak üzere) ve hafta 0, 2 ve 6'da ve bunun ardından 8 haftada bir olmak üzere plasebo, 3 mg/kg ya da 6 mg/kg infliksımab almıştır. Hafta 54'te elde edilen bulgular Tablo 4'te gösterilmiştir.

54 haftalık tedaviden sonra, ACR20, 50 ve 70 yanıtlarına ulaşan hastaların oranı ile yapılan ölçümlere göre, her iki infliksımab dozu + metotreksat, belirti ve semptomlarda tek başına metotreksata kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyük bir iyileşme sağlamıştır.

ASPIRE çalışmasında, hastaların %90'dan fazlasının en az iki değerlendirilebilir röntgen filmi mevcuttu. Hafta 30 ve 54'de, yapısal hasarın progresyon hızında, infliksımab dozu + metotreksat gruplarında tek başına metotreksata kıyasla azalma gözlenmiştir.

Tablo 4: 54. haftada ACRn, Yapısal Eklem Hasarı ve Fiziksel Fonksiyon üzerindeki etkiler – ASPIRE

	Plasebo + MTX	İnfliksımab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Birleşik olarak
Randomize edilen gönüllüler	282	359	363	722
Yüzde ACR iyileşmesi				
Ortalama ± SD ^a	24.8 ± 59.7	37.3 ± 52.8	42.0 ± 47.3	39.6 ± 50.1

Toplam van der Heijde-modifiye Sharp skorunda başlangıca kıyasla değişiklik ^b				
Ortalama ± SD ^a	3.70 ± 9.61	0.42 ± 5.82	0.51 ± 5.55	0.46 ± 5.68
Medyan	0.43	0.00	0.00	0.00
HAQ'da hafta 30'dan hafta 54'e kadar başlangıca kıyasla iyileşme (zamana göre ortalaması alınmış) ^c				
Ortalama ± SD ^d	0.68 ± 0.63	0.80 ± 0.65	0.88 ± 0.65	0.84 ± 0.65

- a her bir infliksimab tedavi grubu için kontrole karşı p<0.001
b daha büyük değerler, daha fazla eklem hasarını göstermektedir.
c HAQ = Sağlık Değerlendirme Anketi; daha büyük değerler daha az özürüllüğü göstermektedir.
d plasebo + MTX'e karşı, 3 mg/kg ve 6 mg/kg tedavi grupları için sırasıyla p = 0.030 ve <0.001

Romatoid artritte doz titrasyonunu destekleyen veriler, ATTRACT, ASPIRE ve START çalışmalarından elde edilmiştir. START, randomize, çok-merkezli, çift-kör, 3 kollu, paralel-gruplu bir güvenlilik çalışmasıdır. Çalışma kollarından birinde (grup 2, n=329), yeterli yanıt göstermeyen hastalarda 3'ten 9 mg/kg'a kadar 1.5 mg/kg'lık artımlarla doz titrasyonuna izin verilmiştir. Bu hastaların büyük kısmında (%67) hiç doz titrasyonu gerekmemiştir. Doz titrasyonu gereken hastaların %80'inde klinik yanıt ulaşılmış ve bunların büyük kısmında (%64) yalnızca 1.5 mg/kg'lık bir ayarlama gerekmiştir.

Erişkin Crohn hastalığı

Orta ila şiddetli aktif Crohn hastalığında indüksiyon tedavisi

Randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir doz-yanıt çalışmasında, aktif Crohn hastalığı (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) $\geq 220 \leq 400$) olan 108 hastada infliksimab ile tek doz tedavinin etkililiği değerlendirilmiştir. Bu 108 hastanın 27'sine, tavsiye edilen dozda (5 mg/kg infliksimab) tedavi uygulanmıştır. Tüm hastalarda önceki konvansiyonel terapilere yanıt yetersiz olmuştur. Stabil dozlarda konvansiyonel terapilerin eşzamanlı kullanımına izin verilmiş ve hastaların %92'si bu terapileri almaya devam etmiştir.

Birincil sonlanım noktası, klinik yanıt (Crohn hastalığı için tıbbi ürün kullanımında artış ya da cerrahi olmaksızın hafta 4'deki değerlendirmede CDAI'de başlangıca kıyasla ≥ 70 puan azalma olarak tanımlanmaktadır) gözlenen hastaların oranı olmuştur. Hafta 4'te yanıt gözlenen hastalar hafta 12'ye kadar takip edilmiştir. İkincil sonlanım noktaları, hafta 4'te klinik remisyonda (CDAI < 150) olan hastaların oranını ve zamana karşı klinik yanıtı içermiştir.

Tek dozun uygulanmasını takiben, hafta 4'te, 5 mg/kg dozda infliksimab ile tedavi uygulanan hastaların 22/27'sinde (%81), plasebo uygulanan hastaların ise 4/25'inde (%16) klinik yanıt gözlenmiştir (p<0.001). Yine hafta 4'te, infliksimab ile tedavi uygulanan hastaların 13/27'sinde (%48), plasebo uygulanan hastaların ise 1/25'inde (%4) klinik remisyonda (CDAI < 150) saptanmıştır. Maksimum yanıt hafta 4'de olmak üzere, 2 hafta içinde yanıt gözlenmiştir. Onikinci haftadaki son gözlemede, infliksimab ile tedavi uygulanan hastaların 13/27'sinin (%48) hâlâ yanıt verdiği görülmüştür.

Erişkinlerde orta ila şiddetli aktif Crohn hastalığında idame tedavisi

İnfliksimab ile tekrarlanan infüzyonların etkililiği, 1 yıllık bir klinik çalışmada (ACCENT I) araştırılmıştır. Orta ila şiddetli aktif Crohn hastalığı (CDAI $\geq 220 \leq 400$) olan toplam 573 hasta, hafta 0'da 5 mg/kg'lık tek bir infüzyon almıştır. Çalışmaya kaydedilen 580 hastanın 178'i (%30.7) endikasyonda tanımlanan popülasyona karşılık gelen şiddetli hastalığı olanlar olarak (CDAI skoru > 300 ve eşzamanlı kortikosteroid ve/veya immünosupresanlar) tanımlanmıştır (bkz. bölüm 4.1 Terapötik endikasyonlar). Hafta 2'de, tüm hastalar klinik yanıt açısından değerlendirilmiş ve 3 tedavi grubundan birine randomize edilmiştir; bir plasebo idame grubu, 5 mg/kg idame grubu ve 10 mg/kg idame grubu. 3 grubun tümüne, hafta 2, 6 ve bunun ardından 8 haftada bir olmak üzere tekrarlanan infüzyonlar uygulanmıştır.

Randomize edilen 573 hastanın 335'inde (%58) hafta 2'de klinik yanıt saptanmıştır. Bu hastalar, hafta 2'de yanıt verenler olarak sınıflandırılmış ve birincil analize dahil edilmiştir (bkz. Tablo 5). Hafta 2'de yanıt vermeyenler olarak sınıflandırılan hastaların %32'sinin (26/81) plasebo idame grubunda olduğu saptanmış ve infliksimab grubundaki hastaların %42'sinin (68/163) hafta 6'da klinik yanıtı ulaştığı görülmüştür. Bunun ardından, geç yanıt verenlerin sayısı açısından gruplar arasında fark görülmemiştir.

Eş birincil sonlanım noktaları, hafta 30'da klinik remisyonda (CDAI < 150) olan hastaların oranı ve hafta 54'e kadar yanıt kaybına kadar geçen zaman olarak belirlenmiştir. Kortikosteroidlerin azaltılarak kesilmesine hafta 6'dan sonra izin verilmiştir.

Tablo 5: Yanıt ve remisyon hızı üzerindeki etkiler, ACCENT I'e ait veriler (Hafta 2'de yanıt verenler)

	ACCENT I (Hafta 2'de yanıt verenler)		
	Hastaların %'si		
	Plasebo İdamesi (n = 110)	İnfliksimab İdamesi 5 mg/kg (n = 113) (p değeri)	İnfliksimab İdamesi 10 mg/kg (n = 112) (p değeri)
Hafta 54'e kadar yanıt kaybına kadar geçen medyan zaman	19 hafta	38 hafta (0.002)	> 54 hafta (0.001)
Hafta 30			
Klinik Yanıt ^a	27.3	51.3 (<0.001)	59.1 (<0.001)
Klinik Remisyon	20.9	38.9 (0.003)	45.5 (<0.001)
Steroidsiz Remisyon	10.7 (6/56)	31.0 (18/58) (0.008)	36.8 (21/57) (0.001)
Hafta 54			
Klinik Yanıt ^a	15.5	38.1 (<0.001)	47.7 (<0.001)
Klinik Remisyon	13.6	28.3 (0.007)	38.4 (<0.001)
Sürekli Steroidsiz Remisyon ^b	5.7 (3/53)	17.9 (10/56) (0.075)	28.6 (16/56) (0.002)

a CDAI'de \geq %25 ve \geq 70 puan azalma

b Başlangıçta kortikosteroid almakta olan hastalardan, hem hafta 30'da, hem de 54'te CDAI < 150 ve Hafta 54'ten önceki 3 ay içinde kortikosteroid almayanlar.

Hafta 14'ten itibaren, tedaviye yanıt vermiş ancak daha sonra klinik yanıtı kaybetmiş olan hastaların başta randomize edildikleri dozdan 5 mg/kg daha yüksek bir infliksimab dozuna geçmelerine izin verilmiştir. 5 mg/kg infliksimab dozunda hafta 14'ten sonra klinik yanıtı kaybeden hastaların %89'u (50/56) 10 mg/kg infliksimab dozuyla tedaviye yanıt vermiştir.

Hafta 30 ve 54'te, infliksimab idame gruplarındaki hastalarda plasebo idame grubuna kıyasla yaşam kalitesi ölçütlerinde iyileşmeler, hastalıkla ilgili hospitalizasyonlarda ve kortikosteroid kullanımında azalma görülmüştür.

Orta ila şiddetli Crohn hastalığı olan (CDAI \geq 220 \leq 400), daha önce biyolojik ürünler ve immünoşupresanlar kullanmamış olan ve medyan hastalık süresi 2.3 yıl olan 508 yetişkin hastada yapılan randomize, çift-kör bir aktif komparatör çalışmasında (SONIC), AZA ile ya da AZA olmaksızın infliksimab değerlendirilmiştir. Başlangıçta, hastaların %27.4'ü sistemik

kortikosteroidler, %14.2'si budesonid ve %54.3'ü 5-ASA bileşikleri almaktaydı. Hastalar, AZA monoterapisi, infliksimab monoterapisi ya da infliksimab + AZA kombinasyon terapisi almak üzere randomize edilmiştir. İnfliksimab, hafta 0, 2, 6'da ve sonra 8 haftada bir 5 mg/kg dozda uygulanmıştır. AZA, günde 2.5 mg/kg dozda verilmiştir.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, hafta 26'da kortikosteroidsiz klinik remisyondur (klinik remisyonda (CDAI < 150) olan ve en az 3 haftadır >6 mg/gün oral sistemik kortikosteroidler (prednizon ya da eşdeğeri) ya da budesonid almayan hastalar olarak tanımlanmıştır). Bulgular için bkz. Tablo 6. Hafta 26'da mukozal iyileşme saptanan hastaların oranları, infliksimab + AZA kombinasyonu (%43.9, p<0.001) ve infliksimab monoterapi gruplarında (%30.1, p=0.023) AZA monoterapi grubuna (%16.5) kıyasla anlamlı derecede daha büyük olmuştur.

Tablo 6: Hafta 26'da kortikosteroidsiz klinik remisyona ulaşan hastaların yüzdesi, SONIC

	AZA Monoterapisi	İnfliksimab Monoterapisi	İnfliksimab + AZA Kombinasyon terapisi
Hafta 26	%30.0 (51/170)	%44.4 (75/169)	%56.8 (96/169)
Tüm randomize hastalar		(p=0.006)*	(p=0.001)*

* p değerleri, AZA monoterapisine karşı her bir infliksimab tedavi grubunu temsil etmektedir

Hafta 50'de de kortikosteroidsiz klinik remisyona ulaşılmasında benzer eğilimler gözlenmiştir. Ayrıca, infliksimab ile IBDQ ile ölçülen yaşam kalitesinde de iyileşme gözlenmiştir.

Fistülizan aktif Crohn hastalığında indüksiyon tedavisi

Fistülizan Crohn hastalığı olan ve en az 3 aydır süren fistülleri bulunan 94 hastada yapılan randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada etkililik değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu hastaların 31'i, infliksimab 5 mg/kg ile tedavi edilmiştir. Hastaların yaklaşık %93'ü daha önce antibiyotik ya da immünosupresif terapisi almıştır.

Stabil dozlarda konvansiyonel terapilerin eşzamanlı kullanımına izin verilmiştir ve hastaların %83'ü bu terapilerin en az birini almaya devam etmiştir. Hastalar hafta 0, 2 ve 6'da üç doz olmak üzere ya plasebo, ya da infliksimab almıştır. Hastalar 26. haftaya kadar izlenmiştir. Birincil sonlanım noktası, klinik yanıt görülen hastaların oranı olmuştur; bunun tanımı şöyle yapılmıştır: Crohn hastalığı için tıbbi ürün kullanımında artış ya da cerrahi olmaksızın, en az iki ardışık vizitte (4 hafta arayla) hafifçe bastırıldığında akan fistüllerin sayısında başlangıça kıyasla \geq %50 azalma.

İnfliksimab ile tedavi edilen ve 5 mg/kg doz rejimi uygulanan hastaların %68'inde (21/31), plasebo uygulanan hastaların ise %26'sında (8/31) klinik yanıt saptanmıştır (p=0.002). İnfliksimab ile tedavi edilen grupta yanıtın başlamasına kadar geçen medyan zaman 2 hafta olmuştur. Yanıtın medyan süresi 12 hafta olmuştur. Ayrıca, tüm fistüllerin kapanması, infliksimab ile tedavi edilen hastaların %55'inde, plasebo uygulanan hastaların ise %13'ünde sağlanmıştır (p=0.001)

Fistülizan aktif Crohn hastalığında idame tedavisi

Fistülizan Crohn hastalığı olan hastalarda infliksimab ile tekrarlanan infüzyonların etkililiği, 1 yıllık bir klinik çalışmada araştırılmıştır (ACCENT II). Toplam 306 hasta, hafta 0, 2 ve 6'da 5 mg/kg olmak üzere 3 doz infliksimab almıştır. Başlangıçta, hastaların %87'sinde perianal fistüller, %14'ünde abdominal fistüller ve %9'unda rektovajinal fistüller mevcuttur. Medyan

CDAI skoru 180'dir. Hafta 14'te, 282 hasta klinik yanıt açısından değerlendirilmiş ve hafta 46'ya kadar 8 haftada bir olmak üzere plasebo ya da 5 mg/kg infliksimab almak üzere randomize edilmiştir.

Hafta 14'te yanıt verenler (195/282) birincil sonlanım noktası (randomizasyondan yanıtın kaybına kadar geçen süre) açısından analiz edilmiştir (bkz. Tablo 7). Kortikosteroidlerin azaltılarak kesilmesine hafta 6'dan sonra izin verilmiştir.

Tablo 7: Yanıt hızı üzerindeki etkiler, ACCENT II'ye ait veriler (Hafta 14'te yanıt verenler)

	ACCENT II (Hafta 14'te yanıt verenler)		
	Plasebo İdamesi (n = 99)	İnfliksimab İdamesi 5 mg/kg (n = 113) (n = 96)	p değeri
Hafta 54'e kadar yanıt kaybına kadar geçen medyan zaman	14 hafta	> 40 hafta	< 0.001
Hafta 54			
Fistül Yanıtı (%) ^a	23.5	46.2	0.001
Tam fistül yanıtı (%) ^b	19.4	36.3	0.009

a Akan fistüllerin sayısında ≥ 4 haftalık bir periyot boyunca başlangıca kıyasla $\geq \%50$ 'lik azalma

b Hiç akan fistülün bulunmaması

Hafta 22'den itibaren, tedaviye yanıt vermiş ancak daha sonra klinik yanıtı kaybetmiş olan hastalar, 8 haftada bir olmak üzere başta randomize edildikleri dozdan 5 mg/kg daha yüksek bir infliksimab dozunda aktif tekrar-tedavisine geçiş yapmak için uygun bulunmuştur. 5 mg/kg infliksimab dozu uygulanan ve hafta 22'den sonra fistül yanıtının kaybolması nedeniyle geçiş yapan hastaların %57'si (12/21) 10 mg/kg infliksimab ile 8 haftada bir uygulanan tekrar-tedavisine yanıt vermiştir.

Plasebo ile infliksimab arasında, tüm fistüllerde hafta 54'e kadar devam eden kapanma saptanan hastaların oranı açısından, proktalji, abseler ve idrar yolu enfeksiyonu gibi semptomlar veya tedavi sırasında yeni gelişen fistüllerin sayısı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

İnfliksimab ile 8 haftada bir uygulanan idame tedavisi, hastalıkla ilgili hospitalizasyonları ve cerrahi müdahaleleri plaseboya kıyasla anlamlı derecede azaltmıştır. Ayrıca, kortikosteroid kullanımında azalma ve yaşam kalitesinde iyileşmeler gözlenmiştir.

Erişkinlerde ülseratif kolit

İnfliksimabın güvenliliği ve etkililiği, orta ila şiddetli aktif ülseratif koliti olan (Mayo skoru 6 ila 12; Endoskopi alt skoru ≥ 2) ve konvansiyonel terapilere [oral kortikosteroidler, aminosalisilatlar ve/veya immünomodülatörler (6-MP, AZA)] yetersiz yanıt veren erişkin hastalarda yapılan randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü iki klinik çalışmada (ACT 1 ve ACT 2) değerlendirilmiştir. Stabil dozlarda oral aminosalisilatların, kortikosteroidlerin ve/veya immünomodülatör ajanların eşzamanlı kullanımına izin verilmiştir. Hastalar her iki çalışmada hafta 0, 2, 6, 14 ve 22'de ve ACT 1'de hafta 30, 38 ve 46'da plasebo, 5 mg/kg infliksimab ya da 10 mg/kg infliksimab almak üzere randomize edilmiştir. Kortikosteroidlerin azaltılarak kesilmesine hafta 8'den sonra izin verilmiştir.

Tablo 8: Hafta 8 ve 30'da klinik yanıt, klinik remisyon ve mukozal iyileşme üzerindeki etkiler. ACT 1 ve 2'ye ait birleşik veriler

	Plasebo	İnfliksımab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Birleşik
Randomize edilen gönüllüler	244	242	242	484
Klinik yanıtta ve sürekli klinik yanıtta olan gönüllülerin yüzdesi				
Hafta 8'deki klinik yanıt ^a	%33.2	%66.9	%65.3	%66.1
Hafta 30'daki klinik yanıt ^a	%27.9	%49.6	%55.4	%52.5
Sürekli yanıt (hem Hafta 8, hem de Hafta 30'daki klinik yanıt)	%19.3	%45.0	%49.6	%47.3
Klinik remisyonundaki ve sürekli remisyonundaki gönüllülerin yüzdesi				
Hafta 8'deki klinik remisyon ^a	%10.2	%36.4	%29.8	%33.1
Hafta 30'daki klinik remisyon ^a	%13.1	%29.8	%36.4	%33.1
Sürekli yanıt (hem Hafta 8, hem de Hafta 30'da remisyonunda)	%5.3	%19.0	%24.4	%21.7
Mukozal iyileşme görülen gönüllülerin yüzdesi				
Hafta 8'deki mukozal iyileşme ^a	%32.4	%61.2	%60.3	%60.7
Hafta 30'daki mukozal iyileşme ^a	%27.5	%48.3	%52.9	%50.6

a her bir infliksımab tedavi grubu için plaseboya karşı p<0.001

İnfliksımabın hafta 54'e kadar etkililiği ACT 1 çalışmasında değerlendirilmiştir.

Hafta 54'de, birleşik infliksımab tedavi grubundaki hastaların %44.9'unun, plasebo tedavi grubundaki hastaların ise %19.8'sinin klinik yanıtta olduğu saptanmıştır (p<0.001). Hafta 54'te klinik remisyon ve mukozal iyileşme saptanan hastaların oranı birleşik infliksımab tedavi grubunda plasebo tedavi grubuna kıyasla daha yüksek olmuştur (sırasıyla %34.6 ve %16.5, p<0.001 ve %46.1 ve %18.2, p<0.001). Hafta 54'te sürekli yanıtta ve sürekli remisyonunda olan hastaların oranları, birleşik infliksımab tedavi grubunda plasebo tedavi grubuna kıyasla daha yüksek olmuştur (sırasıyla %37.9 ve %14.0, p<0.001 ve %20.2 ve %6.6, p<0.001).

Klinik remisyonunda kalırken kortikosteroidleri bırakabilen hastaların oranı, birleşik infliksımab tedavi grubunda plasebo tedavi grubuna kıyasla hem hafta 30'da (%22.3 ve %7.2, p<0.001, birleşik ACT 1 ve ACT 2 verileri), hem de hafta 54'te (%21.0 ve %8.9, p=0.022, ACT 1 verileri) daha yüksek olmuştur.

ACT 1 ve ACT 2 çalışmalarında ve bu çalışmaların uzatmalarında elde edilen ve havuz halinde birleştirilen verilerin başlangıçtan itibaren 54 hafta için analizi, infliksımab tedavisi ile ülseratif kolit ile ilgili hospitalizasyonlarda ve cerrahi prosedürlerde azalma olduğunu göstermiştir. Ülseratif kolit ile ilgili hospitalizasyonların sayısı, 5 ve 10 mg/kg infliksımab tedavi gruplarında plasebo grubundan anlamlı derecede daha az olmuştur (100 gönüllü-yıl başına ortalama hospitalizasyon sayısı: 21 ve 19, plasebo grubunda 40; sırasıyla p=0.019 ve p=0.007). Ülseratif kolit ile ilgili cerrahi prosedürlerin sayısı da 5 ve 10 mg/kg infliksımab tedavi gruplarında plasebo grubundan anlamlı derecede daha az olmuştur (100 gönüllü-yıl başına ortalama cerrahi prosedür sayısı: 22 ve 19, plasebo grubunda 34; sırasıyla p=0.145 ve p=0.022).

Çalışma ajanının ilk infüzyonunu takiben 54 hafta içinde herhangi bir zamanda kolektomi yapılan gönüllülerin oranı ACT 1 ve ACT 2 çalışmalarından ve bu çalışmaların uzatmalarından toplanmış ve havuz halinde birleştirilmiştir. Kolektomi yapılan gönüllülerin sayısı 5 mg/kg infliksımab grubunda (28/242 ya da %11.6 [anlamlı değil]) ve 10 mg/kg infliksımab grubunda (18/242 ya da %7.4 [p=0.011]) plasebo grubuna göre (36/244; %14.8) daha az olmuştur.

Kolektomi insidansındaki azalma, orta ila şiddetli aktif ülseratif koliti olan ve IV kortikosteroidlere yanıt vermeyen, dolayısıyla kolektomi riski daha yüksek olan hospitalize hastalarda (n=45) yapılan başka bir randomize, çift-kör çalışmada da (C0168Y06) incelenmiştir. Tek doz 5 mg/kg infliksimab alan hastalarda çalışma infüzyonunu takiben 3 ay içinde gerçekleştirilen kolektomi sayısı plasebo alan hastalardakine kıyasla anlamlı derecede daha az olmuştur (sırasıyla %29.2 ve %66.7, p=0.017).

ACT 1 ve ACT 2’de, hastalığa özgü bir ölçüt olan IBDQ’daki iyileşme ile ve jenerik 36 maddelik kısa form anket SF-36’daki iyileşme ile doğrulandığı üzere, infliksimab yaşam kalitesini artırmıştır.

Erişkinlerde ankilozan spondilit

İnfliksimabın etkililiği ve güvenliliği, aktif ankilozan spondiliti olan (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi [BASDAI] skoru ≥ 4 ve spinal ağrı 1-10 arası bir skalada ≥ 4) hastalarda yapılan iki çok-merkezli, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir.

3 aylık bir çift-kör faz içeren ilk çalışmada (P01522) 70 hasta, hafta 0, 2, 6’da 5 mg/kg infliksimab ya da plasebo almıştır (her bir grupta 35 hasta). Hafta 12’de, plasebo hastaları, 6 haftada bir olmak üzere ve hafta 54’e kadar infliksimab 5 mg/kg tedavisine geçirilmiştir. Çalışmanın ilk yılından sonra, 53 hasta açık etiketli bir uzatma çalışmasına alınarak hafta 102’ye kadar devam etmiştir.

İkinci klinik çalışmada (ASSERT), 279 hasta, hafta 0, 2 ve 6’da ve bunun ardından hafta 24’e kadar 6 haftada bir olmak üzere plasebo (Grup 1, n=78) ya da 5 mg/kg infliksimab (Grup 2, n=201) almak üzere randomize edilmiştir. Bunun ardından, tüm gönüllüler 6 haftada bir olmak üzere hafta 96’ya kadar infliksimab alarak çalışmaya devam etmiştir. Grup 1, 5 mg/kg infliksimab almıştır. Grup 2’de, hafta 36’daki infüzyondan itibaren, 2 ardışık vizitte BASDAI skoru ≥ 3 olan hastalar 6 haftada bir olmak üzere hafta 96’ya kadar 7.5 mg/kg infliksimab almıştır.

ASSERT’te, belirti ve semptomlarda iyileşme hafta 2 gibi erken bir dönemde gözlenmiştir. Hafta 24’te, ASAS 20 değerlendirmesiyle saptanan yanıt verenler, plasebo grubunda 15/78 (%19), 5 mg/kg infliksimab grubunda ise 123/201 (%61) olmuştur (p<0.001). Grup 2’deki 95 gönüllü 6 haftada bir olmak üzere 5 mg/kg infliksimaba devam etmiştir. Hafta 102’de, 80 gönüllünün infliksimab tedavisine hâlâ devam ettiği ve bunların 71’inin (%89) ASAS 20’ye göre yanıt verenler olduğu saptanmıştır.

P01522’de de belirti ve semptomlarda iyileşme hafta 2 gibi erken bir dönemde gözlenmiştir. Hafta 12’de, BASDAI 50’ye göre yanıt verenlerin sayısı plasebo grubunda 3/35 (%9), 5 mg/kg grubunda ise 20/35 (%57) olmuştur (p<0.01). 6 haftada bir olmak üzere 5 mg/kg doza devam eden gönüllülerin sayısı 53 olmuştur. Hafta 102’de, 49 gönüllünün infliksimab tedavisine hâlâ devam ettiği ve bunların 30’unun (%61) BASDAI 50’ye göre yanıt verenler olduğu saptanmıştır.

Her iki çalışmada da, BASFI ile ölçülen fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesi ve SF-36’nın fiziksel bileşen skoru da anlamlı derecede iyileşmiştir.

Erişkinlerde psöriyatik artrit

Etkililik ve güvenlilik, aktif psöriyatik artritli olan hastalarda yapılan iki çok-merkezli, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir.

İlk klinik çalışmada (IMPACT), infliksimabın etkililiği ve güvenliliği, aktif poliartiküler psöriyatik artritli olan 104 hastada araştırılmıştır. 16 haftalık çift-kör faz sırasında, hastalar hafta 0, 2, 6 ve 14'te (her bir grupta 52 hasta) 5 mg/kg infliksimab ya da plasebo almıştır (her bir grupta 52 hasta). Hafta 16'dan itibaren, plasebo hastaları infliksimaba geçirilmiş ve bunun ardından tüm hastalar 8 haftada bir olmak üzere hafta 46'ya kadar 5 mg/kg infliksimab almıştır. Çalışmanın ilk yılından sonra, 78 hasta açık etiketli bir uzatma çalışmasına alınarak hafta 98'e kadar devam etmiştir.

İkinci klinik çalışmada (IMPACT 2), infliksimabın etkililiği ve güvenliliği, aktif psöriyatik artritli olan (≥ 5 şiş eklem ve ≥ 5 hassas eklem) 200 hastada araştırılmıştır. Hastaların %46'sı stabil dozlarda metotreksat almaya devam etmiştir (≤ 25 mg/hafta). 24 haftalık çift-kör faz sırasında, hastalar hafta 0, 2, 6, 14 ve 22'de 5 mg/kg infliksimab ya da plasebo almıştır (her bir grupta 100 hasta). Hafta 16'da, hem şiş, hem de hassas eklem sayılarında başlangıça kıyasla $< \%10$ iyileşme görülen 47 plasebo hastası infliksimab indüksiyonuna (erken kaçış) geçirilmiştir. Hafta 24'te, plasebo uygulanan tüm hastalar infliksimab indüksiyonuna geçirilmiştir. Doz uygulamasına tüm hastalarda hafta 46'ya kadar devam edilmiştir.

IMPACT ve IMPACT 2'de elde edilen temel etkililik bulguları aşağıdaki Tablo 9'da gösterilmiştir:

Tablo 9: IMPACT ve IMPACT 2'de ACR ve PASI üzerindeki etkiler

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Plasebo (Hafta 16)	İnfliksimab (Hafta 16)	İnfliksimab (Hafta 98)	Plasebo (Hafta 24)	İnfliksimab (Hafta 24)	İnfliksimab (Hafta 54)
Randomize edilen hastalar	52	52	N/A ^a	100	100	100
ACR yanıtı (hastaların %'si)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 yanıtı*	5 (%10)	34 (%65)	48 (%62)	16 (%16)	54 (%54)	53 (%53)
ACR 50 yanıtı*	0 (%0)	24 (%46)	35 (%45)	4 (%4)	41 (%41)	33 (%33)
ACR 70 yanıtı*	0 (%0)	15 (%29)	27 (%35)	2 (%2)	27 (%27)	20 (%20)
PASI yanıtı (hastaların %'si) ^b						
N				87	83	82
PASI 75 yanıtı**				1 (%1)	50 (%60)	40 (%48.8)

* Eksik verileri olan gönüllülerin yanıt vermeyenler olarak dahil edildiği ITT analizi

a IMPACT'a ait hafta 98 verileri, açık etiketli uzatma kısmına giren, plasebodan infliksimaba geçirilmiş hastaları ve infliksimab hastalarını birleşik olarak içermektedir

b IMPACT'ta başlangıçta PASI > 2.5 olan hastalara, IMPACT 2'de başlangıçta BSA psöriyasis deri tutulumu $> \%3$ olan hastalara dayanmaktadır

** IMPACT için PASI 75 skoru düşük N nedeniyle dahil edilmemiştir; IMPACT 2'de, hafta 24'te plaseboya karşı infliksimab için $p < 0.001$

IMPACT ve IMPACT 2'de, klinik yanıtlar 2. hafta gibi erken bir dönemde gözlenmiş ve sırasıyla hafta 98'e ve hafta 54'e kadar korunmuştur. Etkililik, eşzamanlı metotreksat kullanımı ile ya da eşzamanlı metotreksat kullanımı olmaksızın gösterilmiştir. İnfliksimab ile tedavi edilen hastalarda, psöriyatik artrit periferik aktivite karakteristiğine ait parametrelerde (şiş eklemlerin sayısı, ağrılı/hassas eklemlerin sayısı, daktilit ve entesopati varlığı gibi) azalmalar gözlenmiştir.

IMPACT 2’de, radyografik değişiklikler değerlendirilmiştir. Ellerin ve ayakların radyografları, başlangıçta, hafta 24 ve 54’te toplanmıştır. Toplam modifiye vdH-S skorunda başlangıçta kıyasla değişiklik ile ölçüldüğü şekilde, hafta 24’teki birincil sonlanım noktasında plasebo ile karşılaştırma yapıldığında infliksimab tedavisi, periferik eklem hasarının progresyon hızını azaltmıştır (ortalama \pm SD skor plasebo grubunda 0.82 ± 2.63 , infliksimab grubunda ise -0.70 ± 2.53 ; $p < 0.001$). İnfliksimeab grubunda, toplam modifiye vdH-S skorundaki ortalama değişiklik hafta 54’teki zaman noktasında 0’ın altında kalmıştır.

İnfliksimeab ile tedavi edilen hastalar, HAQ ile değerlendirilen fiziksel fonksiyonda anlamlı iyileşme göstermiştir. Ayrıca, IMPACT 2’de SF-36’nın fiziksel ve mental bileşen özet skorları ile yapılan ölçümlerde, sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde de anlamlı iyileşmeler gösterilmiştir.

Erişkinlerde psöriyasis

İnfliksimeabın etkililiği, iki çok-merkezli, randomize, çift-kör çalışmada değerlendirilmiştir: SPIRIT ve EXPRESS. Her iki çalışmaya, plak tip psöriyasisi olan (Vücut Yüzey Alanı [BSA] \geq %10 ve Psöriyasis Alan ve şiddet İndeksi [PASI] skoru \geq 12) hastalar dahil edilmiştir. Her iki çalışmada birincil sonlanım noktası, hafta 10’da PASI skorunda başlangıçta kıyasla \geq %75 iyileşme sağlanan hastaların yüzdesi olarak belirlenmiştir.

SPIRIT çalışmasında, infliksimeab indüksiyon terapisinin etkililiği, plak tip psöriyasisi olan ve daha önce PUVA ya da sistemik terapi almış olan 249 hastada değerlendirilmiştir. Hastalara hafta 0, 2 ve 6’da 3 ya da 5 mg/kg infliksimeab ya da plasebo infüzyonları uygulanmıştır. PGA skoru \geq 3 olan hastalar, hafta 26’da aynı tedavinin ilave bir infüzyonunu almak üzere uygun bulunmuştur.

SPIRIT çalışmasında, hafta 10’da PASI 75’e ulaşan hastaların oranı 3 mg/kg infliksimeab grubunda %71.7, 5 mg/kg infliksimeab grubunda %87.9 ve plasebo grubunda %5.9 olmuştur ($p < 0.001$). Hafta 26’da (son indüksiyon dozundan yirmi hafta sonra), 5 mg/kg grubundaki hastaların %30’unun ve 3 mg/kg grubundaki hastaların %13.8’inin PASI 75’e göre yanıt verenler oldukları saptanmıştır. Hafta 6 ile 26 arasında, psöriyasis semptomları kademeli olarak geri dönmüş, hastalığın relapsına kadar geçen medyan zaman $>$ 20 hafta olmuştur. Rebound gözlenmemiştir.

EXPRESS çalışmasında, infliksimeab indüksiyon ve idame terapisinin etkililiği, plak tip psöriyasisi olan 378 hastada değerlendirilmiştir. Hastalar hafta 0, 2 ve 6’da 5 mg/kg infliksimeab ya da plasebo infüzyonları almış, bunun ardından plasebo grubunda 8 haftada bir olmak üzere hafta 22’ye kadar, infliksimeab grubunda ise hafta 46’ya kadar idame terapisi uygulanmıştır. Hafta 24’te, plasebo grubu infliksimeab indüksiyon terapisine (5 mg/kg) ve bunu takiben infliksimeab idame terapisine (5 mg/kg) geçirilmiştir. Tırnak psöriyasisi, Tırnak Psöriyasisi şiddet İndeksi (NAPSI) kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastaların %71.4’ü daha önce PUVA, metotreksat, siklosporin ya da asitretin ile tedavi görmüştür, tedaviye dirençli olmaları bir gereklilik değildir. Temel bulgular Tablo 10’da sunulmuştur. İnfliksimeab ile tedavi uygulanan gönüllülerde, ilk vizitte (hafta 2) anlamlı PASI 50 yanıtları ve ikinci vizitte (hafta 6) PASI 75 yanıtları görülmüştür. Etkililik, daha önce sistemik terapilere maruz kalmış olan hasta alt grubunda, genel çalışma popülasyonuyla karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur.

Tablo 10: Özet olarak PASI yanıtı, PGA yanıtı ve tüm tırnakları temizlenen hastaların yüzdesi (Hafta 10, 24 ve 50'de) - EXPRESS

	Plasebo → İnfliksımab 5 mg/kg (hafta 24'te)	İnfliksımab 5 mg/kg
Hafta 10	77	301
N	1 (%1.3)	172 (%57.1) ^a
≥ %90 iyileşme	2 (%2.6)	242 (%80.4) ^a
≥ %75 iyileşme	6 (%7.8)	274 (%91.0)
≥ %50 iyileşme	3 (%3.9)	242 (%82.9) ^{ab}
temizlenen (0) ya da minimal (1) PGA	14 (%18.2)	275 (%94.2) ^{ab}
temizlenen (0) ya da minimal (1) ya da hafif (2) PGA		
Hafta 24		
N	77	276
≥ %90 iyileşme	1 (%1.3)	161 (%58.3) ^a
≥ %75 iyileşme	3 (%3.9)	227 (%82.2) ^a
≥ %50 iyileşme	5 (%6.5)	248 (%89.9)
temizlenen (0) ya da minimal (1) PGA	2 (%2.6)	203 (%73.6) ^a
temizlenen (0) ya da minimal (1) ya da hafif (2) PGA	15 (%19.5)	246 (%89.1) ^a
Hafta 50		
N	68	281
≥ %90 iyileşme	34 (%50.0)	127 (%45.2)
≥ %75 iyileşme	52 (%76.5)	170 (%60.5)
≥ %50 iyileşme	61 (%89.7)	193 (%68.7)
temizlenen (0) ya da minimal (1) PGA	46 (%67.6)	149 (%53.0)
temizlenen (0) ya da minimal (1) ya da hafif (2) PGA	59 (%86.8)	189 (%67.3)
Tüm tırnaklar temizlenmiş^c		
Hafta 10	1/65 (%1.5)	16/235 (%6.8)
Hafta 24	3/65 (%4.6)	58/223 (%26.0) ^a
Hafta 50	27/64 (%42.2)	92/226 (%40.7)

a her bir infliksımab tedavi grubu için kontrole karşı p<0.001

b n = 292

c Analiz, başlangıçta tırnak psöriyazisi olan gönüllülere (gönüllülerin %81.8'i) dayanılarak yapılmıştır. Başlangıçtaki ortalama NAPSİ skorları, infliksımab ve plasebo grubunda 4.6 ve 4.3 olarak saptanmıştır.

DLQI'de (p<0.001) ve SF 36'nın fiziksel ve mental bileşen skorlarında (her bir bileşenin karşılaştırması için p<0.001) başlangıca kıyasla anlamlı iyileşmeler gösterilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik Crohn hastalığı (6 ila 17 yaş)

REACH çalışmasında, orta ila şiddetli, aktif Crohn hastalığı olan (medyan pediyatrik CDAI 40 olan) ve konvansiyonel terapilere yetersiz yanıt veren 112 hasta (6 ila 17 yaşında, medyan yaş 13.0 yıl) hafta 0, 2 ve 6'da 5 mg/kg infliksımab almıştır. Tüm hastaların stabil dozda 6-MP, AZA ya da MTX almakta olması şart koşulmuştur (%35'i başlangıçta aynı zamanda kortikosteroidler almaktaydı). Hafta 10'da araştırmacı tarafından yapılan değerlendirmede klinik yanıtta oldukları saptanan hastalar randomize edilmiş ve idame tedavisi rejimi olarak 8 haftada bir ya da 12 haftada bir 5 mg/kg infliksımab almıştır. İdame tedavisi sırasında yanıt kaybı olduğu takdirde, daha yüksek bir doza (10 mg/kg) geçilmesine ve/veya doz aralıklarının kısaltılmasına (8 haftada bir) izin verilmiştir. Değerlendirilebilir otuziki (32) pediyatrik hasta (8 haftada bir idame grubunda 9 gönüllü ve 12 haftada bir idame grubunda 23 gönüllü) geçiş yapmıştır. Bu hastaların yirmidördünde (%75.0) geçiş yaptıktan sonra klinik yanıt yeniden kazanılmıştır.

Hafta 10'da klinik yanıtta olan gönüllülerin oranı %88.4 (99/112) olarak bulunmuştur. Hafta 10'da klinik remisyona ulaşan gönüllülerin oranı %58.9 (66/112) olarak bulunmuştur. Hafta 30'da, klinik remisyonda olan gönüllülerin oranı 8 haftada bir idame tedavisi grubunda 12 haftada bir idame grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %59.6, 31/52 ve %35.3, 18/51; p=0.013). Hafta 54'teki rakamlar, 8 haftada bir idame tedavisi grubunda %55.8 (29/52) ve 12 haftada bir idame tedavisi grubunda %23.5 (12/51) olarak bulunmuştur (p<0.001).

Fistüller hakkındaki veriler, PCDAI skorlarından elde edilmiştir. 8 haftada bir ve 12 haftada bir idame grupları birlikte değerlendirildiğinde, başlangıçta fistülleri olan 22 gönüllünün %63.6'sının (14/22), %59.1'inin (13/22) ve %68.2'sinin (15/22) sırasıyla hafta 10, 30 ve 54'te tam fistül yanıtı gösterdiği saptanmıştır.

Ayrıca, başlangıç ile karşılaştırma yapıldığında, yaşam kalitesinde ve boyda istatistiksel ve klinik olarak anlamlı iyileşmeler ve kortikosteroid kullanımında anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

Pediyatrik ülseratif kolit (6 ila 17 yaş)

İnfliksımabın güvenliliği ve etkililiği, orta ila şiddetli aktif ülseratif koliti olan (Mayo skoru 6 ila 12; endoskopik alt skor ≥ 2) olan ve konvansiyonel terapilere yetersiz yanıt veren, yaşları 6 ila 17 arasında değişen (medyan yaş 14.5) 60 pediyatrik hastada yapılan çok-merkezli, randomize, açık etiketli, paralel-gruplu bir klinik çalışmada (C0168T72) değerlendirilmiştir. Başlangıçta hastaların %53'ü immünomodülatör terapi (6-MP, AZA ve/veya MTX) ve %62'si kortikosteroidler almaktadır. Hafta 0'dan sonra immünomodülatörlerin kesilmesine ve kortikosteroidlerin azaltılarak kesilmesine izin verilmiştir.

Tüm hastalar, hafta 0, 2 ve 6'da 5 mg/kg infliksımab ile bir indüksiyon rejimi almıştır. Hafta 8'de infliksımaba yanıt vermeyen hastalara (n=15) daha fazla ilaç verilmemiş ve bu hastalar güvenlik takibi için çağrılmıştır. Hafta 8'de 45 hasta randomize edilmiş ve idame tedavi rejimi olarak 8 haftada bir ya da 12 haftada bir 5 mg/kg infliksımab almıştır.

Hafta 8'de klinik yanıtta olan hastaların oranı %73.3 (44/60) olarak bulunmuştur. Hafta 8'deki klinik yanıt, başlangıçta eşzamanlı immünomodülatör kullananlarla kullanmayanlar arasında benzer bulunmuştur. Hafta 8'de Pediyatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUCAI) skoru ile yapılan ölçümle klinik remisyon %33.3 (17/51) olarak bulunmuştur.

Hafta 54'de PUCAI skoru ile yapılan ölçümde klinik remisyonda olan hastaların oranı 8 haftada bir idame grubunda %38 (8/21) ve 12 haftada bir idame grubunda %18 (4/22) olarak bulunmuştur. Başlangıçta kortikosteroidler almakta olan hastalarda, hafta 54'te remisyonda olan ve kortikosteroidler almayan hastaların oranı 8 haftada bir idame grubunda %38.5 (5/13) ve 12 haftada bir idame grubunda %0 (0/13) olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada, 12 ila 17 yaş grubundaki hastaların sayısı 6 ila 11 yaş grubundakilerden daha fazladır (45/60 ve 15/60). Her bir alt gruptaki hastaların sayısı yaşın etkisi hakkında kesin sonuçlara varılmasını sağlayamayacak kadar az olsa da, daha genç yaş grubunda doz artırımını yapılan ya da yetersiz yanıt nedeniyle tedaviyi bırakan hastaların sayısı daha fazla olmuştur.

Diğer pediyatrik endikasyonlar

Avrupa İlaç Dairesi, romatoid artrit, juvenil idiyopatik artrit, psöriyatik artrit, ankilozan spondilit, psöriyazis ve Crohn hastalığı ile ilgili olarak, pediyatrik popülasyonun tüm alt

kümelerinde infliksimab içeren referans tıbbi ürün ile yapılan çalışmaların bulgularının sunulma zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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 bağlı değildir ve infliksimabın esas olarak vasküler kompartman içinde dağıldığını göstermektedir. Farmakokinetik parametrelerde zamana bağlı herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

3, 5 ya da 10 mg/kg'lık tek dozlarda C_{maks} için medyan farmakokinetik değerler sırasıyla 77, 118 ve 277 mikrogram/ml'dir. Bu dozlardaki medyan terminal yarılanma ömrü 8 ile 9.5 gün arasında değişmektedir. Crohn hastalığı için önerilen 5 mg/kg'lık tek dozda ve sekiz haftada bir 3 mg/kg ya da 10 mg/kg şeklindeki romatoid artrit idame dozlarında, hastaların büyük kısmında infliksimab, en az 8 hafta süre ile serumda belirlenebilir düzeylerde kalmaktadır.

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 olanların büyük çoğunluğunda infliksimab, serumda 12 hafta boyunca (sınırlar 4-28 hafta) belirlenebilir düzeydedir.

Biyotransformasyon:

Yeterli veri yoktur.

Eliminasyon:

İnfliksimabın eliminasyon yolları belirlenmemiş; idrarda değişmeden atılan infliksimaba rastlanmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda infliksimabın farmakokinetiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan pediyatrik (6-17 yaş arası) ve yetişkin hastalarda infliksimabın farmakokinetik özellikleri (pik ve çukur konsantrasyonları ve terminal yarılanma-ömrü dahil) 5 mg/kg infliksimab uygulanmasından sonra benzer bulunmuştur.

Popülasyon farmakokinetik analizi, 8 haftada bir 5 mg/kg infliksimab uygulandıktan sonra, 6-17 yaş arası pediyatrik hastalarda infliksimaba kararlı durumda medyan maruz kalımın (kararlı durumda konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan, EAA_{KD}) yetişkinlerde kararlı durumda medyan maruz kalımdan yaklaşık % 25 daha düşük olduğunu göstermiştir.

İki yaşından büyük ancak 6 yaşından küçük pediatrik hastalarda medyan EAA_{KD} 'nın yetişkinlere kıyasla yaklaşık %50 daha düşük olacağı öngörülmüştür.

Böbrek/karaciğer yetmezliği

Böbrek veya karaciğer bozukluğu olanlarda infliksimabın farmakokinetiği incelenmemiştir. Romatoid artritli hastalarda, dağılım hacminin ve klerensin, yaşa ve ağırlığa bağlı olarak değişmediği gözlenmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İnfliksimab, insan ve şempanzeler dışındaki diğer türlerden elde edilen TNF α ile çapraz reaksiyona girmez. Bu nedenle infliksimab ile ilgili konvansiyonel prelinik veriler sınırlıdır. Fareye ait TNF α 'nın fonksiyonel aktivitesini selektif olarak inhibe eden bir analog antikorun kullanıldığı, farelerde yapılan bir gelişimsel toksisite çalışmasında; doğumla ilgili toksisite, embriyotoksisite veya teratojenite belirtisine rastlanmamıştır. Fertilité ve genel reproduktif fonksiyon çalışmasında, aynı analog antikorun uygulanması ile hamile fare sayısında azalma gözlenmiştir. Bu bulgunun erkekler ve / veya dişiler üzerine olan etkiden kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmemektedir. Farelerde yapılan 6 aylık doz toksisite çalışmasında, fare TNF α 'sına karşı aynı analog antikorun kullanılması ile, tedavi edilen bazı erkek farelerin lens kapsüllerinde kristal çökmesi gözlenmiştir. Bu bulgunun insanlar için önemi bilinmemektedir. Ek olarak, klinik veya pazarlama sonrası raporlarda, lens anormalliklerine bağlı (kristal çökmesi dahil) herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.

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 ile karşılaştırıldığında, tümör artışı olmadığı gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz

Polisorbat 80

Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat

Disodyum hidrojen fosfat dihidrat

6.2 Geçimsizlikler

İnfliksimabın başka ajanlar ile birlikte verilmesini değerlendiren fiziksel biyokimyasal geçimlilik çalışmaları yapılmamıştır. İnfliksimabın aynı intravenöz yoldan başka ajanlarla birlikte infüzyon yoluyla verilmesi önerilmez.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü: 36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2 °C ile 8 °C arasında buzdolabında saklayınız. Son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız. Aseptik koşullarda hazırlanan ve 2 °C ile 8 °C arasında saklanan infüzyon çözeltisi 24 saat içinde kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda; klorobutil tıpalı, alüminyum başlıklı, polipropilen geçme düğmeli, toz içeren Tip I cam flakon

Paket içeriği 1 flakon.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

AŞAĞIDAKİ BİLGİLER BU İLACI UYGULAYACAK SAĞLIK PERSONELİ İÇİNDİR

Hazırlama ve Kullanım - hazırlama, sulandırma ve uygulama talimatları

1. Gereken doz ve REMSİMA flakonu sayısını hesaplayın. Her REMSİMA flakonu 100 mg infliksimab içermektedir. Buna göre gerekli olan hazırlanmış çözelti hacmini hesaplayın.

2. Her REMSİMA flakonu 10 ml injeksiyonluk su ile ve 21 gauge (0.8 mm) ya da daha küçük bir iğne kullanılarak hazırlanır.

Flakonun üzerindeki geçme kapak çıkarılır ve tıpanın üstü %70'lik alkollü pamuk ile silinir.

Enjektörün iğnesi lastik tıpanın ortasından geçirilerek flakon içine daldırılır. Enjeksiyonluk suyun akım yönü, cam şişenin duvarına doğru olmalıdır. İçinde vakum bulunmayan flakon kullanılmamalıdır. Flakon yavaşça döndürülerek liyofilize tozun çözünmesi sağlanır. Uzun süreli ya da şiddetli karıştırma işleminden kaçınılmalıdır.

FLAKONLAR ÇALKALANMAMALIDIR. Hazırlanan çözeltinin köpüklenmesi olağandışı değildir. Çözelti 5 dakika süreyle dinlenmeye bırakılır. Çözelti renksiz ya da açık sarı ve berrak olmalıdır. İnfliksimab bir protein olduğu için çözeltinin içinde çok ince birkaç şeffaf partikül gelişebilir. Opak partiküller ya da başka yabancı partiküller veya renk değişikliği var ise kullanmayınız.

3. Hazırlanan REMSİMA çözeltisinin total hacmi, 9 mg/ml (%0.9) infüzyonluk sodyum klorür çözeltisi kullanılarak 250 ml'ye seyreltilir. Bunun için 250 ml'lik 9 mg/ml (%0.9) infüzyonluk sodyum klorür çözeltisi şişe ya da torbasının içinden, hazırlanan REMSİMA çözeltisinin hacmi kadar sıvı çekilir. Hazırlanan çözelti 250 ml'lik infüzyon torbasına ya da şişesine yavaşça eklenir ve yine yavaş hareketlerle karıştırılır.

4. İnfüzyon çözeltisi spesifik endikasyonlar için tavsiye edilen infüzyon zamanından az olmayan bir süre içinde infüze edilir; kendi içinde steril, non-pirojenik ve düşük protein bağlayıcı özellikte (delik çapı 1.2 mikrometre ya da daha az) bir infüzyon seti kullanılmalıdır. Koruyucu madde bulunmaması nedeniyle, infüzyon çözeltisinin uygulamasına mümkün olduğunca çabuk ve hazırlanma ve dilüsyondan sonra 3 saat içinde başlanmalıdır. İnfüzyon çözeltisinin hazırlanması ve seyreltilmesi tamamen aseptik koşullarda yapılmışsa, REMSİMA infüzyon çözeltisi 2 °C ile 8 °C arasında saklamak koşulu ile 24 saat içinde kullanılmalıdır. İnfüzyon çözeltisinin artan kısmı yeniden kullanılmak üzere saklanmamalıdır.

5. REMSİMA'nın diğer ajanlar ile birlikte uygulanmasının araştırıldığı fiziksel ve biyokimyasal geçimlilik çalışmaları yapılmamıştır. İnfliksimabı aynı intravenöz yoldan, başka ajanlar ile aynı anda infüze etmeyiniz.

6. Parenteral ilaçlar, uygulama öncesinde yabancı maddeler ya da renk bozulması yönünden görsel olarak kontrol edilmelidir. Gözle görülebilir opak partiküller, renk değişimi ya da yabancı partiküllerin bulunması durumunda kullanmayınız.

7. Kullanılmamış herhangi bir ürün ya da atık madde yerel yönetmeliklere uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

CELLTRION HEALTHCARE İLAÇ SANAYİ VE TİCARET LİMİTED ŞİRKETİ

Gümüşsuyu İnönü Cad. Akar Palas No: 14 K: 3 Beyoğlu İSTANBUL TÜRKİYE

Tel: 0212 244 36 42

Faks: 0212 244 69 92

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2014/542

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11/07/2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ