ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Remicade 100 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 100 mg infliksymabu (*infliximabum*). Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wytwarzanym przez mysią linię komórkową hybridoma przy zastosowaniu technologii rekombinacji DNA. Po rozpuszczeniu każdy ml zawiera 10 mg infliksymabu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Proszek jest w postaci liofilizowanej białej peletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)
Produkt leczniczy Remicade w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:

- dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs), w tym metotreksatem.
- dorosłych pacjentów z ciężką, czynną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).

W tych grupach pacjentów, badania radiologiczne wykazywały zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów (patrz punkt 5.1).

Choroba Crohna u dorosłych
Produkt leczniczy Remicade jest wskazany w:

- leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.
- leczenie czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).

Choroba Crohna u dzieci
Produkt leczniczy Remicade jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Produkt leczniczy Remicade badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Produkt leczniczy Remicade jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży
Produkt leczniczy Remicade jest wskazany w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Produkt leczniczy Remicade jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

Łuszczycowe zapalenie stawów
Produkt leczniczy Remicade jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) była niewystarczająca.
Produkt leczniczy Remicade należy podawać:
- w skojarzeniu z metotreksatem
- lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia

W badaniach radiologicznych, u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie produktem leczniczym Remicade poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca
Produkt leczniczy Remicade jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub PUVA (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Remicade powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalnych chorób jelit, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów lub łuszczycy. Produkt leczniczy Remicade należy podawać dożylnie. Infuzje produktu leczniczego Remicade powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remicade powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i kartę przypominającą dla pacjenta.

W czasie leczenia produktem leczniczym Remicade, dawki stosowanych jednocześnie innych leków np. kortykosteroidów, czy leków immunosupresyjnych powinny być zoptymalizowane.

Dawkowanie
Dorośli (w wieku ≥ 18 lat)
Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)
3 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylnej. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc. podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni.

Produkt leczniczy Remicade musi być podawany równocześnie z metotreksatem.

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 12 tygodni leczenia. Jeśli odpowiedź pacjenta nie jest odpowiednia lub po tym okresie odpowiedź zaniknie, należy rozważyć stopniowe zwiększenie dawki o około 1,5 mg/kg mc., do maksymalnej dawki 7,5 mg/kg mc., co 8 tygodni. Alternatywnie można rozważyć podawanie dawki 3 mg/kg mc., w odstępie co 4 tygodnie. Jeśli uzyskano odpowiednią odpowiedź u pacjentów należy kontynuować leczenie wybraną dawką lub z wybraną częstością podawania. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia lub po dostosowaniu dawki.

Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Crohna
5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylnej, a następnie dodatkowo 5 mg/kg mc. po 2 tygodniach od pierwszego podania leku. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 2 dawek nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w ciągu 6 tygodni na podanie pierwszej infuzji.

U pacjentów odpowiadających na leczenie, zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:
- Podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 6 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, a następnie infuzje co 8 tygodni lub
- Ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy choroby wystąpią ponownie (patrz poniżej „Ponowne podanie” i punkt 4.4).

Pomimo braku porównawczych doniesień, istnieją ograniczone dane wskazujące, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg mc., ale u których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można odpowiedź na leczenie przywrócić poprzez zwiększenie dawki leku (patrz punkt 5.1). Należy dokładnie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwowano żadnej korzyści terapeutycznej po dostosowaniu dawki leku.

Postać czynna choroby Crohna z przetokami
5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylnej, a następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 3 dawek nie należy kontynuować leczenia infliksymabem.

U pacjentów odpowiadających na leczenie, zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:
- Podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni lub
- Ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc. jeśli objawy podmiotowe lub przedmiotowe choroby nawrócą, a następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni (patrz poniżej „Ponowne podanie” i punkt 4.4).

Pomimo braku porównawczych doniesień, istnieją ograniczone dane wskazujące, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg mc., ale u których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można odpowiedź na leczenie przywrócić poprzez zwiększenie dawki leku (patrz punkt 5.1). Należy dokładnie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwowano żadnej korzyści terapeutycznej po dostosowaniu dawki leku.

Doświadczenie z ponownym podawaniem w przypadku nawrotu objawów podmiotowych lub przedmiotowych choroby Crohna jest ograniczone. Brak porównawczych wyników dotyczących stosunku korzyści do ryzyka z innymi alternatywnymi metodami ciągłego leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylnej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni leczenia, tj. po podaniu trzech dawek. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie tego okresu.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylnej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie do 6 tygodnia (tj. po podaniu 2 dawek) nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.

Łuszczycowe zapalenie stawów
5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylnej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.

Łuszczyca
5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylnej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek) nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.

Ponowne podanie w chorobie Crohna i reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS)
Jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby, produkt leczniczy Remicade można podać ponownie w ciągu 16 tygodni od ostatniej infuzji. W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one gdy przerwa w stosowaniu produktu leczniczego Remicade była krótsza niż 1 rok (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa ponownego stosowania produktu leczniczego Remicade po przerwie dłuższej niż 16 tygodni. Dotyczy to zarówno pacjentów z chorobą Crohna jak i z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Ponowne podanie we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 8 tygodni (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Ponowne podanie w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 6 do 8 tygodni (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Ponowne podanie w łuszczycowym zapaleniu stawów
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 8 tygodni (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Ponowne podanie w łuszczycy
Ograniczone doświadczenie dotyczące ponownego podania w łuszczycy jednej dawki produktu leczniczego Remicade po 20-tygodniowej przerwie wskazuje na zmniejszenie skuteczności i zwiększenie liczby przypadków łagodnych lub średnio nasilonych reakcji związanych z infuzją w porównaniu do pierwszego kursu leczenia (patrz punkt 5.1).

Ograniczone doświadczenie dotyczące ponownego leczenia po kolejnym rzucie choroby za pomocą schematów reindukcyjnych wskazuje na większy odsetek reakcji na wlew, w tym poważnych reakcji na wlew, w porównaniu do 8-tygodniowego leczenia podtrzymującego (patrz punkt 4.8).

Ponowne podanie leku w poszczególnych wskazaniach
W przypadku przerwania leczenia podtrzymującego i potrzeby ponownego włączenia produktu nie zaleca się stosowania schematu reindukcyjnego (patrz punkt 4.8). W tej sytuacji produkt leczniczy Remicade należy ponownie podać w dawce pojedynczej, a następnie w dawce podtrzymującej zgodnie z powyższymi zaleceniami.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań produktu leczniczego Remicade w populacji pacjentów w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku pacjenta. Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2). W celu uzyskania większej ilości informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Remicade u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

Produktu leczniczego Remicade nie badano w tych grupach pacjentów. Nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawki leku (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Choroba Crohna (6 do 17 lat)

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylnej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia (patrz punkt 5.1).

Niektórzy pacjenci mogą wymagać krótszych przerw między poszczególnymi dawkami, aby utrzymać korzyści kliniczne, podczas gdy u innych mogą wystarczyć dłuższe przerwy. U pacjentów, u których odstęp między dawkami skrócono do mniej niż 8 tygodni, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być większe. W przypadku osób, u których po zmianie odstępu między dawkami nie wykazano żadnych oznak wskazujących na dodatkowe korzyści terapeutyczne, należy starannie rozważyć możliwość kontynuowania terapii według schematu ze skróconym odstępem.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Remicade u dzieci z chorobą Crohna w wieku poniżej 6 lat. Aktualne dane farmakokinetyczne przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (6 do 17 lat)

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylnej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia (patrz punkt 5.1).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Remicade u dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w wieku poniżej 6 lat. Aktualne dane farmakokinetyczne przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Łuszczyca

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Remicade u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu łuszczycy. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Remicade u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Remicade u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Remicade powinien być podawany w infuzji dożylnej trwającej 2 godziny. Wszystkich pacjentów, którym podano produkt leczniczy Remicade należy obserwować przez co najmniej 1-2 godzin po infuzji, aby zauważyć ostre reakcje związane z infuzją leku. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, taki jak adrenalina, leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Pacjenci mogą otrzymać wcześniej np. lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i (lub) paracetamol; można również zmniejszyć szybkość infuzji, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją, szczególnie w przypadkach, gdy reakcje związane z infuzją występowały w przeszłości (patrz punkt 4.4).

Krótszy czas podawania wlewu we wskazaniach dla dorosłych
U starannie wybranych dorosłych pacjentów, którzy tolerowali przynajmniej trzy początkowe 2-godzinne wlewy produktu leczniczego Remicade (faza indukcji) i otrzymują leczenie podtrzymujące, można uwzględnić podanie kolejnych wlewów w czasie nie krótszym niż 1 godzina. Jeśli w wyniku podania krótszego wlewu u pacjenta wystąpi reakcja poinfuzyjna, a leczenie ma być kontynuowane, można rozważyć wolniejsze tempo podawania wlewu. Nie przeprowadzono badań dotyczących krótszego czasu podawania wlewu w dawkach > 6 mg/kg mc. (patrz punkt 4.8).

Instrukcje dotyczące przygotowania i sposobu podawania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność
W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość
Stosowanie infliksymabu było związane z wystąpieniem ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego (patrz punkt 4.8).

Ostre reakcje związane z infuzją, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą rozwinąć się w czasie infuzji (w ciągu kilku sekund) lub w ciągu kilku godzin po infuzji. Jeśli wystąpią ostre reakcje związane z infuzją, należy natychmiast przerwać infuzję. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, w skład którego wchodzi; adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Aby zapobiec umiarkowanym i przemijającym reakcjom związanym z infuzją, pacjent może wcześniej otrzymać np. leki przeciwhistaminowe, hydrokortyzon i (lub) paracetamol.
Mogące się tworzyć przeciwciała przeciwko infliksymabowi są związane ze wzrostem częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Mała część reakcji związanych z infuzją należała do poważnych reakcji alergicznych. Obserwowano związek między powstawaniem przeciwciał wobec infliksymabu i skróceniem trwania odpowiedzi na leczenie. Jednoczesne podanie immunomodulatorów było związane ze zmniejszeniem liczby przypadków powstawania przeciwciał wobec infliksymabu i częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Działanie jednocześnie stosowanego leczenia immunomodulacyjnego było lepiej wyrażone u epizodycznie leczonych pacjentów niż u pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące. Pacjenci, którzy przerywają

leczenie immunosupresyjne przed lub podczas leczenia produktem leczniczym Remicade, mają zwiększone ryzyko powstawania tych przeciwciał. Przeciwciała wobec infliksymabu nie zawsze są możliwe do wykrycia w próbkach surowicy. Jeśli wystąpią poważne reakcje należy zastosować leczenie objawowe i nie wolno podawać kolejnych infuzji produktu leczniczego Remicade (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych obserwowano reakcje nadwrażliwości typu późnego. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami produktu leczniczego Remicade. Należy zalecić pacjentowi, aby w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek opóźnionego działania niepożądanego natychmiast zasięgnął porady lekarskiej (patrz punkt 4.8). Pacjenci leczeni ponownie po długiej przerwie, muszą być bardzo uważnie obserwowani z uwagi na możliwość wystąpienia objawów nadwrażliwości typu późnego.

Zakażenia
Pacjenci muszą być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Remicade. Eliminacja infliksymabu może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie produktem leczniczym Remicade należy przerwać jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy.

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, w tym u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie produktu leczniczego Remicade. Pacjentom należy doradzić aby, jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia.

Czynnik martwicy nowotworu alfa (ang. tumour necrosis factor alfa, TNF_{α}) pośredniczy w zapaleniu i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną. Dane doświadczalne wskazują, że TNF_{α} jest istotny dla wewnątrzkomórkowego zwalczania zakażeń. Badania kliniczne wskazują, że obrona gospodarza przeciw zakażeniom jest zmniejszona u niektórych pacjentów leczonych infliksymabem.

Należy zauważyć, że zahamowanie TNF_{α} może maskować objawy zakażenia, takie jak np. gorączkę. Wczesne rozpoznanie nietypowych objawów klinicznych poważnych zakażeń i rzadkich, typowych objawów klinicznych oraz nietypowych zakażeń ma największy wpływ na skrócenie czasu do postawienia diagnozy i rozpoczęcia leczenia.

Pacjenci przyjmujący leki blokujące TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia.
U pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń prowadziły do zgonu; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności > 5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę.
Pacjentów leczonych produktem leczniczym Remicade, u których wystąpiło nowe zakażenie należy poddać bardzo dokładnej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Remicade i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybiczne do czasu opanowania zakażenia.

Gruźlica
Obserwowano przypadki czynnej gruźlicy u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Remicade. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remicade, każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebycia gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. Należy również przeprowadzić

u wszystkich pacjentów (można zastosować miejscowe zalecenia) odpowiednie badania przesiewowe (na przykład próba tuberkulinowa, rentgen klatki piersiowej i (lub) test wydzielania interferonu gamma). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w karcie przypominającej dla pacjenta. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z obniżoną odpornością.

W przypadku zdiagnozowania czynnej gruźlicy nie można rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Remicade (patrz punkt 4.3).

Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy. We wszystkich sytuacjach opisanych poniżej, należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z leczenia produktem leczniczym Remicade.

W przypadku zdiagnozowania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remicade należy podjąć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

U pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remicade.

Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remicade należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie.
U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Remicade obserwowano przypadki czynnej gruźlicy podczas leczenia gruźlicy utajonej i po jego zakończeniu.
Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia produktem leczniczym Remicade.

Inwazyjne zakażenia grzybicze
U pacjentów leczonych produktem leczniczym Remicade należy podejrzewać inwazyjne zakażenie grzybicze, takie jak aspergiloza, kandydoza, pneumocystoza, histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, w przypadku wystąpienia ciężkiej choroby układowej. Należy również skonsultować się z lekarzem specjalizującym się w rozpoznawaniu i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych na wczesnym etapie podczas badania tych pacjentów. Inwazyjne zakażenia grzybicze mogą występować raczej w postaci choroby rozsianej, niż umiejscowionej, a u niektórych pacjentów z czynnym zakażeniem badania w kierunku antygenów i przeciwciał mogą dawać wyniki ujemne. Należy wdrożyć odpowiednią przeciwgrzybiczą terapię empiryczną, jednocześnie prowadząc badania diagnostyczne, z uwzględnieniem zarówno ryzyka ciężkiej infekcji grzybiczej, jak i ryzyka leczenia przeciwgrzybiczego.

U pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania produktu leczniczego Remicade przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.

Choroba Crohna z przetokami
U pacjentów z chorobą Crohna z przetokami z ostrymi, ropnymi przetokami nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Remicade do czasu wykluczenia obecności źródła możliwej infekcji w szczególności ropnia (patrz punkt 4.3).

<u>Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)</u>
U pacjentów otrzymujących inhibitor TNF, w tym infliksymab, którzy byli długotrwałymi nosicielami wirusa HBV występowała wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonów.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remicade należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnimi wynikami badań w kierunku HBV zaleca się przeprowadzenie konsultacji z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosicieli wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Remicade, należy bardzo dokładnie monitorować w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia produktem leczniczym Remicade oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z leczeniem inhibitorami TNF w celu zahamowania wznowy HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Remicade i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych
Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano przypadki żółtaczki i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W pojedynczych przypadkach w wyniku niewydolności wątroby doszło do przeszczepienia wątroby lub zgonu. Pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi dysfunkcji wątroby należy badać w kierunku uszkodzenia wątroby. Jeśli wystąpi żółtaczka i (lub) aktywność AlAT jest ≥ 5 razy większa niż górna granica normy, należy zaniechać stosowania produktu leczniczego Remicade i wykonać dokładne badania występujących zaburzeń.

Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i anakinry
W badaniach klinicznych jednoczesne podanie anakinry i innego związku hamującego TNF_{α} - etanerceptu było związane z ciężkimi zakażeniami i neutropenią bez zwiększenia skuteczności w porównaniu do etanerceptu stosowanego osobno. Ze względu na rodzaj działań niepożądanych obserwowanych po podaniu etanerceptu w skojarzeniu z anakinrą można spodziewać się wystąpienia podobnych działań niepożądanych po podaniu anakinry i innych związków hamujących TNF_{α}. Z tego względu nie zaleca się kojarzenia produktu leczniczego Remicade z anakinrą.

Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i abataceptu
W badaniach klinicznych równoczesne podawanie antagonistów TNF i abataceptu było związane ze zwiększonym ryzykiem występowania zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, w porównaniu z samymi antagonistami TNF, natomiast nie prowadziło do uzyskania większej korzyści klinicznej. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Remicade w skojarzeniu z abataceptem.

Równoczesne podawanie innych leków biologicznych
Dane dotyczące podawania infliksymabu równocześnie z innymi produktami leczniczymi biologicznymi stosowanymi w leczeniu takich samych chorób, jakie leczy się infliksymabem, są niewystarczające. Nie zaleca się podawania infliksymabu równocześnie z tymi lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Zmiana jednego produktu leczniczego biologicznego z grupy DMARDS na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDS
Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny produkt leczniczy biologiczny należy zachować ostrożność, a pacjenci powinni być nadal monitorowani, gdyż nakładanie się na siebie działań leków biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zakażenia.

Szczepienia
Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remicade pacjenci otrzymali w miarę możliwości wszystkie szczepionki, jakie powinni przyjąć zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi kalendarza szczepień. Pacjenci stosujący infliksymab mogą być jednocześnie szczepieni, z wyłączeniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkty 4.5 i 4.6).

W podgrupie 90 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów uczestniczących w badaniu ASPIRE u podobnego odsetka pacjentów w każdej grupie leczenia (metotreksat plus: placebo [n = 17], Remicade w dawce 3 mg/kg mc. [n = 27] lub 6 mg/kg mc. [n = 46]) uzyskano skuteczne dwukrotne zwiększenie miana przeciwciał po podaniu poliwalentnej szczepionki przeciwko pneumokokom, co świadczy o tym, że produkt leczniczy Remicade nie zakłóca humoralnej odpowiedzi immunologicznej niezależnej od limfocytów T. Jednak wyniki badań przedstawione w opublikowanych artykułach dotyczące stosowania produktu leczniczego w różnych wskazaniach (np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczycy, chorobie Crohna) wskazują na to, że szczepionki niezawierające żywych drobnoustrojów podawane w trakcie leczenia anty-TNF, w tym produktu leczniczego Remicade, mogą wywołać słabszą odpowiedź immunologiczną niż u pacjentów nieotrzymujących leczenia anty-TNF.

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym
Dane dotyczące odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anty-TNF są ograniczone. Po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może dojść do rozwoju zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje z produktem leczniczym Remicade.

Ekspozycja niemowlęcia w okresie życia płodowego
U niemowląt narażonych w okresie życia płodowego na infliksymab, zgłaszano przypadki zgonów z powodu rozsianego zakażenia prątkami Bacillus Calmette-Guérin (ang. Bacillus Calmette-Guérin, BCG) po podaniu szczepionki BCG po porodzie. Po porodzie zaleca się zachowanie dwunastomiesięcznego okresu oczekiwania przed podaniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom narażonym w okresie życia płodowego na infliksymab. Jeżeli stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne lub infliksymab podawano wyłącznie w pierwszym trymestrze ciąży, można rozważyć podanie szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje we wcześniejszym terminie, gdy szczepienie wiąże się z wyraźną korzyścią kliniczną dla danego niemowlęcia (patrz punkt 4.6).

Ekspozycja niemowlęcia karmionego piersią
Nie zaleca się podawania szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje niemowlęciu karmionemu piersią w czasie, gdy matka przyjmuje infliksymab, chyba że stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne (patrz punkt 4.6).

Czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym
Podanie innych czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym, takich jak atenuowane bakterie (np. szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej), może spowodować rozwój zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z produktem leczniczym Remicade.

Zjawiska autoimmunizacyjne
Względny niedobór TNF_{α} wywołany leczeniem anty-TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego produktem leczniczym Remicade wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Remicade (patrz punkt 4.8).

Przypadki neurologiczne
Stosowanie czynników hamujących aktywność TNF, takich jak infliksymab, związane jest z przypadkami pojawienia się lub nasilenia objawów klinicznych i (lub) radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillain-Barré. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania anty-TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remicade. Jeśli rozwiną się te zaburzenia, należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Remicade.

Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne
W tych badaniach klinicznych czynników hamujących aktywność TNF, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków nowotworów złośliwych w tym chłoniaków u pacjentów otrzymujących związki hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych dla wszystkich zarejestrowanych wskazań częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych produktem leczniczym Remicade była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej, ale chłoniaki występowały rzadko. W okresie porejestracyjnym u pacjentów leczonych antagonistą TNF opisywano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, z wieloletnią wysoką aktywnością choroby, stwierdza się zwiększone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka.

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie produktu leczniczego Remicade u pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów u pacjentów leczonych produktem leczniczym Remicade niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. U pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia nowotworów złośliwych z powodu nałogowego palenia należy zachować ostrożność rozważając leczenie.

Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi aktywność TNF (patrz punkt 4.8). U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie czynnikami hamującymi aktywność TNF.

Należy również zachować ostrożność u pacjentów z łuszczycą, u których stosowano intensywne leczenie immunosupresyjne lub długotrwałe leczenie PUVA.

W okresie porejestracyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat) opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony (ang. hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL) u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF, w tym infliksymabem. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Prawie wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z antagonistą TNF lub bezpośrednio przed jego przyjęciem. Zdecydowana większość przypadków tej choroby w czasie leczenia produktem leczniczym Remicade wystąpiła u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego; w większości dotyczyły one młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z produktem leczniczym Remicade. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem leczniczym Remicade (patrz punkt 4.8).

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym produkt leczniczy Remicade, zgłaszano przypadki występowania czerniaka i raka z komórek Merkla (patrz punkt 4.8). Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry.

Populacyjne retrospektywne badanie kohortowe na podstawie danych ze szwedzkich rejestrów medycznych wykazało zwiększoną częstość występowania raka szyjki macicy u kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentek nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi lub populacji ogólnej, w tym kobiet w wieku powyżej

60 lat. Należy kontynuować rutynowe badania przesiewowe u kobiet leczonych produktem leczniczym Remicade, w tym u kobiet w wieku powyżej 60 lat.

Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjenci z długotrwającym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów, którzy wcześniej mieli dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i w czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsje zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Obecnie dostępne dane nie wykazują, że leczenie infliksymabem wpływa na ryzyko rozwoju dysplazji i raka jelita grubego.

Ponieważ nie określono prawdopodobieństwa zwiększonego ryzyka rozwoju raka u pacjentów z nowo zdiagnozowaną dysplazją leczonych produktem leczniczym Remicade, ryzyko i korzyści wynikające z kontynuowania leczenia dla każdego pacjenta powinny być dokładnie rozważone przez lekarza.

Niewydolność serca
Produkt leczniczy Remicade należy ostrożnie podawać pacjentom z umiarkowaną niewydolnością serca (NYHA klasa I/II). Pacjentów należy bardzo uważnie monitorować, a w razie wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilania się istniejących (patrz punkty 4.3 i 4.8) nie wolno kontynuować leczenia produktem leczniczym Remicade.

Reakcje hematologiczne
U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym produkt leczniczy Remicade, obserwowano przypadki niedokrwistości aplastycznej, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii. Wszyscy pacjenci powinni zostać poinstruowani o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej, jeśli wystąpią u nich objawy przedmiotowe lub podmiotowe mogące wskazywać na dyskrazję (np. utrzymująca się gorączka, powstawanie siniaków, krwawienie, bladość). U pacjentów z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Remicade.

Inne
W przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania infliksymabu. Pacjenci wymagający przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego podczas leczenia produktem leczniczym Remicade, muszą być bardzo uważnie monitorowani pod kątem powikłań infekcyjnych i nieinfekcyjnych, dlatego należy zastosować odpowiednie środki (patrz punkt 4.8).

W przypadku choroby Crohna brak odpowiedzi na leczenie może wskazywać na obecność ustalonego włókniejącego zwężenia jelita, która może wymagać leczenia chirurgicznego. Nie ma dowodu wskazujacego, że infliksymab pogarsza lub powoduje wystąpienia włókniejącego zwężenia jelita.

Szczególne grupy pacjentów
Pacjenci w podeszłym wieku
Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych produktem leczniczym Remicade, niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Część zakażeń miała skutek śmiertelny. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku ze względu na ryzyko wystąpienia zakażenia (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież
Zakażenia
W badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano u większego odsetka dzieci w porównaniu do pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8).

Szczepienia
Zaleca się, aby dzieci przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remicade otrzymały w miarę możliwości wszystkie szczepionki, jakie powinny przyjąć w danym wieku zgodnie

z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi kalendarza szczepień. Dzieci i młodzież stosujący infliksymab mogą być jednocześnie szczepieni, z wyłączeniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (patrz punkty 4.5 i 4.6).

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne
W okresie porejestracyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat), w tym Remicade, opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF, w tym infliksymabem. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Prawie wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z antagonistą TNF lub bezpośrednio przed jego przyjęciem. Zdecydowana większość przypadków tej choroby w czasie leczenia produktem leczniczym Remicade wystąpiła u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego; w większości dotyczyły one młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego AZA lub 6-MP z produktem leczniczym Remicade. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych produktem leczniczym Remicade (patrz punkt 4.8).

Zawartość sodu
Produkt leczniczy Remicade zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za ”wolny od sodu”. Produkt leczniczy Remicade jest jednak rozcieńczany w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do infuzji. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie (patrz punkt 6.6).

Zawartość polisorbatu 80
Produkt leczniczy Remicade zawiera 0,50 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej jednostce dawkowania, co odpowiada 0,05 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

U pacjentów z RZS, łuszczycowym zapaleniem stawów i chorobą Crohna wykazano, że jednoczesne podawanie metotreksatu lub innych immunomodulatorów i infliksymabu ogranicza tworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi i zwiększa jego stężenie w surowicy krwi. Jednakże wyniki te nie są pewne z uwagi na ograniczenia zastosowanej metody oznaczania infliksymabu i przeciwciał przeciwko infliksymabowi w surowicy.

Kortykosteroidy nie wykazują istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę infliksymabu.

Nie zaleca się kojarzenia produktu leczniczego Remicade z innymi biologicznymi, produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu tych samych chorób, w których podaje się produkt leczniczy Remicade, w tym także z anakinrą i abataceptem (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się równoczesnego stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje z produktem leczniczym Remicade. Nie zaleca się także podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom narażonym w okresie życia płodowego na infliksymab przez 12 miesięcy po porodzie. Jeżeli stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne lub infliksymab podawano wyłącznie w pierwszym trymestrze ciąży, można rozważyć podanie szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje we wcześniejszym terminie, gdy szczepienie wiąże się z wyraźną korzyścią kliniczną dla danego niemowlęcia (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się podawania szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje niemowlęciu karmionemu piersią w czasie, gdy matka przyjmuje infliksymab, chyba że stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z produktem leczniczym Remicade (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych, aby zapobiec zajściu w ciążę. Stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia produktem leczniczym Remicade.

Ciąża
Umiarkowana liczba prospektywnie rejestrowanych ciąż, zakończonych żywym urodzeniem o znanym zakończeniu w czasie których zastosowano infliksymab, w tym około 1100 ciąż w czasie których stosowano infliksymab w pierwszym trymestrze, nie wskazuje na zwiększenie odsetka wad rozwojowych u noworodków.

Na podstawie badania obserwacyjnego prowadzonego w północnej Europie, u kobiet u których stosowano infliksymab w czasie ciąży (z jednoczesnym stosowaniem lub bez jednoczesnego stosowania leków immunomodulacyjnych/kortykosteroidów, 270 ciąż) zaobserwowano zwiększone ryzyko (OR, 95% CI; wartość p) wykonania cesarskiego cięcia (1,50; 1,14-1,96; p = 0,0032), wystąpienia porodu przedwczesnego (1,48; 1,05-2,09; p = 0,024), noworodków za małych w stosunku do wieku ciążowego (2,79; 1,54-5,04; p = 0,0007) oraz noworodków z niską masą urodzeniową (2,03; 1,41-2,94; p = 0,0002) w porównaniu do kobiet u których stosowano wyłącznie leki immunomodulacyjne/kortykosteroidy (6460 ciąż). Potencjalne znaczenie narażenia na infliksymab i (lub) nasilenia choroby podstawowej w tych przypadkach pozostaje niejasne.

Z uwagi na hamowanie TNF_{α}, infliksymab podawany w czasie ciąży może zaburzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodków. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u myszy, z zastosowaniem analogicznego przeciwciała, które wybiórczo hamuje aktywność mysiego TNF_{α}, nie stwierdzono działania toksycznego na organizm matki oraz działania embriotoksycznego i teratogennego (patrz punkt 5.3).

Dostępne doświadczenie kliniczne jest ograniczone. Infliksymab należy stosować u kobiet w okresie ciąży wyłącznie, jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

Infliksymab przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt do 12 miesięcy po porodzie. Niemowlęta narażone w okresie życia płodowego na infliksymab mogą być w grupie zwiększonego ryzyka zakażenia, w tym ciężkiego rozsianego zakażenia, które może zagrażać życiu. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje (np. szczepionki BCG) niemowlętom, narażonym w okresie życia płodowego na infliksymab przez 12 miesięcy po porodzie (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeżeli stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne lub infliksymab podawano wyłącznie w pierwszym trymestrze ciąży, można rozważyć podanie szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje we wcześniejszym terminie, gdy szczepienie wiąże się z wyraźną korzyścią kliniczną dla danego niemowlęcia. Zgłaszano również przypadki agranulocytozy (patrz punkt 4.8).

Karmienie piersią
Ograniczone dane z opublikowanej literatury wskazują, że infliksymab był wykrywany w niewielkich ilościach w mleku ludzkim w stężeniach do 5% stężenia w surowicy u matki. Infliksymab był także wykrywany w surowicy u niemowlęcia po ekspozycji na infliksymab podczas karmienia piersią. Chociaż przewiduje się, że ekspozycja ogólnoustrojowa u niemowlęcia karmionego piersią będzie niska, ponieważ infliksymab jest w znacznym stopniu rozkładany w przewodzie pokarmowym, nie

zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlęciu karmionemu piersią w czasie, gdy matka przyjmuje infliksymab, chyba że stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne. Można rozważyć stosowanie infliksymabu podczas karmienia piersią.

Płodność
Niepełne wyniki badań przedklinicznych nie pozwalają określić wpływu infliksymabu na płodność i funkcje rozrodcze (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Remicade może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Po podaniu produktu leczniczego Remicade mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem czynników blokujących TNF, zgłaszanych w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Remicade należały reaktywacja HBV, zastoinowa niewydolność serca (ang. congestive heart failure, CHF), ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, białaczka, rak z komórek Merkla, czerniak, nowotwory u dzieci, sarkoidoza/reakcja sarkoidopodobna, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją (patrz punkt 4.4).

Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym
W Tabeli 1 przedstawione są działania niepożądane, zebrane z danych z badań klinicznych, jak również działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek, obejmujące także przypadki zakończone zgonem. Działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów narządowych uporządkowano wg. następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1
Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes).
Często:	Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień).
Niezbyt często:	Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza, grzybica paznokci).

Rzadko:	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydioidomykoza, kryptokokoza, blastomykoza], zakażenia bakteryjne [zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza] oraz zakażenia wirusowe [wirus cytomegalii]), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
Częstość nieznana:	Zakażenie z przełamania po zaszczepieniu (po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab)*.
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Rzadko:	Chłoniak, chłoniak nieziarniczy, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak, rak szyjki macicy.
Częstość nieznana:	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych mężczyzn z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla, mięsak Kaposiego.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.
Niezbyt często:	Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza.
Rzadko:	Agranulocytoza (w tym u niemowląt po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab), zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa.
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często:	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego.
Niezbyt często:	Reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczą.
Rzadko:	Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często:	Dyslipidemia.
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Depresja, bezsenność.
Niezbyt często:	Amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość.
Rzadko:	Apatia.
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Ból głowy.
Często:	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja.
Niezbyt często:	Napad padaczkowy, neuropatia.
Rzadko:	Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa).
Częstość nieznana:	Incydenty naczyniowo-mózgowe występujące w ścisłym związku czasowym z infuzją.

Zaburzenia oka	
Często:	Zapalenie spojówek.
Niezbyt często:	Zapalenie rogówki, obrzęk okołooczodołowy, jęczmień.
Rzadko:	Wewnętrzne zapalenie oka.
Częstość nieznana:	Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu 2 godzin po infuzji.
Zaburzenia serca	
Często:	Tachykardia, kołatania serca.
Niezbyt często:	Niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia.
Rzadko:	Sinica, wysięk osierdziowy.
Częstość nieznana:	Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego.
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy.
Niezbyt często:	Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki.
Rzadko:	Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często:	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok.
Często:	Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa.
Niezbyt często:	Obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy.
Rzadko:	Śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc).
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Bóle brzucha, nudności.
Często:	Krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie.
Niezbyt często:	Perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Niezbyt często:	Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego.
Rzadko:	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczka.
Częstość nieznana:	Niewydolność wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczyca krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie.
Niezbyt często:	Wysypka pęcherzowa, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry.
Rzadko:	Martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyraczność, linijna IgA dermatoza pęcherzowa (ang. linear IgA bullous dermatosis, LABD), ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), reakcje liszajowate.
Częstość nieznana:	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Zakażenie układu moczowego.
Niezbyt często:	Odmiedniczkowe zapalenie nerek.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często:	Zapalenie pochwy.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Reakcje związane z infuzją, ból.
Często:	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk.
Niezbyt często:	Zaburzenia procesów gojenia.
Rzadko:	Zmiany ziarniniakowe.
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często:	Dodatnie autoprzeciwciała, przyrost masy ciała[1].
Rzadko:	Nieprawidłowy układ dopełniacza.
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Częstość nieznana:	Powikłania po zabiegach (w tym powikłania infekcyjne i nieinfekcyjne).

* w tym gruźlica bydlęca (rozsiane zakażenie BCG), patrz punkt 4.4

[1] Dla badań klinicznych z udziałem osób dorosłych prowadzonych dla wszystkich wskazań w 12. miesiącu kontrolowanego okresu badania mediana przyrostu masy ciała wyniosła 3,50 kg w przypadku uczestników leczonych infliksymabem w porównaniu z 3,00 kg u osób przyjmujących placebo. Mediana przyrostu masy ciała w przypadku wskazań związanych z chorobą zapalną jelit wyniosła 4,14 kg w przypadku osób leczonych infliksymabem w porównaniu z 3,00 kg u osób przyjmujących placebo, natomiast w przypadku wskazań reumatologicznych było to 3,40 kg dla osób leczonych infliksymabem i 3,00 kg dla osób przyjmujących placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją zdefiniowano w badaniach klinicznych jako każde zdarzenie niepożądane występujące w czasie infuzji lub w ciągu 1 godziny po infuzji. W badaniach klinicznych III fazy, u około 18% pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z 5% pacjentów otrzymujących placebo wystąpiły reakcje związane z infuzją. Reakcja poinfuzyjna wystąpiła u większej liczby pacjentów z grupy przyjmującej infliksymab w monoterapii niż u pacjentów przyjmujących infliksymab jednocześnie z lekami immunomodulującymi. Zaprzestano leczenia u około 3% pacjentów z powodu działań związanych z infuzją. Objawy ustąpiły u wszystkich pacjentów w wyniku wdrożenia odpowiedniego leczenia lub samoistnie. W grupie leczonej infliksymabem, w której reakcja poinfuzyjna wystąpiła w fazie indukcji (do 6 tygodnia), w okresie leczenia podtrzymującego (od 7 do 54 tygodnia) reakcja poinfuzyjna wystąpiła u 27% pacjentów. W grupie, w której w fazie indukcji nie wystąpiła reakcja poinfuzyjna, w okresie leczenia podtrzymującego wystąpiła ona u 9% pacjentów.

W badaniu klinicznym pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (ASPIRE), czas trwania pierwszych trzech wlewów miał wynosić ponad 2 godziny. U pacjentów, u których nie wystąpiły ciężkie reakcje poinfuzyjne, czas trwania kolejnych wlewów mógł być skrócony do nie mniej niż 40 minut. W tym badaniu klinicznym, 66% pacjentów (687 na 1040) otrzymało przynajmniej jedną infuzję o skróconym czasie trwania - 90 minut lub krócej, a 44% pacjentów (454 na 1040) otrzymało przynajmniej jedną infuzję o skróconym czasie trwania - 60 minut lub krócej. Wśród pacjentów leczonych infliksymabem, którzy otrzymali przynajmniej jedną infuzję o skróconym czasie trwania, reakcje związane z infuzją wystąpiły u 15% pacjentów a ciężkie reakcje związane z infuzją u 0,4% pacjentów.

W badaniu klinicznym SONIC z udziałem pacjentów z chorobą Crohna reakcje związane z infuzją wystąpiły u 16,6% (27/163) pacjentów przyjmujących infliksymab w monoterapii, u 5% (9/179) pacjentów przyjmujących infliksymab w skojarzeniu z AZA oraz u 5,6% (9/161) pacjentów przyjmujących AZA w monoterapii. Jedna ciężka reakcja związana z infuzją (< 1%) wystąpiła u pacjenta przyjmującego infliksymab w monoterapii.

Z doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego Remicade do obrotu, z jego podawaniem związane były przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, w tym obrzęku krtani/gardła i ciężkiego skurczu oskrzeli oraz drgawek (patrz punkt 4.4).
Obserwowano przypadki przemijającej utraty wzroku występujące w czasie infuzji lub w ciągu 2 godzin po infuzji produktu leczniczego Remicade. Obserwowano przypadki (niektóre ze skutkiem śmiertelnym) niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału mięśnia sercowego oraz zaburzeń rytmu serca. Niektóre z nich występowały w ścisłym związku czasowym z infuzją infliksymabu. Obserwowano również incydenty naczyniowo-mózgowe występujące w ścisłym związku czasowym z infuzją infliksymabu.

Reakcje na wlew po ponownym podaniu produktu leczniczego Remicade
Przeprowadzono badanie kliniczne u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego leczenia podtrzymującego za pomocą produktu leczniczego Remicade w porównaniu z ponownym leczeniem według schematu indukcyjnego (maksymalnie cztery wlewy w tygodniu zerowym, 2., 6. i 14.) po rzucie choroby. Pacjenci nie otrzymywali równolegle żadnych leków immunosupresyjnych. Poważne reakcje na wlew stwierdzono u 4% (8/219) pacjentów z grupy poddanej ponownemu leczeniu oraz u < 1% (1/222) pacjentów z grupy poddanej leczeniu podtrzymującemu. Większość poważnych reakcji na wlew miało miejsce podczas drugiego wlewu w 2. tygodniu. Odstęp pomiędzy ostatnią dawką podtrzymującą a pierwszą dawką reindukcyjną wynosił od 35 do 231 dni. Objawy obejmowały między innymi duszność, pokrzywkę, obrzęk twarzy i niedociśnienie. We wszystkich przypadkach leczenie produktem leczniczym Remicade przerwano i (lub) zastosowano inne leczenie, uzyskując całkowite ustąpienie objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Nadwrażliwość typu późnego
W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one, gdy przerwa w stosowaniu produktu leczniczego Remicade była krótsza niż 1 rok. W badaniach dotyczących łuszczycy reakcje nadwrażliwości typu późnego występowały we wczesnym okresie leczenia. Objawy podmiotowe i przedmiotowe obejmowały bóle mięśni i (lub) bóle stawów, z gorączką i (lub) wysypką. U niektórych pacjentów występował świąd, obrzęk twarzy, dłoni lub warg, utrudnione połykanie, pokrzywka, bóle gardła i bóle głowy.

Brak wystarczających danych dotyczących częstości występowania reakcji nadwrażliwości typu późnego po przerwie w stosowaniu produktu leczniczego Remicade dłuższej niż 1 rok. Jednakże ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami produktu leczniczego Remicade (patrz punkt 4.4).

W trwającym rok badaniu klinicznym z powtarzanymi infuzjami u pacjentów z chorobą Crohna (ACCENT I study) częstość występowania objawów przypominających chorobę posurowiczą wynosiła 2,4%.

Immunogenność
U pacjentów, u których powstały przeciwciała przeciwko infliksymabowi było większe prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji związanych z infuzją niż u tych, którzy nie mieli przeciwciał (około 2-3 razy). Równoczesne zastosowanie leczenia immunosupresyjnego wydaje się zmniejszać częstość reakcji związanych z infuzją.
W badaniach klinicznych po podaniu jednorazowym i wielokrotnym infliksymabu w dawkach od 1 do 20 mg/kg mc., wykryto przeciwciała przeciwko infliksymabowi u 14% pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu i u 24% pacjentów niepoddanych leczeniu immunosupresyjnemu. Wśród pacjentów z RZS, którzy otrzymali zalecony schemat powtarzanego leczenia metotreksatem,

przeciwciała przeciwko infliksymabowi wystąpiły u 8% leczonych. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. sam lub w skojarzeniu z metotreksatem, obecność przeciwciał stwierdzono u 15% pacjentów (przeciwciała były obecne u 4% pacjentów otrzymujących metotreksat i u 26% pacjentów, którzy nie stosowali metotreksatu przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remicade). U pacjentów z chorobą Crohna, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące, przeciwciała przeciwko infliksymabowi wystąpiły u 3,3% pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne oraz u 13,3% pacjentów, którzy ich nie przyjmowali. Częstość występowania przeciwciał była 2-3 razy większa niż u pacjentów leczonych epizodycznie. Z powodu ograniczeń metody, negatywny wynik nie wykluczał obecności przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi. U pacjentów, u których oznaczono wysokie miano przeciwciał przeciwko infliksymabowi, odnotowano zmniejszenie skuteczności leku. U pacjentów z łuszczycą, u których stosowano infliksymab w leczeniu podtrzymującym bez równoczesnego podawania immunomodulatorów, przeciwciała wobec infliksymabu powstały u około 28% pacjentów (patrz punkt 4.4: „Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość”).

Zakażenia
U pacjentów leczonych produktem leczniczym Remicade obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń prowadziły do zgonu; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności > 5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych 36% pacjentów leczonych infliksymabem było leczonych z powodu zakażeń w porównaniu do 25% pacjentów, którym podawano placebo.

W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów częstość występowania ciężkich zakażeń, w tym zapalenia płuc, była większa u pacjentów leczonych infliksymabem w skojarzeniu z metotreksatem niż u pacjentów leczonych samym metotreksatem, szczególnie po podaniu dawek 6 mg/kg mc. lub większych (patrz punkt 4.4).

W spontanicznych raportach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zakażenia są najczęściej występującym ciężkim działaniem niepożądanym. Niektóre z tych przypadków prowadziły do zgonu. Prawie 50% opisanych zgonów związanych było z wystąpieniem zakażenia. Informowano o wystąpieniu śmiertelnych przypadków gruźlicy, w tym gruźlicy prosówkowej i gruźlicy o pozapłucnej lokalizacji (patrz punkt 4.4).

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne
W badaniach klinicznych infliksymabu, w których leczono 5780 pacjentów, obejmujących 5494 pacjento/lat, stwierdzono 5 przypadków chłoniaków i 26 przypadków nowotworów złośliwych, które nie były chłoniakami, w porównaniu z brakiem chłoniaków i 1 przypadkiem nowotworu złośliwego, który nie był chłoniakiem, u 1600 pacjentów w grupie placebo, obejmującej 941 pacjento/lat.

W trwającej do 5 lat długotrwałej obserwacji bezpieczeństwa stosowania u pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych infliksymabu i obejmującej 6234 pacjento/lat (3210 pacjentów) stwierdzono 5 przypadków chłoniaków i 38 przypadków nowotworów złośliwych niebędących chłoniakami.

Informowano o przypadkach nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek (patrz punkt 4.4).

W eksploracyjnym badaniu klinicznym obejmującym pacjentów ze średnionasiloną lub ciężką POChP, którzy palili papierosy w czasie badania lub w przeszłości, 157 dorosłych pacjentów leczono produktem leczniczym Remicade w dawkach podobnych do stosowanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i choroby Crohna. U dziewięciu z nich ujawniły się nowotwory, w tym 1 przypadek chłoniaka. Mediana czasu obserwacji wynosiła 0,8 lat (częstość 5,7% [95% CI 2,65%-10,6%]). Stwierdzono jeden przypadek nowotworu wśród 77 pacjentów grupy kontrolnej (mediana czasu

obserwacji wynosiła 0,8 lat (częstość 1,3% [95% CI 0,03%-7,0%]). Większość nowotworów rozwinęła się w obrębie płuc lub głowy i szyi.

Populacyjne, retrospektywne badanie kohortowe wykazało zwiększoną częstość występowania raka szyjki macicy u kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentek nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi lub populacji ogólnej, w tym kobiet w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4).

Ponadto w okresie po dopuszczeniu do obrotu stwierdzono przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem leczniczym Remicade. Zdecydowana większość tych przypadków dotyczyła pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Większość z nich dotyczyła młodzieży oraz młodych dorosłych mężczyzn (patrz punkt 4.4).

Niewydolność serca
W II fazie badań oceniających wpływ produktu leczniczego Remicade na wystąpienie CHF, obserwowano w grupie pacjentów leczonych produktem leczniczym Remicade większą śmiertelność z powodu nasilającej się niewydolności serca, szczególnie wśród pacjentów otrzymujących dawki większe niż 10 mg/kg mc. (tj. podwójna maksymalna zatwierdzona dawka). W tym badaniu 150 pacjentom z klasą III-IV NYHA CHF (pojemność wyrzutowa lewej komory ≤ 35%) podano 3 infuzje produktu leczniczego Remicade w dawce 5 mg/kg mc., 10 mg/kg mc. lub placebo przez okres 6 tygodni. Do 38 tygodnia zmarło 9 ze 101 pacjentów leczonych produktem leczniczym Remicade (2 otrzymujących dawkę 5 mg/kg mc. i 7 otrzymujących dawkę 10 mg/kg mc.) w porównaniu do jednego zgonu, który nastąpił wśród 49 pacjentów z grupy placebo.
Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu stwierdzono przypadki nasilenia niewydolności serca u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Remicade, u których występowały lub nie czynniki precypitujące. Istnieją również doniesienia o nowych przypadkach niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby serca w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów mieli mniej niż 50 lat.

Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych
W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Remicade obserwowano łagodne do średnio nasilonego zwiększenie aktywności AlAT i AspAT bez rozwoju w kierunku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Obserwowano zwiększenie aktywności AlAT ≥ 5 razy niż górna granica normy (patrz Tabela 2). Zwiększenie aktywności aminotransferaz (częściej AlAT niż AspAT) obserwowano u większej liczby pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Remicade niż grupy kontrolnej, zarówno w czasie stosowania produktu leczniczego Remicade w monoterapii jak i w czasie stosowania w skojarzeniu z innymi związkami immunosupresyjnymi. W większości przypadków zaburzenia aktywności aminotransferaz były przemijające. Jednakże, u niewielkiej grupy pacjentów stwierdzono dłużej trwające zwiększenie aktywności. Można stwierdzić, że pacjenci, u których wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT i AspAT nie mieli objawów, a zaburzenia zmniejszyły się lub ustąpiły albo w czasie dalszego podawania produktu leczniczego albo po zaprzestaniu jego podawania lub modyfikacji leczenia skojarzonego. Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Remicade, obserwowano przypadki żółtaczki i zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Tabela 2
Stosunek ilościowy pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT w badaniach klinicznych

Wskazania	Liczba pacjentów[3]		Średni czas obserwacji (tygodnie)[4]		≥ 3 x górna granica normy		≥ 5 x górna granica normy	
	placebo	infliksymab	placebo	infliksymab	placebo	infliksymab	placebo	infliksyimab
Reumatoidalne zapalenie stawów[1]	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Choroba Crohna[2]	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%

Wskazania	Liczba pacjentów[3]		Średni czas obserwacji (tygodnie)[4]		≥ 3 x górna granica normy		≥ 5 x górna granica normy	
	placebo	infliksymab	placebo	infliksymab	placebo	infliksymab	placebo	infliksyimab
Choroba Crohna u dzieci	Nie dotyczy	139	Nie dotyczy	53,0	Nie dotyczy	4,4%	Nie dotyczy	1,5%
Wrzodziejące zapalenie jelita	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Wrzodziejące zapalenie jelita u dzieci i młodzieży	Nie dotyczy	60	Nie dotyczy	49,4	Nie dotyczy	6,7%	Nie dotyczy	1,7%
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Łuszczyca stawowa	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Łuszczyca plackowata	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

[1] Pacjenci w grupie placebo otrzymywali metotreksat, natomiast pacjenci w grupie infliksymabu otrzymywali infliksymab i metotreksat.

[2] W 2 badaniach klinicznych III fazy dotyczących choroby Crohna, ACCENT I i ACCENT II, pacjenci w grupie placebo otrzymali dawkę początkową 5 mg/kg mc. infliksymabu na początku badania oraz placebo w fazie podtrzymującej. Pacjenci, którzy byli przydzieleni do grupy podtrzymującej placebo a następnie do infliksymabu, są uwzględnieni w grupie infliksymabu w analizie AlAT. W badaniu klinicznym fazy IIIb dotyczącym choroby Crohna, SONIC, oprócz infuzji z placebo infliksymabu pacjenci z grupy placebo przyjmowali również AZA 2,5 mg/kg mc./dobę jako czynną kontrolę.

[3] Liczba pacjentów, u których badano AlAT.

[4] Średni czas obserwacji na podstawie leczonych pacjentów.

Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA)/Przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA (dsDNA)
W wyniku obserwacji pacjentów w badaniach klinicznych u około połowy pacjentów leczonych infliksymabem, u których na początku leczenia nie wykryto ANA, stwierdzono obecność tych przeciwciał w trakcie leczenia, w porównaniu do około jednej piątej pacjentów z grupy placebo. Przeciwciała przeciw dwuniciowemu dsDNA stwierdzono u około 17% pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z 0% pacjentów z grupy placebo. 57% pacjentów leczonych infliksymabem pozostało anty-ds DNA pozytywnych w czasie ostatniego oznaczenia. Jednakże doniesienia o występowaniu tocznia i zespołu toczniopodobnego nie zdarzają się często (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Pacjenci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów
Produkt leczniczy Remicade był oceniany w badaniu klinicznym obejmującym 120 pacjentów (zakres wieku 4-17 lat) z czynną postacią młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów mimo stosowania metotreksatu. Pacjenci otrzymywali 3 lub 6 mg/kg mc. infliksymabu według schematu trzech dawek (odpowiednio w tygodniu 0, 2, 6 lub w tygodniu 14, 16, 20), po którym zastosowano leczenie podtrzymujące co 8 tygodni w połączeniu z metotreksatem.

Reakcje związane z infuzją
Reakcje związane z infuzją wystąpiły u 35% pacjentów z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących 3 mg/kg mc., w porównaniu z 17,5% pacjentów otrzymujących 6 mg/kg mc. W grupie otrzymującej 3 mg/kg mc. u 4 z 60 pacjentów wystąpiła ciężka reakcja związana z infuzją i u 3 pacjentów zaobserwowano możliwą reakcję anafilaktyczną (z czego 2 przypadki należały do ciężkich reakcji związanych z infuzją). W grupie otrzymującej 6 mg/kg mc., u 2 spośród 57 pacjentów wystąpiła ciężka reakcja związana z infuzją, z czego u jednego mogła mieć charakter reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.4).

Immunogenność
Przeciwciała przeciwko infliksymabowi wystąpiły u 38% pacjentów otrzymujących 3 mg/kg mc. w porównaniu z 12% pacjentów otrzymujących 6 mg/kg mc. Miano przeciwciał było wyraźnie wyższe w przypadku stosowania 3 mg/kg mc. w porównaniu z 6 mg/kg mc.

Infekcje
Infekcje występowały u 68% (41/60) dzieci otrzymujących 3 mg/kg mc. w ciągu 52 tygodni, u 65% (37/57) dzieci otrzymujących infliksymab 6 mg/kg mc. w ciągu 38 tygodni i u 47% (28/60) dzieci otrzymujących placebo w ciągu 14 tygodni (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież chore na chorobę Crohna
W badaniu klinicznym REACH (patrz punkt 5.1) stwierdzono częstsze występowanie niżej wymienionych działań niepożądanych u dzieci z chorobą Crohna, niż u dorosłych: niedokrwistość (10,7%), krew w stolcu (9,7%), leukopenia (8,7%), zaczerwienienie twarzy (8,7%), zakażenie wirusowe (7,8%), neutropenia (6,8%), zakażenie bakteryjne (5,8%) i reakcja alergiczna dróg oddechowych (5,8%). Ponadto stwierdzono występowanie złamania kości (6,8%), jednak nie ustalono związku przyczynowego. Pozostałe szczególne uwagi przedstawiono poniżej.

Reakcje związane z infuzją
W badaniu REACH, u 17,5% zrandomizowanych pacjentów wykazano jedną lub więcej reakcji związanych z infuzją. Nie stwierdzono ciężkich reakcji związanych z infuzją, a u 2 uczestników badania REACH wykazano niezaliczaną do ciężkich reakcję anafilaktyczną.

Immunogenność
U 3 (2,9%) badanych dzieci stwierdzono przeciwciała przeciw infliksymabowi.

Infekcje
W badaniu klinicznym REACH infekcje stwierdzono u 56,3% randomizowanych uczestników badania leczonych infliksymabem. Infekcje stwierdzano częściej u pacjentów otrzymujących infuzje w odstępie 8 tygodni, niż u pacjentów otrzymujących infuzje w odstępie 12 tygodni (odpowiednio 73,6% i 38,0%), natomiast ciężkie infekcje stwierdzono u 3 pacjentów w grupie z odstępami 8-tygodniowymi oraz u 4 pacjentów w grupie z odstępami 12-tygodniowymi w leczeniu podtrzymującym. Najczęściej zgłaszanymi infekcjami było zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie gardła, a najczęściej zgłaszaną ciężką infekcją był ropień. Zgłoszono 3 przypadki zapalenia płuc (w tym 1 ciężki) i 2 przypadki półpaśca (obydwa nie były ciężkie).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży
Działania niepożądane zgłaszane w badaniach dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży (C0168T72) oraz u dorosłych (ACT 1 i ACT 2) były na ogół takie same. Najczęściej występującymi w badaniu C0168T72 działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, bóle brzucha, gorączka i bóle głowy. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, przy czym częstość występowania tego zdarzenia niepożądanego była większa w grupie otrzymującej leczenie co 12 tygodni niż w grupie otrzymującej leczenie co 8 tygodni.

Reakcje związane z infuzją dożylną
Ogółem u 8 (13,3%) spośród 60 leczonych pacjentów wystąpiła co najmniej jedna reakcja na wlew, przy czym 4 z 22 przypadków (18,2%) stwierdzono w grupie, w której leczenie podtrzymujące stosowano raz na 8 tygodni, a 3 z 23 przypadków (13,0%) stwierdzono w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące raz na 12 tygodni. Nie zgłoszono żadnych ciężkich reakcji na wlew. We wszystkich przypadkach reakcja na wlew miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Immunogenność
Do 54. tygodnia przeciwciała skierowane przeciwko infliksymabowi wykryto u 4 pacjentów (7,7%).

Zakażenia
W badaniu C0168T72 zakażenia zgłoszono u 31 (51,7%) spośród 60 leczonych pacjentów, a 22 uczestników (36,7%) wymagało zastosowania leków przeciwbakteryjnych podawanych drogą doustną lub pozajelitową. Odsetek pacjentów uczestniczących w badaniu C0168T72, u których stwierdzono zakażenie, był zbliżony do odsetka odnotowanego w badaniu dotyczącym leczenia choroby Crohna u dzieci i młodzieży (REACH), ale wyższy niż odsetek wykryty w badaniach dotyczących leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych (ACT 1 i ACT 2). Całkowita częstość występowania zakażeń w badaniu C0168T72 wyniosła 13/22 (59%) w grupie, w której leczenie podtrzymujące stosowano raz na 8 tygodni i 14/23 (60,9%) w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące raz na 12 tygodni. Najczęściej zgłaszanymi infekcjami w obrębie układu oddechowego były zakażenia górnych dróg oddechowych (7/60 [12%]) oraz zapalenie gardła (5/60 [8%]). Przypadki ciężkich zakażeń zgłoszono u 12% (7/60) wszystkich leczonych pacjentów.

W tym badaniu więcej pacjentów liczyła grupa dzieci w wieku od 12 do 17 lat niż grupa dzieci w wieku od 6 do 11 lat (45/60 [75,0%]) w porównaniu z 15/60 [25,0%]). Chociaż liczba pacjentów w każdej podgrupie jest zbyt mała, aby można było wyciągnąć jakiekolwiek rozstrzygające wnioski dotyczące wpływu wieku na zdarzenia związane z bezpieczeństwem leczenia, w młodszej grupie wiekowej odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane i którzy zrezygnowali z leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, był większy niż w starszej grupie wiekowej. Choć odsetek pacjentów z zakażeniami był również wysoki w młodszej grupie wiekowej, jeśli chodzi o ciężkie zakażenia wskaźnik zachorowań był podobny w obu wyodrębnionych grupach wiekowych. Ogółem odsetek przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych i reakcji na wlew był zbliżony w grupie dzieci w wieku od 6 do 11 lat i w wieku od 12 do 17 lat.

Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu
Po wprowadzeniu do obrotu, w grupie ciężkich działań niepożądanych związanych z infliksymabem w populacji dziecięcej zgłaszano spontanicznie między innymi: chłoniaki T-komórkowe wątroby i śledziony, przejściowe zaburzenia dotyczące enzymów wątrobowych, zespoły toczniopodobne i obecność autoprzeciwciał (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Dodatkowe informacje dotyczące populacji szczególnych
Pacjenci w podeszłym wieku
W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych infliksymabem w skojarzeniu z metotreksatem (11,3%), niż u pacjentów poniżej 65. roku życia (4,6%). W przypadku pacjentów leczonych samym metotreksatem częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 5,2% u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, zaś 2,7% wśród pacjentów poniżej 65. roku życia (patrz 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie stwierdzono przypadków przedawkowania produktu leczniczego. Podanie pojedynczych dawek do 20 mg/kg mc. nie powodowało objawów toksyczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF_α), kod ATC: L04AB02.

Mechanizm działania
Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (ang. tumour necrosis factor, TNF_α) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF_β).

Działanie farmakodynamiczne
Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF_α w różnorodnych testach biologicznych *in vitro.* Infliksymab zapobiega chorobie u transgenicznych myszy, u których rozwija się zapalenie wielostawowe jako wynik konstytucyjnej ekspresji ludzkiego TNF_α. Kiedy podano go po wystąpieniu objawów choroby umożliwiał gojenie uszkodzonych stawów. *In vivo*, infliksymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF_α, co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF_α.

Zwiększone stężenie TNF_α oznaczane w stawach pacjentów chorych na RZS korelowało z większą aktywnością choroby. W RZS leczenie infliksymabem zmniejszało naciek komórek zapalnych do objętych stanem zapalnym stawów, jak również ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek. Po leczeniu infliksymabem występowało u pacjentów zmniejszenie stężenia interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) w surowicy, oraz zwiększenie stężenia hemoglobiny u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z wyjściowo obniżonym stężeniem hemoglobiny, w porównaniu do wyników wyjściowych. Ponadto po stymulacji mitogennej *in vitro* nie wykazywano znacznego zmniejszenia liczby limfocytów we krwi obwodowej ani reakcji rozrostowej w porównaniu z komórkami nieleczonych pacjentów. U pacjentów z łuszczycą leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie zapalenia naskórka i normalizację różnicowania keratynocytów w blaszkach łuszczycowych. W łuszczycowym zapaleniu stawów krótkotrwałe leczenie produktem leczniczym Remicade zmniejsza liczbę komórek T i naczyń krwionośnych w błonie maziowej i skórnych zmianach łuszczycowych.

Histologiczna ocena wycinków okrężnicy, pobieranych przed i 4 tygodnie po podaniu infliksymabu, wykazała znaczne zmniejszenie oznaczalnego TNF_α. Leczenie infliksymabem pacjentów z chorobą Crohna związane było także ze znacznym zmniejszeniem zwykle podwyższonego stężenia wskaźnika stanu zapalnego - białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy. Całkowita liczba białych krwinek, we krwi obwodowej pacjentów leczonych infliksymabem, ulegała tylko nieznacznym zmianom, chociaż zmiany w liczbie limfocytów, monocytów i krwinek białych obojętnochłonnych odzwierciedlały przesunięcia w kierunku normy. Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (ang. peripheral blood mononuclear cells, PBMC) pacjentów leczonych infliksymabem wykazywały niezmniejszoną odpowiedź proliferacyjną na bodźce, w porównaniu z komórkami pacjentów nieleczonych. W wyniku leczenia infliksymabem nie obserwowano żadnych istotnych zmian w produkcji cytokin przez stymulowane PBMC. Analiza komórek jednojądrzastych blaszki właściwej, otrzymanych w wyniku biopsji błony śluzowej jelita wykazała, że leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie liczby komórek zdolnych do wydzielania TNF_α i interferonu γ. Dodatkowe badania histologiczne udowodniły, że leczenie infliksymabem zmniejsza napływ komórek zapalnych do obszarów jelit dotkniętych chorobą oraz obecność wskaźników stanu zapalnego w tych miejscach. Ocena endoskopowa błony śluzowej jelita wykazała cechy gojenia błony śluzowej u pacjentów leczonych infliksymabem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych

Skuteczność infliksymabu oceniano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych podstawowych badaniach klinicznych: ATTRACT i ASPIRE. W obu badaniach zezwolono na jednoczesne stosowanie stałych dawek kwasu foliowego, doustnych kortykosteroidów (≤ 10 mg/dobę) i (lub) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Głównym punktem oceny było zmniejszenie objawów choroby według kryteriów American College of Rheumatology (ACR) (ACR20 dla badania ATTRACT, punkt ACR-N dla badania ASPIRE), zapobieganie zniszczeniu stawów i poprawa sprawności fizycznej. Zmniejszenie objawów choroby określano jako co najmniej 20% poprawę (ACR 20), biorąc pod uwagę liczbę tkliwych i obrzękniętych stawów oraz 3 z 5 następujących kryteriów: (1) ogólna ocena według lekarza, (2) ogólna ocena według pacjenta, (3) ocena sprawności fizycznej, (4) wizualna analogowa skala bólu i (5) szybkość opadania krwinek czerwonych lub stężenie białka C-reaktywnego. ACR-N stosuje te same kryteria co ACR20. Obliczany jest przez określenie najmniejszego procentu poprawy w liczbie obrzękniętych i tkliwych stawów oraz mediany pozostałych 5 kryteriów ocenianych w ACR. Zniszczenie stawów (nadżerki i zwężenie szpar stawowych) rąk i stóp, oceniano w odniesieniu do stanu wyjściowego w/g skali Sharpa w modyfikacji van der Hejde (0-440). Kwestionariusz Oceny Zdrowia (ang. The Health Assessment Questionnaire, HAQ; skala 0-3) był zastosowano do oceny zmian sprawności fizycznej pacjenta w odniesieniu do stanu wyjściowego.

Podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie kliniczne ATTRACT oceniało odpowiedź w 30., 54. i 102. tygodniu u 428 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów czynnym mimo leczenia metotreksatem. Około 50% pacjentów zaliczono do III stopnia w klasyfikacji wydolności czynnościowej. Pacjenci otrzymywali placebo lub infliksymab w dawce 3 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. w 0., 2. i 6. tygodniu, a następnie co 4 lub 8 tygodni. Przez 6 miesięcy przed włączeniem do badania wszyscy pacjenci przyjmowali stałe dawki metotreksatu (mediana 15 mg/tydzień) i dawki te pozostały niezmienione w czasie badania.
Wynik po 54 tygodniach leczenia (ACR20, ocena wg skali Sharpa w modyfikacji van der Heijde i HAQ) przedstawiono w Tabeli 3. Większy stopień poprawy klinicznej (ACR 50 i ACR 70) obserwowano we wszystkich grupach leczonych infliksymabem, w porównaniu do grupy leczonej tylko metotreksatem.

Po 54 tygodniach leczenia we wszystkich grupach pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano zmniejszenie stopnia zniszczenia stawów (nadżerki i zwężenie szpar stawowych) (Tabela 3).

Wynik obserwowany po 54 tygodniach leczenia utrzymywał się do 102 tygodni. Z powodu liczby pacjentów wyłączonych z obserwacji nie można określić wielkości różnicy działania między grupą leczoną infliksymabem lub tylko metotreksatem.

Tabela 3
Wpływ na ACR 20, zniszczenie stawów i sprawność fizyczną po 54 tygodniach leczenia, ATTRACT

		Infliksymab[b]				
	kontrola[a]	3 mg/kg mc. co 8 tyg.	3 mg/kg mc. co 4 tyg.	10 mg/kg mc. co 8 tyg.	10 mg/kg mc. co 4 tyg.	wszyscy leczeni
Liczba pacjentów z odpowiedzią ACR20/	15/88	36/86	41/86	51/87	48/81	176/340
Pacjenci oceniani (%)[c]	(17%)	(42%)	(48%)	(59%)	(59%)	(52%)
Całkowity wskaźnik[d] (skala Sharp zmodyfikowana przez van der Heijde)						
Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem (średnia±SD[c])	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9

	kontrola[a]	Infliksymab[b]				wszyscy leczeni
		3 mg/kg mc. co 8 tyg.	3 mg/kg mc. co 4 tyg.	10 mg/kg mc. co 8 tyg.	10 mg/kg mc. co 4 tyg.	
Mediana[c] (zakres)	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)
Pacjenci bez objawów pogorszenia/ pacjenci oceniani (%)[c]	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
Zmiana w HAQ w stosunku do stanu przed leczeniem w czasie[e] (oceniani pacjenci)	87	86	85	87	81	339
Średnia±SD[c]	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

[a] grupa kontrolna = wszyscy pacjenci mieli czynne RZS mimo leczenia stałymi dawkami metotreksatu przez okres 6 miesięcy przed włączeniem. Dawki metotreksatu pozostały niezmienione przez całe badanie. W czasie badania dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek doustnych kortykosteroidów (≤ 10 mg/dobę) i (lub) NLPZ. Podawano również uzupełniająco kwas foliowy.

[b] dawki infliksymabu podawano w skojarzeniu z metotreksatem i kwasem foliowym, z kortykosteroidami i (lub) NLPZ.

[c] $p < 0,001$, dla każdej grupy leczonej infliksymabem wobec grupy kontrolnej.

[d] większe wartości wskazują większe zniszczenie stawów.

[e] HAQ = Kwestionariusz Oceny Zdrowia; większe wartości wskazują mniejszy stopień kalectwa.

W badaniu klinicznym ASPIRE oceniono odpowiedź w 54. tygodniu u 1004 pacjentów nieleczonych wcześniej metotreksatem we wczesnej fazie (≤ 3 lata trwania choroby, mediana 0,6 roku) aktywnego RZS (mediana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów wynosiła odpowiednio 19 i 31). Wszyscy pacjenci otrzymywali metotreksat (do 8 tygodnia osiągnięto dawkę 20 mg/tydzień) i placebo lub infliksymab w dawce 3 mg/kg mc. lub 6 mg/kg mc. w 0., 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni. Wyniki uzyskane w 54. tygodniu przedstawiono w Tabeli 4.

Obliczając liczbę pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź ACR20, 50 i 70 po 54 tygodniach leczenia obu dawkami infliksymabu + metotreksat stwierdzono statystycznie istotną, większą poprawę, określaną na podstawie objawów choroby, w porównaniu do grupy otrzymującej sam metotreksat.

W badaniu ASPIRE ponad 90% pacjentów miało wykonane co najmniej dwa badania rentgenowskie. W grupie otrzymującej infliksymab + metotreksat w porównaniu do grupy otrzymującej sam metotreksat obserwowano zmniejszenie wskaźnika progresji zmian strukturalnych w 30. i 54. tygodniu.

Tabela 4
Wpływ na ACRn, zniszczenie stawów i sprawność fizyczną po 54 tygodniach leczenia, ASPIRE

	Placebo + MTX	infliksymab + metotreksat		
		3 mg/kg mc.	6 mg/kg mc.	Obie grupy
Liczba pacjentów	282	359	363	722
Procent polepszenia ACR				
Średnia±SD[a]	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Zmiana w stosunku do stanu przed leczeniem w całkowitym wskaźniku Sharp zmodyfikowanym przez van der Heijde[b]				
Średnia±SD[a]	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediana	0,43	0,00	0,00	0,00
Zmiana w HAQ w stosunku do stanu przed leczeniem uśredniona w czasie pomiędzy 30. i 54. tygodniem[c]				

	Placebo + MTX	infliksymab + metotreksat		
		3 mg/kg mc.	6 mg/kg mc.	Obie grupy
Średnia±SD[d]	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

[a] p < 0,001, dla każdej grupy leczonej infliksymabem wobec grupy kontrolnej.

[b] większe wartości wskazują większe zniszczenie stawów.

[c] HAQ = Kwestionariusz Oceny Zdrowia; większe wartości wskazują mniejszy stopień kalectwa.

[d] p = 0,030 i < 0,001 odpowiednio dla grup leczonych 3 mg/kg mc. i 6 mg/kg mc. wobec grupy placebo + metotreksat.

Dane potwierdzające dostosowywanie dawki w reumatoidalnym zapaleniu stawów pochodzą z badań: ATTRACT, ASPIRE i START. START było to randomizowane, wieloośrodkowe, z podwójnie ślepą próbą, grup równoległych w trzech ramionach badanie bezpieczeństwa. W jednym z ramion badania (grupa 2., n = 329) u pacjentów, u których nie występowała właściwa odpowiedź zezwalano na zwiększanie dawki o 1,5 mg/kg mc. z 3 do 9 mg/kg mc. Większość (67%) tych pacjentów nie wymagała zwiększania dawki. Odpowiedź kliniczną osiągnięto u 80% pacjentów, którzy wymagali zwiększenia dawki i większość z nich (64%) wymagała tylko jednego zwiększenia dawki o 1,5 mg/kg mc.

Choroba Crohna u dorosłych

Leczenie indukujące w umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna

Skuteczność jednorazowego podania oceniano u 108 pacjentów z czynną postacią choroby Crohna (indeks aktywności choroby Crohna (ang. Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 ≤ 400), w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu zależności efektu od dawki. 27 spośród tych 108 pacjentów otrzymywało zalecaną dawkę 5 mg/kg mc. U wszystkich pacjentów wcześniejsze, konwencjonalne leczenie nie przyniosło odpowiedniego efektu. Dozwolone było równoczesne stosowanie ustalonych dawek środków konwencjonalnych. 92% pacjentów nadal otrzymywało takie leczenie.

Głównym punktem końcowym badania był współczynnik pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna, określona jako zmniejszenie CDAI po 4 tygodniach o ≥ 70 punktów w stosunku do wartości wyjściowej, u których nie zwiększono dawkowania środków leczniczych lub liczby zabiegów chirurgicznych spowodowanych chorobą Crohna. Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna po 4 tygodniach byli obserwowani do 12. tygodnia. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały współczynnik pacjentów z kliniczną remisją w 4. tygodniu (CDAI < 150) oraz odpowiedzią kliniczną w pozostałym czasie.

W czwartym tygodniu od podania pojedynczej dawki, odpowiedź kliniczną osiągnięto u 22/27 (81%) pacjentów otrzymujących infliksymab w dawce 5 mg/kg mc., w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, w której odpowiedź uzyskano u 4/25 (16%) pacjentów (p < 0,001). Podobnie w 4. tygodniu, kliniczną remisję uzyskano u 13/27 (48%) pacjentów leczonych infliksymabem (CDAI < 150), podczas gdy w grupie placebo współczynnik ten wyniósł 1/25 (4%). Odpowiedź obserwowano po 2 tygodniach, z maksymalnym nasileniem po 4 tygodniach. W czasie ostatniej oceny, w 12. tygodniu, 13/27 (48%) pacjentów leczonych infliksymabem nadal odpowiadało na leczenie.

Leczenie podtrzymujące w umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych

Skuteczność wielokrotnych infuzji infliksymabu badano w rocznym badaniu (ACCENT I). Całkowita liczba 573 pacjentów z umiarkowanie do ciężko nasiloną aktywną chorobą Crohna (CDAI ≥ 220 ≤ 400) otrzymała pojedynczą infuzję 5 mg/kg mc. w 0. tygodniu badania. Grupa 178 z 580 włączonych pacjentów (30,7%) była zdefiniowana jako grupa pacjentów z ciężką postacią choroby (CDAI > 300 z współistniejącym leczeniem kortykosteroidami i (lub) lekami immunosupresyjnymi), co odpowiadało populacji zdefiniowanej zgodnie ze wskazaniem (patrz punkt 4.1). W 2. tygodniu, u wszystkich pacjentów przeprowadzono ocenę odpowiedzi klinicznej, a następnie pacjentów zrandomizowano do jednej z 3 grup: grupy placebo, grupy otrzymującej 5 mg/kg mc. i grupy otrzymującej 10 mg/kg mc. Pacjenci z wszystkich 3 grup otrzymywali kolejne infuzje w 2. i 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni.

Z grupy 573 zrandomizowanych pacjentów, u 335 (58%) pacjentów uzyskano odpowiedź kliniczną przed końcem 2. tygodnia. Ci pacjenci zostali sklasyfikowani jako Pacjenci odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu oraz zostali objęci wstępną analizą (patrz Tabela 5). Spośród pacjentów sklasyfikowanych jako nieodpowiadający na leczenie w 2. tygodniu, u 32% (26/81) pacjentów z grupy placebo oraz 42% (68/163) z grupy otrzymującej infliksymab uzyskano odpowiedź kliniczną przed końcem 6. tygodnia. Po tym okresie pomiędzy poszczególnymi grupami nie wykazano żadnych różnic w liczbie pacjentów, u których uzyskano późną odpowiedź.

Dwoma głównymi punktami końcowymi badania były: współczynnik pacjentów, u których uzyskano remisję kliniczną (CDAI < 150) w 30. tygodniu oraz czas mierzony do chwili utraty odpowiedzi u pacjentów obserwowanych przez 54. tygodni. Zmniejszanie dawek kortykosteroidów było dozwolone po zakończeniu 6. tygodnia.

Tabela 5
Wpływ na współczynnik odpowiedzi i remisji, dane z badania klinicznego ACCENT I (pacjenci odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu)

	ACCENT I (pacjenci odpowiadający na leczenie w 2. tygodniu) % pacjentów		
	Grupa placebo (n = 110)	Grupa otrzymująca infliksymab 5 mg/kg mc. (n = 113) (wartość p)	Grupa otrzymująca infliksymab 10 mg/kg mc. (n = 112) (wartość p)
Mediana czasu do utraty odpowiedzi na leczenie przez 54 tygodni	19 tygodni	38 tygodni (0,002)	> 54 tygodni (< 0,001)
Tydzień 30.			
Odpowiedź kliniczna[a]	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Remisja kliniczna	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remisja wolna od steroidów	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
Tydzień 54.			
Odpowiedź kliniczna[a]	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Remisja kliniczna	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Remisja wolna od steroidów w dawce podtrzymującej[b]	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

[a] Redukcja wskaźnika CDAI ≥ 25% i ≥ 70 punktów.

[b] Wskaźnik CDAI < 150 w tygodniu 30. i 54. oraz brak leczenia kortykosteroidami w ciągu 3 miesięcy poprzedzających Tydzień 54. w przypadku pacjentów, którzy wyjściowo przyjmowali kortykosteroidy.

Począwszy od 14. tygodnia, pacjentom, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, ale u których następnie nie obserwowano dalszej korzyści klinicznej, zezwolono na zmianę dawki infliksymabu na dawkę o 5 mg/kg mc. większą od dawki stosowanej w grupie, do której zostali wyjściowo randomizowani. Osiemdziesiąt dziewięć procent (50/56) pacjentów, u których odpowiedź na leczenie zaniknęła w czasie stosowania dawki 5 mg/kg mc., ponowną odpowiedź uzyskano po 14 tygodniach leczenia infliksymabem w dawce 10 mg/kg mc.

Poprawę wskaźników jakości życia, redukcję liczby hospitalizacji związanych z chorobą oraz dawki stosowanych kortykosteroidów obserwowano w grupie pacjentów otrzymujących infliksymab w porównaniu z grupą placebo w tygodniu 30. i 54.

Infliksymab podawany z AZA lub bez niego oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym aktywnym lekiem (SONIC) z udziałem 508 dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Crohna (CDAI ≥ 220 ≤ 450), którzy nie przyjmowali wcześniej leków biologicznych ani immunosupresyjnych i mediana czasu trwania choroby wynosiła 2,3 roku. Początkowo 27,4% pacjentów przyjmowało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, 14,2% pacjentów przyjmowało budesonid, a 54,3% pacjentów przyjmowało 5-ASA. Pacjentów zrandomizowano do grup przyjmujących AZA w monoterapii, infliksymab w monoterapii lub kombinację infliksymab + AZA. Infliksymab podawano w dawce 5 mg/kg mc. w tygodniu 0., 2. i 6., a następnie co 8 tygodni. AZA podawano w dawce 2,5 mg/kg mc. na dobę.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była remisja kliniczna bez kortykosteroidów w 26. tygodniu, definiowana jako pacjenci w remisji klinicznej (CDAI < 150), którzy przez przynajmniej 3 tygodnie nie przyjmowali doustnych kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (prednizon lub lek równoważny) lub budesonidu w dawce > 6 mg/dobę. Wyniki przedstawiono w Tabeli 6.
Odsetek pacjentów, u których w 26. tygodniu wystąpiło gojenie śluzówkowe, był znacznie wyższy w grupie przyjmującej terapię skojarzoną infliksymab + AZA (43,9%, p < 0,001) oraz w grupach przyjmujących infliksymab w monoterapii (30,1%, p = 0,023) w porównaniu do grupy przyjmujących AZA w monoterapii (16,5%).

Tabela 6
Odsetek pacjentów osiągających remisję kliniczną bez kortykosteroidów w 26. tygodniu, SONIC

	AZA Monoterapia	Infliksymab Monoterapia	Infliksymab + AZA Terapia skojarzona
26. tydzień			
Wszyscy zrandomizowani pacjenci	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) (p = 0,006)*	56,8% (96/169) (p < 0,001)*

* wartości p reprezentują każdą grupę przyjmującą infliksymab względem AZA w monoterapii.

Podobne tendencje w osiąganiu remisji klinicznej bez kortykosteroidów obserwowano w 50. tygodniu. Ponadto u pacjentów przyjmujących infliksymab zaobserwowano poprawę jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza IBDQ.

Leczenie indukujące w czynnej postaci choroby Crohna z przetokami
Skuteczność oceniano również w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, u 94 pacjentów z chorobą Crohna z przetokami, obecnymi przez co najmniej 3 miesiące. W grupie tej 31 pacjentów było leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg mc. Około 93% tych pacjentów otrzymywało uprzednio antybiotyki lub środki immunosupresyjne.

Dozwolone było równoczesne podawanie ustalonych dawek leków konwencjonalnych i 83% pacjentów kontynuowało leczenie stosując co najmniej jeden z tych schematów leczenia. Pacjenci otrzymywali 3 dawki infliksymabu, albo placebo, w 0., 2. i 6. tygodniu. Pacjentów obserwowano przez 26 tygodni. Głównym punktem końcowym badania była liczba pacjentów, u których odnotowano odpowiedź kliniczną, określoną jako zmniejszenie liczby przetok sączących pod łagodnym uciskiem, w czasie dwóch kolejnych wizyt (w odstępie 4 tygodni), o nie mniej niż 50% w stosunku do wartości wyjściowych, bez zwiększania dawkowania innych środków leczniczych stosowanych w chorobie Crohna lub konieczności zabiegu chirurgicznego spowodowanego tą chorobą.

Odpowiedź kliniczną odnotowano u sześćdziesięciu ośmiu procent (21/31) pacjentów leczonych infliksymabem otrzymujących dawkę 5 mg/kg mc., w porównaniu z 26% (8/31) pacjentów, którym podawano placebo (p = 0,002). Mediana czasu pojawienia się odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej infliksymabem wynosiła 2 tygodnie. Mediana czasu utrzymywania się poprawy wynosiła 12 tygodni. Dodatkowo, zamknięcie wszystkich przetok nastąpiło u 55% pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z 13% pacjentów, którym podawano placebo (p = 0,001).

Leczenie podtrzymujące w czynnej postaci choroby Crohna z przetokami
Skuteczność powtarzanych infuzji infliksymabu u pacjentów z chorobą Crohna z przetokami badano w rocznym badaniu (ACCENT II). Każdy z 306 pacjentów otrzymał 3 dawki infliksymabu w ilości 5 mg/kg mc. w 0., 2. i 6. tygodniu. Na początku 87% pacjentów miało przetoki okołoodbytnicze, 14% brzuszne i 9% odbytniczo-pochwowe. Mediana CDAI wynosiła 180. W 14. tygodniu, w grupie 282 pacjentów przeprowadzono ocenę odpowiedzi klinicznej, a następnie wszyscy pacjenci zostali zrandomizowani do grupy placebo albo grupy otrzymującej infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni przez 46 tygodni.

U pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w 14. tygodniu (195/282) przeprowadzono ocenę punktu końcowego, który stanowił czas mierzony od randomizacji do utraty odpowiedzi (Tabela 7). Zmniejszanie dawek kortykosteroidów było dozwolone po zakończeniu 6. tygodnia.

Tabela 7
Wpływ na współczynnik odpowiedzi, dane z badania klinicznego ACCENT II (Pacjenci odpowiadający na leczenie w 14. tygodniu)

	ACCENT II (Pacjenci odpowiadający na leczenie w 14. tygodniu)		
	Grupa placebo (n = 99)	Grupa otrzymująca infliksymab (5 mg/kg mc.) (n = 96)	Wartość p
Mediana czasu do utraty odpowiedzi na leczenie przez 54 tygodni	14 tygodni	> 40 tygodni	< 0,001
Tydzień 54.			
Odpowiedź – wpływ na przetoki (%)[a]	23,5	46,2	0,001
Całkowita odpowiedź – wpływ na przetoki (%)[b]	19,4	36,3	0,009

[a] ≥ 50% redukcja liczby drożnych przetok od dnia rozpoczęcia badania klinicznego w czasie ≥ 4 tygodni.
[b] Brak drożnych przetok.

Począwszy od 22. tygodnia, pacjentom, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, ale następnie odpowiedź zanikła, umożliwiono ponowne rozpoczęcie aktywnego leczenia infliksymabem podawanym raz na 8 tygodni w dawce o 5 mg/kg mc. większej od dawki stosowanej w grupie, do której pacjenci zostali wyjściowo randomizowani. W grupie pacjentów otrzymującej infliksymab w dawce 5 mg/kg mc., u których po 22. tygodniu z powodu utraty odpowiedzi na leczenie przetok, zwiększono dawkę, u 57% (12/21) uzyskano odpowiedź na leczenie infliksymabem w dawce 10 mg/kg mc. co 8 tygodni.

Nie było istotnej różnicy pomiędzy grupą placebo i grupą otrzymującą infliksymab w liczbie pacjentów z trwale zamkniętymi wszystkimi przetokami przez 54 tygodnie, obecności objawów takich jak ból odbytu, ropień i zakażenie dróg moczowych lub w liczbie nowo utworzonych przetok w czasie leczenia.

Leczenie infliksymabem stosowanym w schemacie podtrzymującym raz na 8 tygodni znacząco obniżyło liczbę hospitalizacji związanych z chorobą oraz liczbę zabiegów chirurgicznych w porównaniu z grupą placebo. Dodatkowo obserwowano redukcję ilości stosowanych kortykosteroidów oraz poprawę wskaźników jakości życia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Remicade oceniono w dwóch (ACT 1 i ACT 2) randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (wskaźnik Mayo od 6 do 12; ocena endoskopowa ≥ 2), którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe [doustne kortykosteroidy, aminosalicylany i (lub) immunomodulatory (6-MP lub AZA)]. Zezwolono na jednoczesne stosowanie stałej dawki podawanych doustnie aminosalicylanów, kortykosteroidów

i (lub) immunomodulatorów (6-MP lub AZA). W obu badaniach pacjentów randomizowano do grup otrzymujących placebo, 5 mg/kg mc. produktu leczniczego Remicade lub 10 mg/kg mc. produktu leczniczego Remicade w 0., 2., 6. i 14. tygodniu, a badaniu ACT 1 dodatkowo w 30., 38. i 46. tygodniu. Na zmniejszenie dawki kortykosteroidów zezwolono po 8. tygodniu.

Tabela 8
Wpływ na odpowiedź kliniczną, remisję kliniczną i wyleczenie błony śluzowej po 8 i 30 tygodniach leczenia. Zebrane dane z ACT1 i 2.

		Infliksymab		
	Placebo	5 mg/kg mc.	10 mg/kg mc.	Obie grupy
Liczba pacjentów	244	242	242	484
Procent pacjentów z odpowiedzią kliniczną i utrzymującą się odpowiedzią kliniczną				
Odpowiedź kliniczna w 8. tygodniu[a]	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Odpowiedź kliniczna w 30. tygodniu[a]	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Utrzymująca się odpowiedź (odpowiedź kliniczna w 8. i 30. tygodniu)[a]	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Procent pacjentów z remisją kliniczną i utrzymującą się remisją kliniczną				
Remisja kliniczna w 8. tygodniu[a]	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Remisja kliniczna w 30. tygodniu[a]	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Utrzymująca się remisja (remisja kliniczna w 8. i 30. tygodniu)[a]	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Procent pacjentów z wyleczoną błoną śluzową				
Wyleczenie błony śluzowej w 8. tygodniu[a]	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Wyleczenie błony śluzowej w 30. tygodniu[a]	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

[a] $p < 0,001$, dla każdej grupy leczonej infliksymabem wobec grupy kontrolnej.

Skuteczność produktu leczniczego Remicade do 54. tygodnia oceniono w badaniu klinicznym ACT 1. W 54. tygodniu 44,9% pacjentów leczonych infliksymabem było w stanie odpowiedzi klinicznej w porównaniu do 19,8% pacjentów z grupy otrzymującej placebo ($p < 0,001$). W 54. tygodniu remisja kliniczna i wyleczenie błony śluzowej występowało u większej ilości pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (odpowiednio 34,6% vs. 16,5%; $p < 0,001$ i 46,1% vs. 18,2%; $p < 0,001$). Liczba pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią i utrzymującą się remisją w 54. tygodniu była większa w grupie leczonej infliksymabem niż w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio 37,9% vs. 14,0%; $p < 0,001$ i 20,2% vs. 6,6%; $p < 0,001$).

Większa liczba pacjentów leczonych infliksymabem mogła nie stosować kortykosteroidów w czasie remisji klinicznej w porównaniu do grupy otrzymującej placebo zarówno w 30. tygodniu (22,3% vs. 7,2%, $p < 0,001$, dane zbiorcze z badań ACT 1 i ACT 2) jak i w 54. tygodniu (21,0% vs. 8,9%; $p = 0,022$, dane z badania ACT 1).

Zbiorcza analiza danych uzyskanych z badań ACT 1 i ACT 2 oraz ich rozszerzeń, prowadzona od chwili rozpoczęcia badania przez kolejne 54 tygodnie, wykazała zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz zmniejszenie liczby procedur chirurgicznych u pacjentów leczonych infliksymabem. Liczba hospitalizacji z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego była znacząco mniejsza w grupie pacjentów leczonych infliksymabem w dawce 5 i 10 mg/kg mc. w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (średnia liczba hospitalizacji na 100 pacjentów w ciągu roku wynosiła: 21 oraz 19 w porównaniu z liczbą 40 w grupie placebo, dla

p = 0,019 i p = 0,007, odpowiednio). Liczba procedur chirurgicznych związanych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego była także mniejsza w grupie pacjentów leczonych infliksymabem w dawce 5 i 10 mg/kg mc. w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (średnia liczba procedur chirurgicznych na 100 pacjentów w ciągu roku wynosiła: 22 oraz 19 w porównaniu z liczbą 34 w grupie placebo, dla p = 0,145 i p = 0,022, odpowiednio).

Z badań ACT 1 i ACT 2 oraz ich rozszerzeń uzyskano zbiorcze dane dotyczące odsetka pacjentów poddanych kolektomii przeprowadzonej w czasie 54-tygodniowego okresu trwania badania po pierwszym dożylnym podaniu badanego leku, niezależnie od dnia zabiegu.W porównaniu z grupą pacjentów otrzymującą placebo (36/244 lub 14,8%) zabieg kolektomii przeprowadzono u mniejszej liczby pacjentów leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg mc. (28/242 lub 11,6% [N.S.]) oraz w dawce 10 mg/kg mc. (18/242 lub 7,4% [p = 0,011]).

Zmniejszenie liczby przypadków kolektomii było także oceniania w innym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym (C0168Y06) u pacjentów hospitalizowanych (n = 45) z umiarkowaną lub ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, którzy nie odpowiedzieli na dożylnie podane kortykosteroidy, przez co znaleźli się w grupie zwiększonego ryzyka kolektomii. Wykazano, że liczba kolektomii znacząco zmniejszyła się w ciągu 3 miesięcy badania u pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą w dawkę 5 mg/kg mc. infliksymabu w porównaniu z grupą, która otrzymała placebo (odpowiednio 29,2% w porównaniu z 66,7%, p = 0,017).

W badaniach ACT 1 i ACT 2 wykazano, że infliksymab poprawiał jakość życia, co znalazło potwierdzenie w postaci statystycznie istotnego polepszenia obu specyficznych wskaźników choroby, IBDQ i w ogólnym krótkim formularzu oceniającym 36 kryteriów – SF-36.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa u dorosłych
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania infliksymabu oceniono w dwóch wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach przeprowadzonych u pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (wskaźnik aktywności choroby BASDAI [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ang. BASDAI] ≥ 4 oraz ból kręgosłupa ≥ 4 w skali 1-10).

W pierwszym badaniu (P01522), w czasie trwającej 3 miesiące fazy podwójnego zaślepienia, 70 pacjentów otrzymało 5 mg/kg mc. infliksymabu lub placebo w 0., 2., 6. tygodniu (obie grupy liczyły po 35 pacjentów). W 12. tygodniu pacjenci, którzy wcześniej przyjmowali placebo, zaczęli otrzymywać infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. podawanej co 6 tygodni. Leczenie kontynuowano do 54. tygodnia. Po pierwszym roku badania, 53 pacjentów kontynuowało udział w badaniu otwartym trwającym do 102. tygodnia.

W drugim badaniu klinicznym (ASSERT), 279 pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej placebo (Grupa 1, n = 78) lub infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. (Grupa 2, n = 201), podawane w 0., 2. i 6. tygodniu leczenia, a następnie co 6 tygodni do 24. tygodnia. Po tym okresie wszyscy pacjenci otrzymywali infliksymab co 6 tygodni. Leczenie kontynuowano do 96. tygodnia. Pacjenci Grupy 1 otrzymywali infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. W Grupie 2 począwszy od 36. tygodnia podawania leku, pacjenci ze wskaźnikiem aktywności choroby BASDAI ≥ 3 w czasie dwóch kolejnych wizyt, otrzymywali 7,5 mg/kg mc. infliksymabu co 6 tygodni aż do 96. tygodnia.

W badaniu ASSERT poprawę kliniczną obserwowano już w 2. tygodniu leczenia. Przeprowadzona w 24. tygodniu ocena skuteczności leczenia ASAS 20 wykazała odpowiedź kliniczną u 15/78 (19%) pacjentów z grupy przyjmującej placebo oraz u 123/201 (61%) z grupy leczonej infliksymabem w dawce 5 mg/kg mc. (p < 0,001). U 95 pacjentów Grupy 2 kontynuowano podawanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. co 6 tygodni. W 102. tygodniu leczenie infliksymabem stosowano nadal u 80 pacjentów, spośród których 71 (89%) chorych odpowiedziało na leczenie już w czasie wstępnej oceny skuteczności leczenia (ASAS 20).

W badaniu P01522 poprawę kliniczną obserwowano również już w 2. tygodniu leczenia.
W 12. tygodniu zmniejszenie aktywności choroby ocenianej wskaźnikiem BASDAI 50 obserwowano

u 3/35 (9%) pacjentów z grupy przyjmującej placebo oraz u 20/35 (57%) z grupy leczonej infliksymabem w dawce 5 mg/kg mc. ($p < 0,01$). U 53 pacjentów kontynuowano podawanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. co 6 tygodni. W 102. tygodniu leczenie infliksymabem stosowano nadal u 49 pacjentów, spośród których 30 (61%) odpowiedziało na leczenie wg kryterium BASDAI 50.

W dwóch powyższych badaniach, sprawność fizyczna i jakość życia oceniana wg współczynnika sprawności funkcjonalnej BASFI oraz skali oceniającej składową fizyczną, wchodzącej w skład skali oceny jakości życia SF-36 (SF 36), uległy również znaczącej poprawie.

Łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych

Skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów oceniono w dwóch wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach.

W pierwszym badaniu klinicznym (IMPACT), skuteczność i bezpieczeństwo badano u 104 pacjentów z aktywną postacią wielostawowego, łuszczycowego zapalenia stawów. W czasie trwającej 16 tygodni fazy zaślepienia pacjenci otrzymywali w 0., 2., 6. i 14. tygodniu 5 mg/kg mc. infliksymabu lub placebo (obie grupy liczyły po 52 pacjentów). Od 16. tygodnia pacjenci, którzy otrzymywali placebo zaczęli otrzymywać infliksymab. W efekcie wszyscy pacjenci otrzymywali 5 mg/kg mc. infliksymabu co 8 tygodni do 46. tygodnia. Po pierwszym roku badania, 78 pacjentów wzięło udział w trwającym do 98. tygodnia badaniu otwartym.

W drugim badaniu klinicznym (IMPACT 2), skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu badano u 200 pacjentów z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (≥ 5 obrzękniętych stawów i ≥ 5 tkliwych stawów). Czterdzieści sześć procent pacjentów przyjmowało ustaloną dawkę metotreksatu (≤ 25 mg/tydzień). W czasie trwającej 24 tygodnie fazy zaślepienia pacjenci otrzymywali w 0., 2., 6., 14. i 22. tygodniu 5 mg/kg mc. infliksymabu lub placebo (obie grupy liczyły po 100 pacjentów). W 16. tygodniu 47 pacjentów otrzymujących placebo z < 10% zmniejszeniem obrzmienia stawów i tkliwości mięśni zostało włączonych do grupy otrzymującej infliksymab (wczesne zaprzestanie). W 24. tygodniu wszyscy pacjenci otrzymujący placebo rozpoczęli leczenie infliksymabem. U wszystkich pacjentów leczenie kontynuowano do 46. tygodnia.

Podstawowe wyniki skuteczności w badaniu IMPACT i IMPACT 2 zebrano poniżej w Tabeli 9:

Tabela 9
Wpływ na ACR i PASI w badaniu IMPACT i IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (tydzień 16)	Infliksymab (tydzień 16)	Infliksymab (tydzień 98)	Placebo (tydzień 24)	Infliksymab (tydzień 24)	Infliksymab (tydzień 54)
Pacjenci randomizowani	52	52	Nie dotyczy[a]	100	100	100
Odpowiedź ACR (% pacjentów)						
N	52	52	78	100	100	100
Odpowiedź ACR 20*	5(10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
Odpowiedź ACR 50*	0(0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
Odpowiedź ACR 70*	0(0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
Odpowiedź PASI (% pacjentów)[b]						
N				87	83	82
Odpowiedź PASI 75**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

* Analiza ITT, w której pacjentów z brakującymi wynikami kwalifikowano jako nie odpowiadających na leczenie.

[a] Wyniki w 98. tygodniu badania IMPACT obejmują pacjentów otrzymujących od początku infliksymab i pacjentów otrzymujących początkowo placebo, a następnie infliksymab, którzy wzięli udział w badaniu otwartym.

[b] Na podstawie wyników u pacjentów z PASI > 2,5 na początku badania IMPACT i pacjentów z zajęciem > 3% powierzchni skóry przez zmiany łuszczycowe w badaniu IMPACT 2.

** Nie obejmuje odpowiedzi PASI 75 w badaniu IMPACT ze względu na małą liczbę N; $p < 0,001$ dla grupy otrzymującej infliksymab vs. placebo w 24. tygodniu IMPACT 2.

W badaniu IMPACT i IMPACT 2, odpowiedź kliniczna, obserwowano od 2. tygodnia, utrzymywała się odpowiednio do 98. i 54. tygodnia. Wykazano skuteczność działania stosując leczenie bez metotreksatu i w skojarzeniu z metotreksatem. U pacjentów leczonych infliksymabem stwierdzono zmniejszenie wartości parametrów obwodowej aktywności charakterystycznej dla łuszczycowego zapalenia stawów (takich jak: liczba obrzękniętych stawów, liczba bolesnych/tkliwych stawów, zapalenie palców i obecność entezopatii).

Ocenę zmian radiologicznych przeprowadzono w badaniu klinicznym IMPACT2. Zdjęcia radiologiczne rąk i stóp wykonano na początku badania, a następnie w 24. i 54. tygodniu. Leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie tempa postępu uszkodzenia stawów obwodowych w porównaniu z grupą placebo w punkcie końcowym badania ocenianym w 24. tygodniu, mierzonym jako zmiana wskaźnika w stosunku do stanu wyjściowego według całkowitego zmodyfikowanego wskaźnika vdH-S (średnio ± SD [wskaźnik odchylenia standardowego] wynosił 0,82 ± 2,62 w grupie placebo w porównaniu z -0,70 ± 2,53 w grupie pacjentów otrzymujących infliksymab; $p < 0,001$). W grupie pacjentów otrzymujących infliksymab, średnia zmiana w całkowitym zmodyfikowanym wskaźniku vdH-S pozostawała niższa od 0 w 54. tygodniu badania.

Pacjenci leczeni infliksymabem wykazywali istotne polepszenie sprawności fizycznej ocenianej wg HAQ. W badaniu IMPACT 2 istotne polepszenie związanej ze zdrowiem jakości życia wykazano także oceniając fizyczną i umysłową część skali oceny SF-36.

Łuszczyca u dorosłych

Skuteczność infliksymabu oceniono w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą: SPIRIT i EXPRESS. Pacjenci biorący udział w obu badaniach mieli łuszczycę plackowatą (Obszar Zajętej Powierzchnia Ciała [ang. Body Surface Area, BSA] ≥ 10% i Wskaźnik Nasilenia Zmian Łuszczycowych [ang. Psoriasis Area and Severity Index, PASI] ≥ 12). Głównym punktem końcowym w obu badaniach był procent pacjentów, u których w 10. tygodniu wystąpiła ≥ 75% poprawa wskaźnika PASI w stosunku do wartości wyjściowej.

Badanie SPIRIT oceniało skuteczność wprowadzającego leczenia infliksymabem u 249 pacjentów z łuszczycą plackowatą, u których zastosowano wcześniej leczenie PUVA lub inną terapię ogólną. Pacjenci otrzymywali infuzje infliksymabu (3 mg/kg mc. lub 5 mg/kg mc.) lub placebo w 0., 2. i 6. tygodniu. Pacjenci z wynikiem ≥ 3 w skali PGA (ang. Patient Global Assessment) otrzymywali dodatkową infuzję tego samego leczenia w 26. tygodniu.
W badaniu SPIRIT ilość pacjentów osiągających PASI 75 w 10. tygodniu leczenia wynosiła 71,7% w grupie otrzymującej 3 mg/kg mc. infliksymabu, 87,9% w grupie otrzymującej 5 mg/kg mc. infliksymabu i 5,9% w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,001$). W 26. tygodniu, 20 tygodni po podaniu ostatniej dawki pierwszego kursu, 30% pacjentów otrzymujących infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. i 13,8% pacjentów otrzymujących infliksymab w dawce 3 mg/kg mc. miało PASI 75. Pomiędzy 6. a 26. tygodniem objawy łuszczycy stopniowo nawracały z medianą czasu do nawrotu choroby > 20 tygodni. Nie stwierdzono wystąpienia nasilonego nawrotu.
W badaniu EXPRESS oceniano skuteczność wprowadzającego i podtrzymującego leczenia infliksymabem u 378 pacjentów z łuszczycą plackowatą. Pacjenci otrzymywali infuzję infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc.- lub placebo - w 0., 2. i 6. tygodniu a następnie leczenie podtrzymujące co 8 tygodni do 22. tygodnia w grupie placebo i do 46. tygodnia w grupie otrzymującej infliksymab. W 24. tygodniu badania, u pacjentów otrzymujących wcześniej placebo, rozpoczęto podawanie infliksymabu (5 mg/kg mc.). Do oceny łuszczycy paznokci zastosowano Wskaźnik Ciężkości Przebiegu Łuszczycy Paznokci (ang. Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI). Następnie stosowano leczenie podtrzymujące infliksymabem (5 mg/kg mc.). 71,4% pacjentów leczono wcześniej PUVA, metotreksatem, cyklosporyną lub acitretyną, chociaż nie byli oni koniecznie oporni na leczenie.

Podstawowe wyniki zebrano w Tabeli 10. U pacjentów otrzymujących infliksymab istotne odpowiedzi PASI 50 stwierdzono w czasie pierwszej wizyty (2. tydzień) a odpowiedzi PASI 75 w czasie drugiej wizyty (6. tydzień). Skuteczność w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej terapiami ogólnymi była podobna do skuteczności w całej badanej populacji.

Tabela 10
Podsumowanie odpowiedzi PASI i PGA oraz odsetek pacjentów z brakiem zmian na paznokciach w 10., 24. i 50 tygodniu. Badanie EXPRESS

	Placebo → Infliksymab 5 mg/kg mc. (w 24. tygodniu)	Infliksymab 5 mg/kg mc.
Tydzień 10.		
n	77	301
≥ 90% polepszenie	1 (1,3%)	172 (57,1%)[a]
≥ 75% polepszenie	2 (2,6%)	242 (80,4%)[a]
≥ 50% polepszenie	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA brak zmian (0) lub zmiany minimalne (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%)[ab]
PGA brak zmian (0), zmiany minimalne (1) lub słabo nasilone (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%)[ab]
Tydzień 24.		
n	77	276
≥ 90% polepszenie	1 (1,3%)	161 (58,3%)[a]
≥ 75% polepszenie	3 (3,9%)	227 (82,2%)[a]
≥ 50% polepszenie	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA brak zmian (0) lub zmiany minimalne (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%)[a]
PGA brak zmian (0), zmiany minimalne (1) lub słabo nasilone (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%)[a]
Tydzień 50.		
n	68	281
≥ 90% polepszenie	34 (50,0%)	127 (45,2%)
≥ 75% polepszenie	52 (76,5%)	170 (60,5%)
≥ 50% polepszenie	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA brak zmian (0) lub zmiany minimalne (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA brak zmian (0), zmiany minimalne (1) lub słabo nasilone (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Brak zmian na wszystkich paznokciach[c]		
Tydzień 10.	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
Tydzień 24.	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%)[a]
Tydzień 50.	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

[a] $p < 0,001$, dla każdej grupy leczonej infliksymabem wobec kontroli.

[b] n = 292.

[c] Analiza była oparta na chorych z wyjściowymi zmianami łuszczycowi paznokci (81,8% chorych). Średni wskaźnik wyjściowy NAPSI wynosił 4,6 i 4,3 w grupie infliksymabu i grupie placebo.

Znacząca poprawa w stosunku do danych wyjściowych była obserwowana w DLQI ($p < 0,001$) oraz w składowych fizycznych i psychicznych skali SF 36 ($p < 0,001$ dla każdej porównywanej składowej).

Dzieci i młodzież

Choroba Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat)

W badaniu klinicznym REACH 112 pacjentów (w wieku od 6 do 17 lat, medianą wieku 13,0 lat) z umiarkowaną do ciężkiej, czynną postacią choroby Crohna (mediana pediatryczna CDAI 40) i z niewystarczającą odpowiedzią na standardowe metody leczenia otrzymywało infliksymab 5 mg/kg mc. w tygodniach 0., 2. i 6. Wszyscy pacjenci przyjmowali stałe dawki 6 MP, AZA lub MTX

(35% otrzymywało również kortykosteroidy przed rozpoczęciem badania). Pacjenci, którzy zgodnie z oceną prowadzącego badanie wykazali odpowiedź kliniczną w 10. tygodniu, zostali zrandomizowani do poszczególnych grup otrzymujących 5 mg/kg mc. infliksymabu co 8 tygodni lub co 12 tygodni jako leczenie podtrzymujące. Jeżeli podczas leczenia podtrzymującego pacjent utracił odpowiedź, mógł mieć zastosowaną większą dawkę 10 mg/kg mc.) i (lub) krótszy przedział dawkowania (co 8 tygodni). U trzydziestu dwóch (32) podlegających ocenie pacjentów dziecięcych zmieniono schemat dawkowania (9 uczestników w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące co 8 tygodni i 23 uczestników co 12 tygodni). Po zmianie schematu dawkowania u dwudziestu czterech (75,0%) z tej grupy pacjentów zaobserwowano ponowne zwiększenie odpowiedzi klinicznej.
Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w tygodniu 10. wyniósł 88,4% (99/112). Odsetek pacjentów uzyskujących remisję kliniczną w tygodniu 10. wyniósł 58,9% (66/112).
W 30. tygodniu odsetek pacjentów z remisją kliniczną był wyższy w grupie stosujacej schemat leczenia podtrzymującego 8-tygodniowy (59,6%, 31/52) w porównaniu do 12-tygodniowego (35,3%, 18/51; p = 0,013). W tygodniu 54. wyniki wynosiły odpowiednio 55,8% (29/52) i 23,5% (12/51) w grupie leczonej w schemacie podtrzymujacym co 8-tygodni i co12-tygodni (p < 0,001).
Dane na temat przetok określono na podstawie pediatrycznego wskaźnika aktywności choroby Crohna (ang. Pediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI). Spośród 22 uczestników mających przetoki przed rozpoczęciem badania 63,6% (14/22), 59,1% (13/22) i 68,2% (15/22) rozwinęło pełną odpowiedź w odniesieniu do przetok odpowiednio w 10., 30. i 54. tygodniu w połączonych grupach leczenia podtrzymującego co 8 tygodni i co 12 tygodni.

Ponadto odnotowano statystycznie i klinicznie istotną poprawę jakości życia i wzrostu, jak również istotne ograniczenie stosowania kortykosteroidów w stosunku do wartości początkowych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży (6 do 17 lat)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność infliksymabu oceniano w wieloośrodkowym otwartym badaniu klinicznym z randomizacją, prowadzonym w grupach równoległych (C0168T72) u 60 dzieci w wieku od 6 do 17 lat (mediana wieku 14,5 roku) z umiarkowaną do ciężkiej, czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (wskaźnik Mayo od 6 do 12; ocena endoskopowa ≥ 2), którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe. W punkcie wyjścia 53% pacjentów przyjmowało lek immunomodulujący (6 MP, AZA i/lub MTX), a 62% pacjentów przyjmowało kortykosteroidy. Po tygodniu 0. możliwe było odstawienie leków immunomodulujących i stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidów.

U wszystkich pacjentów zastosowano leczenie indukujące remisję infliksymabem w dawce wynoszącej 5 mg/kg mc. podanym w tygodniu 0., 2. i 6. Pacjentom, którzy nie odpowiedzieli na leczenie infliksymabem w tygodniu 8. (n = 15), nie podano więcej produktu leczniczego i poddano ich obserwacji pod kątem bezpieczeństwa leczenia. W 8. tygodniu 45 pacjentów randomizowano do grup leczenia podtrzymującego infliksymabem w dawce wynoszącej 5 mg/kg mc. podawanym raz na 8 lub raz na 12 tygodni.

Odsetek pacjentów, u których po 8 tygodniach uzyskano odpowiedź kliniczną, wyniósł 73,3% (44/60). Odpowiedź kliniczna po 8 tygodniach była podobna u osób przyjmujących jednocześnie w punkcie wyjścia lek immunomodulujący i u osób nieprzyjmujących takiego leku. Po 8 tygodniach remisję kliniczną stwierdzono na podstawie wyniku uzyskanego w pediatrycznej skali aktywności choroby PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) u 33,3% (17/51) pacjentów.

W 54. tygodniu odsetek pacjentów, u których stwierdzono remisję kliniczną na podstawie wyniku w skali PUCAI, wyniósł 38% (8/21) w grupie, w której leczenie podtrzymujące stosowano raz na 8 tygodni i 18% (4/22) w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące raz na 12 tygodni. W przypadku pacjentów leczonych w punkcie wyjścia kortykosteroidami, odsetek pacjentów w stanie remisji, którzy nie stosowali kortykosteroidów w 54. tygodniu, wyniósł 38,5% (5/13) w grupie, w której leczenie podtrzymujące stosowano raz na 8 tygodni i 0% (0/13) w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące raz na 12 tygodni.

W tym badaniu grupa pacjentów w wieku od 12 do 17 lat była bardziej liczna niż grupa dzieci w wieku od 6 do 11 lat (45/60 w porównaniu z 15/60). Chociaż liczba pacjentów w każdej podgrupie

jest za mała, aby można było wyciągnąć jakiekolwiek rozstrzygające wnioski dotyczące wpływu wieku, w młodszej grupie wiekowej odsetek pacjentów, u których zwiększono dawkę lub którzy zrezygnowali z leczenia z powodu niewystarczającej skuteczności, był większy.

Inne wskazania u dzieci i młodzieży
Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Remicade we wszystkich podgupach populacji dzieci i młodzieży w reumatoidalnym zapaleniu stawów, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów, zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, łuszczycy i chorobie Crohna (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednorazowa infuzja dożylna w dawce 1, 5, 10 lub 20 mg/kg mc. infliksymabu powodowała proporcjonalne do dawki zwiększenie stężenia maksymalnego (C_{max}) w surowicy i pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC). Objętość dystrybucji w stanie równowagi (mediana V_d od 3,0 do 4,1 litra) nie zależała od podanej dawki i wskazywała, że infliksymab jest głównie dystrybuowany w kompartmencie naczyniowym. Nie stwierdzono zależności farmakokinetyki od czasu. Nie określono dróg eliminacji infliksymabu. Nie wykryto infliksymabu w postaci niezmienionej w moczu. Nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku i masy ciała u pacjentów z RZS. Nie badano famakokinetyki infliksymabu u pacjentów w wieku podeszłym. Nie prowadzono badań u pacjentów z chorobami nerek lub wątroby.

Po pojedynczych dawkach 3, 5 lub 10 mg/kg mc. mediana wartości stężenia C_{max} wynosiła odpowiednio 77, 118 i 277 mikrograma/ml. Mediana końcowego okresu półtrwania w zakresie tych dawek wynosiła od 8 do 9,5 dni. U większości pacjentów infliksymab był wykrywalny w surowicy krwi w ciągu 8 tygodni po podaniu dawki pojedynczej 5 mg/kg mc. w chorobie Crohna oraz po podaniu dawki podtrzymującej 3 mg/kg mc. co 8 tygodni w RZS.

Ponowne podanie infliksymabu (5 mg/kg mc. w 0., 2. i 6. tygodniu w chorobie Crohna z przetokami, 3 lub 10 mg/kg mc. co 4 lub 8 tygodni w RZS) nieznacznie wpłynęło na kumulację infliksymabu w surowicy po podaniu drugiej dawki. Nie obserwowano kumulacji leku w surowicy, która miałaby znaczenie kliniczne. U większości pacjentów z chorobą Crohna z przetokami można było wykryć infliksymab w surowicy w ciągu 12 tygodni (zakres 4-28 tygodni) od podania.

Dzieci i młodzież
Populacyjna analiza farmakokinetyczna przeprowadzona na podstawie danych uzyskanych od pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (N = 60), chorobą Crohna (N = 112), młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (N = 117) i chorobą Kawasaki (N = 16) w ogólnym przedziale wiekowym od 2 miesięcy do 17 lat wykazała, że ekspozycja na infliksymab była uzależniona od masy ciała w sposób nieliniowy. Przy podaniu 5 mg/kg mc. produktu leczniczego Remicade co 8 tygodni przewidywana mediana ekspozycji na infliksymab w stanie stacjonarnym (pole pod krzywą zmian stężenia w czasie w stanie stacjonarnym, AUC_{ss}) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat była o około 20% niższa niż przewidywana mediana ekspozycji na lek w stanie stacjonarnym u osób dorosłych. Przewidywana mediana wartości AUC_{ss} u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat była o około 40% niższa niż u osób dorosłych, choć liczba pacjentów, których dane posłużyły do oszacowania tej wielkości, jest ograniczona.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Infliksymab nie wchodzi w reakcje krzyżowe z TNF_α innych gatunków niż człowiek i szympans. Dlatego też konwencjonalne przedkliniczne dane o bezpieczeństwie infliksymabu są ograniczone. Badania wpływu na rozrodczość wykonane u myszy z zastosowaniem analogicznego przeciwciała, które selektywnie hamowało aktywność funkcjonalną mysiego TNF_α, nie wykazały toksycznego wpływu na samice, działania embriotoksycznego czy teratogennego. Badania płodności i ogólnych funkcji rozrodczych wykazały, że w wyniku podawania tego samego analogicznego przeciwciała zmniejszyła się liczba ciężarnych myszy. Nie wiadomo czy to działanie było wynikiem wpływu na

samce i (lub) samice. W 6 miesięcznym badaniu u myszy, w którym zastosowano to samo analogiczne przeciwciało przeciw mysiemu TNF_{α}, u niektórych narażonych samców myszy obserwowano złogi na torebce soczewki. Nie wykonano specjalnych badań okulistycznych u pacjentów w celu zbadania znaczenia tego efektu dla ludzi.
Nie przeprowadzano długoterminowych badań oceny karcynogenności infliksymabu. Badania na myszach z niedoborem TNF_{α} nie wykazały wzrostu guzów, po prowokacji znanymi czynnikami wywołującymi i (lub) nasilającymi ich wzrost.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan
Sodu diwodorofosforan
Polisorbat 80 (E433)
Sacharoza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Przed rekonstytucją:
3 lata w temperaturze 2°C-8°C.

Remicade można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 6 miesięcy, ale nieprzekraczający pierwotnego terminu ważności. Nowy termin ważności należy zapisać na opakowaniu. Po wyjęciu z lodówki, leku Remicade nie wolno schładzać ponownie w celu dalszego przechowywania.

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu:
Stabilność chemiczna i fizyczna roztworu po rozcieńczeniu została wykazana w okresie do 28 dni w temperaturze 2°C do 8°C oraz przez dodatkowe 24 godziny w temperaturze 25°C po wyjęciu z lodówki. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji należy podać natychmiast. Za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem leku odpowiada osoba podająca lek. Roztwór musi być przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż 24 godziny, o ile rekonstytucję/rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego w temperaturze poniżej 25°C przed rekonstytucją, patrz punkt 6.3.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z gumowym korkiem i aluminiowym kapslem zabezpieczonym plastikowym kapturkiem.

Produkt leczniczy Remicade dostępny jest w opakowaniach zawierających 1, 2, 3, 4 lub 5 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

1. Należy obliczyć dawkę i konieczną liczbę fiolek produktu leczniczego Remicade. Każda fiolka produktu leczniczego Remicade zawiera 100 mg infliksymabu. Należy określić całkowitą potrzebną objętość rozpuszczonego produktu leczniczego Remicade.

2. W warunkach aseptycznych rozpuścić zawartość każdej fiolki w 10 ml wody do wstrzykiwań, używając strzykawki wyposażonej w igłę o rozmiarze 21 (0,8 mm) lub mniejszym. Usunąć kapturek z fiolki i przetrzeć wierzch wacikiem zwilżonym 70% alkoholem. Igłę strzykawki wprowadzić przez środek gumowego korka do wnętrza fiolki i skierować strumień wody do wstrzykiwań na ściankę fiolki. Delikatnie wzruszyć roztwór przez obracanie fiolką, aby rozpuścić liofilizowany proszek. Unikać długiego i energicznego poruszania fiolką. NIE WSTRZĄSAĆ FIOLKI. W czasie rozpuszczania może wystąpić pienienie. Roztwór po rozpuszczeniu pozostawić na 5 minut. Sprawdzić, czy roztwór jest bezbarwny lub lekko żółty i wykazuje opalizację. Infliksymab jest białkiem, dlatego w roztworze może pojawić się kilka przezroczystych cząstek. Nie należy stosować w przypadku stwierdzenia obecności nieprzejrzystych cząstek, przebarwienia roztworu lub występowania innych ciał obcych.

3. Całą objętość rozpuszczonego produktu leczniczego Remicade rozcieńczyć w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do infuzji do objętości 250 ml. Nie należy rozcieńczać rozpuszczonego produktu leczniczego Remicade przy użyciu żadnego innego rozpuszczalnika. Rozcieńczenie można uzyskać przez pobranie z butelki lub worka infuzyjnego zawierającego 250 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do infuzji objętości równej objętości rozpuszczonego produktu leczniczego Remicade. Całą objętość rozpuszczonego produktu leczniczego Remicade należy powoli dodać do butelki lub worka infuzyjnego o pojemności 250 ml. Delikatnie wymieszać. W przypadku objętości większej niż 250 ml należy użyć większego worka infuzyjnego (np. o pojemności 500 ml, 1000 ml) albo kilku worków infuzyjnych o pojemności 250 ml, aby mieć pewność że stężenie roztworu do infuzji nie przekroczy 4 mg/ml. Jeśli po rekonstytucji i rozcieńczeniu roztwór do infuzji jest przechowywany w lodówce, przed przystąpieniem do punktu 4 (infuzji) roztwór do infuzji musi być pozostawiony w temperaturze pokojowej do osiągnięcia temperatury 25°C przez 3 godziny. Przechowywanie w temperaturze 2°C-8°C powyżej 24 godzin dotyczy jedynie produktu leczniczego Remicade przygotowanego w worku infuzyjnym.

4. Roztwór do infuzji podawać przez okres nie krótszy niż zalecany czas infuzji (patrz punkt 4.2). Zestaw do infuzji należy stosować wyłącznie z jałowym, apirogennym filtrem wiążącym niskocząsteczkowe białka (wielkość porów 1,2 mikrometra lub mniej). Produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących, a zatem zaleca się rozpoczęcie podawania roztworu do infuzji jak najszybciej, w ciągu 3 godzin po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu. Jeśli produkt nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem leku odpowiada osoba podająca lek. Roztwór musi być przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż 24 godziny, o ile rekonstytucję/rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych (patrz punkt 6.3 powyżej). Nie należy przechowywać niezużytej porcji roztworu do ponownego zastosowania.

5. Nie wykonano badań fizycznych i biochemicznych niezgodności, w celu oceny stosowania produktu leczniczego Remicade z innymi środkami. Nie należy prowadzić infuzji produktu leczniczego Remicade równocześnie z innymi środkami w tym samym zestawie do infuzji dożylnych.

6. Produkt leczniczy Remicade należy przed podaniem obejrzeć w celu wykrycia obecności cząstek lub przebarwienia. Roztworu nie wolno używać w przypadku stwierdzenia widocznych, nieprzejrzystych cząstek, odbarwienia roztworu lub występowania ciał obcych.

7. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/116/001
EU/1/99/116/002
EU/1/99/116/003
EU/1/99/116/004
EU/1/99/116/005

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 sierpień 1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 lipca 2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.11.2025

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu