

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 SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda fiolka zawiera 100 mg infliksymabu, chimerycznego przeciwciała monoklonalnego IgG1, wytwarzanego z rekombinowanej linii komórkowej hodowanej w warunkach perfuzji ciągłej. Po rozpuszczeniu 1 ml zawiera 10 mg infliksymabu.

Substancje pomocnicze patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS):

Preparat Remicade w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w:

ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:

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

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

Choroba Crohna:

Preparat Remicade jest wskazany w:

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

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa:

Preparat Remicade jest wskazany w:

leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów z poważnymi objawami osiowymi, ze zwiększeniem serologicznych wskaźników aktywności zapalnej, którzy nie odpowiadają na konwencjonalne leczenie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Preparat Remicade przeznaczony jest do stosowania dożylnego u dorosłych pacjentów. Nie był badany u dzieci (0-17 lat).

Leczenie preparatem Remicade powinno odbywać się pod kontrolą i być monitorowane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub zapalnych

chorób jelit, lub zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Pacjenci leczeni preparatem Remicade powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i dodatkowo Kartę Specjalnych Ostrzeżeń.

Zalecany czas infuzji wynosi 2 godziny. Należy obserwować wszystkich pacjentów, którym podaje się preparat Remicade przez okres co najmniej 1-2 godzin po infuzji pod kątem wystąpienia ostrych reakcji związanych z infuzją. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny zawierający adrenalinę, preparaty przeciwhistaminowe, kortykosteroidy i aparaturę do sztucznego oddychania. Przed rozpoczęciem infuzji pacjent może otrzymać odpowiednie leczenie np. preparatami przeciwhistaminowymi, hydrokortyzonem i (lub) paracetamolem, lub można zmniejszyć szybkość infuzji (patrz punkt 4.4) aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją, szczególnie jeśli w przeszłości wystąpiły takie reakcje. W czasie leczenia preparatem Remicade, dawki stosowanych jednocześnie innych leków np. kortykosteroidów, czy leków immunosupresyjnych powinny być zoptymalizowane.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

3 mg/kg mc. podawane w infuzji dożyłnej trwającej ponad 2 godziny. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc. podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni. Leczenie preparatem Remicade wymaga równoczesnego podawania metotreksatu.

Dostępne dane sugerują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie tego okresu.

Ciężka, czynna postać choroby Crohna

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożyłnej trwającej ponad 2 godziny. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w ciągu 2 tygodni na podanie pierwszej infuzji. U pacjentów reagujących są dwa alternatywne sposoby dalszego leczenia:

- Podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 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 „Podawanie kolejnych dawek” i punkt 4.4).

Postać czynna choroby Crohna z przetokami:

Początkową dawkę 5 mg/kg mc. należy podać w infuzji trwającej ponad 2 godziny. 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 postępowanie:

- Kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni lub
- Ponowne podanie jeśli objawy podmiotowe lub przedmiotowe choroby nawrócą a następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni (patrz „Ponowne podanie” poniżej i punkt 4.4).

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.

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożyłnej trwającej ponad 2 godziny. 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.

Ponowne podanie w chorobie Crohna i reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS)

Jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby, preparat Remicade można podać ponownie w ciągu 16 tygodni od ostatniej infuzji. Powtórne podanie preparatu Remicade w

2 do 4 lat od ostatniej infuzji, związane było z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości typu późnego u znacznej liczby pacjentów z chorobą Crohna (patrz punkt 4.4. i punkt 4.8: „Nadwrażliwość typu późnego”). Po przerwie w stosowaniu leku wynoszącej > 16 tygodni do 2 lat ryzyko wystąpienia nadwrażliwości typu późnego po ponownym podaniu nie jest znane. Dlatego nie zaleca się ponownego stosowania leku po przerwie dłuższej niż 16 tygodni. Dotyczy to zarówno pacjentów z chorobą Crohna jak i z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Ponowne podanie w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 6 do 8 tygodni.

Instrukcje dotyczące przygotowania i sposobu podawania zamieszczono w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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 punkt 4.4 i 4.8).

Nie wolno stosować preparatu Remicade w przypadku nadwrażliwości na infliksymab w wywiadzie (patrz punkt 4.8), inne białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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: „Działania niepożądane”).

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, taki jak 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, hydrokortizon 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. U pacjentów z chorobą Crohna 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 preparatem 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 preparatu Remicade (patrz punkt 4.8: „Immunogenność”).

Reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano u znacznej liczby pacjentów z chorobą Crohna (25%), których ponownie leczono infliksymabem po 2-4 letniej przerwie. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały występujące w ciągu 12 dni po ponownym podaniu bóle mięśni i (lub) stawów wraz z gorączką i (lub) wysypką. U niektórych pacjentów wystąpiły także świąd, obrzęk twarzy, dłoni lub warg, utrudnione połykanie, pokrzywka, ból gardła i (lub) ból głowy. Należy zalecić pacjentowi, aby w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek opóźnionego działania niepożądanego natychmiast zasięgnął porady lekarskiej (patrz punkt 4.8: „Nadwrażliwość typu późnego”). 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 gruczliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia preparatem Remicade. Eliminacja infliksymabu może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie preparatem Remicade należy przerwać jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy.

Czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF_{α} - ang. tumour necrosis factor alfa) 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 także maskować objawy zakażenia, takie jak np. gorączkę.

Informowano o wystąpieniu u pacjentów leczonych infliksymabem zakażeń oportunistycznych lub innych zakażeń, w tym posocznicy. Niektóre z tych zakażeń były śmiertelne.

U pacjentów przyjmujących preparat Remicade występowały przypadki czynnej gruźlicy, w tym gruźlicy prosówkowej i gruźlicy z lokalizacją pozapłucną. Niektóre z tych przypadków zakończyły się śmiercią.

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem 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 (rentgen klatki piersiowej, próba tuberkulinowa). Zaleca się aby, przeprowadzenie tych badań odnotować w Karcie Specjalnych Ostrzeżeń pacjenta. Należy pamiętać że, może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzoną odpornością.

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

W przypadku zdiagnozowania utajonej gruźlicy należy przed rozpoczęciem leczenia preparatem Remicade, podjąć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze zgodnie z zaleceniami. Należy w takiej sytuacji bardzo uważnie rozważyć ryzyko/korzyści leczenia preparatem Remicade.

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

Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów sugerujących wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia preparatem Remicade.

Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i anakinry

Jednoczesne podanie etanerceptu (innego związku, który hamuje TNF_{α}) i anakinry (rekombinowanej, nieglikolizowanej formy antagonisty ludzkiego receptora dla interleukiny-1) było związane ze zwiększeniem ryzyka ciężkich zakażeń i ryzyka wystąpienia neutropenii bez zwiększenia skuteczności w porównaniu do tych leków stosowanych osobno.

Bezpieczeństwo i skuteczność anakinry stosowanej w skojarzeniu z infliksymabem nie została określona. Dlatego nie zaleca się równoczesnego stosowania infliksymabu z anakinrą.

Szczepienia

Brak dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anty-TNF. Nie zaleca się równoczesnego stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Względny niedobór TNF_{α} wywołany leczeniem anty-TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego preparatem Remicade wystąpią objawy sugerujące zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie preparatem Remicade (patrz punkt 4.8: „Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA - anti-nuclear antibodies) /przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA (dsDNA)”).

Przypadki neurologiczne

Infliksymab, jak i inne czynniki hamujące TNF_{α} związany jest z rzadkimi przypadkami zapalenia nerwu wzrokowego, drgawkami i pojawieniem się lub nasileniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych w tym stwardnienia rozsianego. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania preparatu Remicade pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych OUN przed rozpoczęciem leczenia tym preparatem.

Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne

Nie wiadomo czy infliksymab może zwiększać ryzyko rozwoju tych zaburzeń (patrz punkt 4.8).

Niewydolność serca

Preparat 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 pogarszania się istniejących nie wolno kontynuować leczenia preparatem Remicade.

Inne

Nie oceniano leczenia infliksymabem u dzieci w wieku 0-17 lat chorych na reumatoidalne zapalenie stawów lub chorobę Crohna. Należy unikać takiego leczenia, dopóki nie będą dostępne dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci.

Nie badano farmakokinetyki infliksymabu u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami funkcji wątroby i nerek (patrz punkt 5.2).

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

Doświadczenie na temat bezpieczeństwa wykonywania zabiegów operacyjnych u pacjentów leczonych preparatem Remicade jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu operacyjnego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania infliksymabu. Pacjenci wymagający przeprowadzenia zabiegu operacyjnego podczas leczenia preparatem Remicade, muszą być bardzo uważnie monitorowani pod kątem ewentualnych zakażeń, dlatego należy zastosować odpowiednie środki.

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu Remicade u pacjentów po płastyce stawu jest ograniczone.

Nie zaleca się leczenia pacjentów ze zwężeniami jelita w przebiegu choroby Crohna ponieważ nie jest znany stosunek ryzyka do korzyści w tej grupie pacjentów.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

U pacjentów z RZS 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 wiadomo nic o możliwych interakcjach pomiędzy infliksymabem i innymi związkami czynnymi.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące kobiet w ciąży, u których stosowano infliksymab. Z uwagi na hamowanie TNF α , infliksymab podawany w czasie ciąży może upośledzać 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).

Nie zaleca się stosowania preparatu Remicade w czasie ciąży. Kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, aby zapobiec zajściu w ciążę. Stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia preparatem Remicade.

Nie wiadomo, czy infliksymab jest wydalany z mlekiem ludzkim lub czy jest wchłaniany po podaniu doustnym. Ludzkie immunoglobuliny są wydalone z mlekiem, dlatego kobiety nie powinny karmić piersią co najmniej przez 6 miesięcy po leczeniu preparatem Remicade.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie badano wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych infliksymabu działania niepożądane obserwowano u około 60% pacjentów leczonych infliksymabem i u 40% pacjentów, którym podawano placebo. Zdarzenia niepożądane wymienione w tabeli 1 zostały zebrane z danych z badań klinicznych. Zdarzenia niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów narządowych uporządkowano wg. następujących kategorii częstości występowania: często (>1/100, <1/10); niezbyt często (>1/1000, <1/100); rzadko (>1/10000, <1/1000). Reakcje związane z infuzją były najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi. Reakcje związane z infuzją (duszność, pokrzywka, ból głowy) były najczęstszymi przyczynami zaprzestania leczenia.

Tabela 1
Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych

Zakażenia i zarażenia	Często: Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes)
	Niezbyt często: Ropień, zapalenie tkanki łącznej, kandydoza, posocznica, zakażenia bakteryjne, gruźlica, zakażenia grzybicze, jęczmień
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często: Niedokrwistość, leukopenia, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, limfocytoza, limfopenia, neutropenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Często: Objawy przypominające chorobę posurowiczą
	Niezbyt często: Zespół toczeniopodobny, reakcje alergiczne dróg oddechowych, reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne	

	Niezbyt często:	Depresja, splątanie, pobudzenie, amnezja, apatia, nerwowość, senność, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Często:	Bóle głowy, zawroty głowy
	Niezbyt często:	Zaostrzenie procesów demielinizacyjnych sugerujących stwardnienie rozsiane
	Rzadko:	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Zaburzenia oka	Niezbyt często:	Zapalenie spojówek, zapalenie wnętrza gałki ocznej, zapalenie rogówki i spojówki, obrzęk okołoczołowy
Zaburzenia serca	Niezbyt często:	Omdlenia, bradykardia, kołatania serca, sinica, arytmia, pogorszenie niewydolności serca
	Rzadko:	Tachykardia
Zaburzenia naczyń	Często:	Zaczerwienienie twarzy
	Niezbyt często:	Siniaki/krwiaki, uderzenia gorąca, nadciśnienie, niedociśnienie, wybroczyny, zakrzepowe zapalenie żył, skurcz naczyń, niedokrwienie obwodowe
	Rzadko:	Niewydolność krążenia
Zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia	Często:	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, zapalenie zatok
	Niezbyt często:	Krwawienie z nosa, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, obrzęk płuc
	Rzadko:	Wysięk opłucnowy
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Często:	Nudności, biegunka, bóle brzucha, dyspepsja
	Niezbyt często:	Zaparcie, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie warg, zapalenie uchyłka
	Rzadko:	Perforacja jelit, zwężenie jelit, krwotoki żołądkowo-jelitowe
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często:	Zaburzenia funkcji wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego
	Rzadko:	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często:	Wysypka, świąd, pokrzywka, wzmożone pocenie, sucha skóra
	Niezbyt często:	Grzybica skóry/grzybica paznokci, wyprysk/łojotok, wysypka pęcherzowa, czyrączność, hyperkeratoza, trądzik różowaty, brodawka, nieprawidłowa pigmentacja/zabarwienie skóry, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	Niezbyt często:	Bóle mięśni, bóle stawów, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często:	Zakażenie układu moczowego, odmiedniczkowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często:	Zapalenie pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często:	Znużenie, ból w klatce piersiowej, reakcje związane z infuzją, gorączka

	Niezbyt często: Reakcja w miejscu podania, obrzęk, bóle, dreszcze, zaburzenia procesów gojenia
	Rzadko: Zmiany ziarniniakowe
Badania	Często: Zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych
	Niezbyt często: Autoprzeciwičila, zaburzenia układu dopęlniacza

Tabela 2

Działania niepożądane po wprowadzeniu leku do obrotu

(często >1/100, <1/10; niezbyt często >1/1000, <1/100; rzadko >1/10 000 <1/1000, bardzo rzadko <1/10 000 łącznie z pojedynczymi przypadkami).

Zakażenia i zarażenia	Rzadko: Zakażenia oportunistyczne (takie jak gruźlica, atypowe mykobakteriozy, pneumocystoza, histoplazmoza, kokcidioidmikoza, kryptokokoza, grzybica kropidlakowa, listerioza i kandydoza)
	Bardzo rzadko: Salmonelloza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko: Pancytopenia
	Bardzo rzadko: Anemia hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa, agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często: Reakcje anafilaktyczne
	Rzadko: Wstrząs anafilaktyczny, choroba posurowicza, zapalenie naczyń
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko: Schorzenia demielinizacyjne (takie jak stwardnienie rozsiane, zapalenie nerwu wzrokowego), zespół Guillain-Barré, neuropatia, uczucie drętwienia, mrowienie, drgawki
	Bardzo rzadko: Poprzeczne zapalenie rdzenia
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko: Wysięk do osierdzia
Zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko: Śródmiąższowe zapalenie płuc/zwłóknienie
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Rzadko: Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko: Zapalenie wątroby
	Bardzo rzadko: Uszkodzenie komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko: Zapalenie naczyń (przede wszystkim skóry)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko: Reakcje związane z infuzją

Objawy związane z infuzją: Reakcje związane z infuzją zdefiniowano w badaniach klinicznych jako każde działanie niepożądane występujące w czasie infuzji lub w ciągu 1 do 2 godzin po infuzji. W badaniach klinicznych, u około 20% pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z około 10% pacjentów otrzymującymi placebo wystąpiły reakcje związane z infuzją. Zaprzesztano leczenia u około

3% pacjentów z powodu działań związanych z infuzją. Objawy ustąpiły u wszystkich pacjentów w wyniku wdrożenia odpowiedniego leczenia lub samoistnie.

Z doświadczenia po wprowadzeniu preparatu Remicade na rynek z jego podawaniem związane były przypadki reakcji rzekomo-anafilaktycznych w tym obrzęku krtani/gardła i ciężkiego skurczu oskrzeli oraz drgawek.

Nadwrażliwość typu późnego: W badaniach klinicznych w grupie 41 pacjentów ponownie leczonych infliksymabem po 2-4 letniej przerwie, u 10 pacjentów po 3 do 12 dniach od podania infuzji wystąpiły działania niepożądane. U 6 działania te uznano za poważne. Objawy obejmowały bóle mięśni i (lub) bóle stawów z gorączką i (lub) wysypką. U niektórych pacjentów wystąpiły także świąd, obrzęk twarzy, dłoni lub ust, utrudnienie połykania, pokrzywka, ból gardła i (lub) bóle głowy. Nie obserwowano podobnych opóźnionych działań niepożądanych w innych badaniach klinicznych, do których włączono w sumie 771 pacjentów otrzymujących 4797 infuzji, z przerwą wynoszącą głównie 14 tygodni lub mniej, ale trwających od 1 do 55 tygodni. Na podstawie bieżących badań klinicznych i raportów z rynku wynika, że działania niepożądane tego typu występowały rzadko i objawiały się po przerwach krótszych niż jeden rok.

W trwającym rok badaniu z powtarzaniem 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, wykryto przeciwciała przeciwko infliksymabowi u 140 z 980 (14%) pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu i u 92 z 383 (24%) pacjentów nie poddanych leczeniu immunosupresyjnemu. Wśród chorych na RZS, którzy otrzymali zalecony schemat powtarzanego leczenia metotreksatem, przeciwciała przeciwko infliksymabowi wystąpiły u 6 z 77 (8%) leczonych. U pacjentów z chorobą Crohna, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące około 6-13% wytworzyło przeciwciała przeciwko infliksymabowi. 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 (patrz punkt 4.4 „Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość”).

Zakażenia: W badaniach klinicznych 35% pacjentów leczonych infliksymabem było leczonych z powodu zakażeń w porównaniu do 22% pacjentów, którym podawano placebo. Ciężkie zakażenia, takie jak zapalenie płuc, odnotowano u 5% pacjentów, zarówno w grupie leczonej infliksymabem jak i w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 4.4).

W spontanicznych raportach po wprowadzeniu preparatu na rynek zakażenia są najczęściej występującymi poważnymi działaniami niepożądanymi. Niektóre z tych przypadków były śmiertelne. 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 czasie trwającej 3 lata długotrwałej obserwacji po leczeniu, obejmującej 2914 pacjento/lat, stwierdzono 6 przypadków chłoniaków i 18 przypadków innych nowotworów złośliwych w porównaniu z 4 przypadkami nowotworu złośliwego obserwowanymi w 389 pacjento/latach w grupie placebo. Obserwowany stopień i ilość były podobne do oczekiwanych na podstawie badań populacyjnych. W okresie od sierpnia 1998 do sierpnia 2002, informowano o 483 przypadkach podejrzeń nowotworów złośliwych, u 107 pacjentów z chorobą Crohna, 300 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i 76 pacjentów z innymi schorzeniami. Ocenia się, że w tym czasie, infliksymab był stosowany u ok. 340 000 pacjentów. Nie wiadomo, czy stosowanie

infliksymbu może przyczynić się do rozwoju tych zaburzeń. Nie jest znany długotrwały immunosupresyjny efekt jednoczesnego stosowania metotreksatu i infliksymbu.

Niewydolność serca: W II fazie badań oceniających wpływ preparatu Remicade na wystąpienie zastoinowej niewydolności serca (CHF - congestive heart failure), obserwowano w grupie pacjentów leczonych preparatem Remicade większą śmiertelność z powodu pogarszającej 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 II-IV NYHA CHF (pojemność wyrzutowa lewej komory $\leq 35\%$) podano 3 infuzje preparatu 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 preparatem Remicade (2 otrzymujących dawkę 5 mg/kg mc. i 7 otrzymujących dawkę 10 mg/kg) w porównaniu do jednego zgonu, który nastąpił wśród 49 pacjentów z grupy placebo.

Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA)/Przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA (dsDNA): W wyniku obserwacji pacjentów w badaniach klinicznych u około połowa pacjentów leczonych infliksymbem, 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 infliksymbem w porównaniu z 0% pacjentów z grupy placebo. 57% pacjentów leczonych infliksymbem pozostało anty-dsDNA pozytywnych w czasie ostatniego oznaczenia. Jednakże doniesienia o występowaniu tocznia i zespołu toczniopodobnego nie zdarzają się często.

4.9 Przedawkowanie

Podanie pojedynczych dawek do 20 mg/kg mc. nie powodowało objawów toksycznych. Brak klinicznego doświadczenia z przedawkowaniem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne środki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA12

Właściwości farmakodynamiczne: Infliksymb jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF_{α} - tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF_{β}). Infliksymb hamuje funkcjonalną aktywność TNF_{α} w różnorodnych testach biologicznych *in vitro*. Infliksymb 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*, infliksymb 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 infliksymbem zmniejszało naciek komórek zapalnych do objętych stanem zapalnym stawów, jak również ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek. Po leczeniu infliksymbem występowało u pacjentów zmniejszenie stężenia interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (CRP – C-reactive protein) w surowicy w porównaniu do wyników wyjściowych. Ponadto po stymulacji mitogennej *in vitro* nie wykazywano znacznego spadku ilościowego limfocytów krwi obwodowej ani reakcji rozrostowej w porównaniu z komórkami nieleczonych pacjentów.

Histologiczne ocena wycinków okrężnicy, pobieranych przed i 4 tygodnie po podaniu infliksymbu, wykazało znaczne zmniejszenie oznaczalnego TNF_{α} . Leczenie infliksymbem 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 (PBMC- peripheral blood mononuclear cells) pacjentów leczonych infliksymabem wykazywały niezmnieszoną odpowiedź proliferacyjną na bodźce, w porównaniu z komórkami pacjentów nie leczonych. 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.

Skuteczność kliniczna

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

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 (The Health Assessment Questionnaire-HAQ; skala 0-3) był zastosowany do oceny zmian sprawności fizycznej pacjenta w odniesieniu do stanu wyjściowego.

Podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie 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 niezmiennione 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

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

a: grupa kontrolna = wszyscy pacjenci mieli aktywne 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) niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Podawano również uzupełniająco kwas foliowy.

b: dawki inflixymabu podawano w skojarzeniu z metotreksatem i kwasem foliowym, z kortykosteroidami i(lub) niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

c: $p < 0,001$, dla każdej grupy leczonej inflixymabem wobec grupy kontrolnej.

d: większe wartości wskazują większe zniszczenie stawów.

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

W badaniu ASPIRE oceniono odpowiedź w 54 tygodniu u 1004 pacjentów nie leczonych 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 inflixymab 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 ilość pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź ACR20, 50 i 70 po 54 tygodniach leczenia obu dawkami inflixymabu + 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 dwa badania rentgenowskie. W grupie otrzymującej inflixymab + 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

	infliksymab + metotreksat			Obie grupy
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	
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				
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 $i < 0,001$ odpowiednio dla grup leczonych 3mg/kg mc. i 6mg/kg mc. wobec grupy placebo + metotreksat.

Choroba Crohna

Leczenie indukujące w ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna

Skuteczność jednorazowego podania oceniano u 108 pacjentów z czynną postacią choroby Crohna (indeks aktywności choroby Crohna (CDAI) $\geq 220 \leq 400$), 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 leki.

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 stosowanych w chorobie Crohna lub zabiegów chirurgicznych spowodowanych chorobą Crohna. Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna po 4 tygodniach byli obserwowani do 12-tego 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 badanego leku, 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 ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna

Skuteczność wielokrotnych infuzji infliksymabu badano w rocznym badaniu.

Całkowita liczba 573 pacjentów z aktywną chorobą Crohna (CDAI $\geq 220 \leq 400$) otrzymała pojedynczą infuzję 5 mg/kg mc. w 0 tygodniu badania. 68 z tych pacjentów (12%) należało do populacji zdefiniowanej we wskazaniu (patrz punkt 4.1). 335 pacjentów (58%) odpowiadających na infuzję w dawce 5 mg/kg mc. w 2 tygodniu zostało randomizowanych do jednej z trzech grup: grupy placebo, grupy otrzymującej 5 mg/kg mc. i grupy otrzymującej 10 mg/kg. Infuzje podawano w 2 i 6 tygodniu, a następnie co 8 tygodni.

W 30 tygodniu znacząco większa liczba pacjentów w obu grupach leczonych infliksymabem (42%) osiągnęła kliniczną remisję w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (21%). Mediana czasu do utraty odpowiedzi wynosiła 46 tygodni w grupach leczonych infliksymabem wobec 19 tygodni w grupie placebo ($p < 0,001$). Podobne wyniki uzyskano po analizie podgrupy populacji zdefiniowanej we wskazaniu (patrz punkt 4.1).

Po 30 tygodniach leczenia polepszenie wskaźników jakości życia w grupach otrzymujących infliksymab w porównaniu z grupą placebo obserwowano w obu skalach oceny : IBDQ i SF-36 ($p < 0,001$).

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 leków. 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 leków stosowanych w chorobie Crohna lub zabiegów chirurgicznych spowodowanych tą chorobą.

Odpowiedź kliniczną odnotowano u sześćdziesięciu osmiu 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. Każdy z 306 pacjentów otrzymał 3 dawki infliksamabu 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. 195 pacjentów odpowiedziało leczenie po podaniu 3 dawek (definicja odpowiedzi patrz powyżej opis główny punkt końcowy badania). Zostali oni losowo podzieleni w 14 tygodniu i otrzymywali albo placebo albo infliximab w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni przez 46 tygodni. Istotnie dłuższy czas do utraty odpowiedzi obserwowano w grupie otrzymującej podtrzymujące dawki infliksamabu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo ($p < 0,001$). Mediana czasu do utraty odpowiedzi wynosiła >40 tygodni w grupie infliksamabu w porównaniu do 14 tygodni w grupie placebo. Większość pacjentów utraciła odpowiedź z powodu konieczności nasilenia intensywności leczenia choroby Crohna a nie z powodu $< 50\%$ zmniejszenia liczby drożnych przetok. W 54. tygodniu grupa otrzymująca infliksymab miała większe zmniejszenie wartości CDAI w stosunku do wartości początkowej w porównaniu do placebo ($p = 0,04$). 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.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Skuteczność i bezpieczeństwo było badane w podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, inicjowanym przez badacza, wielośrodkiem badaniu oceniającym infliksymab u 70 pacjentów z aktywnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (aktywność choroby [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index BASDAI >4] i ból [NRS $k > 4$]). W ciągu 3 miesięcy fazy podwójnego zaślepienia, pacjenci otrzymywali albo 5 mg/kg mc. infliksymabu albo placebo w 0, 2 i 6 tygodniu (po 35 pacjentów w każdej grupie). Rozpoczynając od 12 tygodnia pacjentom otrzymującym placebo zaczęto podawać infliksymab. W efekcie wszyscy pacjenci otrzymywali 5 mg/kg mc. infliksymabu co 6 tygodni do 54 tygodnia.

Leczenie infliksymabem spowodowało polepszenie objawów ocenianych wg oceny BASDAI. 57% leczonych infliksymabem pacjentów osiągnęło co najmniej 50% zmniejszenie wskaźnika BASDAI w stosunku do wartości wyjściowej (średnia wartość wyjściowa wynosiła 6,5 w grupie infliksymabu i 6,3 w grupie placebo) w porównaniu do 9% pacjentów w grupie placebo ($p < 0,01$). Polepszenie obserwowano w 2 tygodniu i utrzymywało się do 54 tygodnia. Sprawność fizyczna i jakość życia (SF 36) uległy podobnemu polepszeniu. W badaniu nie wykazano skuteczności u pacjentów z ujemnym HLA-B27 ($n=7$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jenorazowa 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 kompartmentcie 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 wagi u pacjentów z RZS. Nie badano farmakokinetyki 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 wartość 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 można było wykryć infliksymab w surowicy w ciągu 12 tygodni (zakres 4-28 tygodni) od podania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Infliksymab nie wchodzi w reakcje krzyżowe z TNF_α innych gatunków niż człowiek i szympan. 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 karcinogenności 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

Sacharoza, polisorbat 80, sodu diwodorofosforan, sodu wodorofosforan.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

Potwierdzono stabilność chemiczną i fizyczną roztworu po rekonstytucji w okresie 24 godzin w temperaturze pokojowej (25°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia, preparat powinien być zużyty jak najszybciej, w czasie nie dłuższym niż 3 godziny po przygotowaniu i rozcieńczeniu. Jeżeli nie został użyty 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.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Preparat Remicade w postaci liofilizowanego proszku znajduje się w jednorazowych fiolkach szklanych (szkło typu I) z gumowym korkiem i aluminiowym kapsłem zabezpieczonym plastikowym kapturkiem. Preparat Remicade dostępny jest w opakowaniach zawierających 1, 2, lub 3 fiołki. Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

1. Należy obliczyć dawkę i konieczną liczbę fiołek preparatu Remicade. Każda fiołka preparatu Remicade zawiera 100 mg infliksymabu. Należy określić całkowitą potrzebną objętość rozpuszczonego preparatu Remicade.
2. W warunkach aseptycznych rozpuścić zawartość każdej fiołki w 10 ml wody do wstrzykiwań, używając strzykawki wyposażonej w igłę o rozmiarze 21 (0,8 mm) lub mniejszym. Usunąć kapturek z fiołki i przetrzeć wierzch wacikiem zwilżonym 70% alkoholem. Igłę strzykawki wprowadzić przez środek gumowego korka do wnętrza fiołki i skierować strumień wody do wstrzykiwań na ściankę fiołki. Nie używać fiołki jeśli nie ma w niej próżni. Delikatnie wzruszyć roztwór przez obracanie fiołką, aby rozpuścić liofilizowany proszek. Unikać długiego i energicznego poruszania fiołką. **NIE WSTRZĄSAĆ FIOŁKI**. 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 preparatu Remicade rozcieńczyć w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do infuzji do objętości 250 ml. Można to uzyskać przez pobranie z butelki lub worka zawierającego 250 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do infuzji objętości równej objętości rozpuszczonego preparatu Remicade. Całą objętość rozpuszczonego preparatu Remicade należy powoli dodać do butelki lub worka do infuzji o pojemności 250 ml. Delikatnie wymieszać.
4. Roztwór do infuzji podawać przez okres nie krótszy niż 2 godziny (z szybkością nie większą niż 2 ml/min). Należy zastosować zestaw do infuzji posiadający jałowy, apyrogenny filtr wiążący niskocząsteczkowe białka (wielkość porów 1,2 mikrometra lub mniej). Preparat nie zawiera środków konserwujących, a zatem zaleca się rozpoczęcie podawania roztworu do infuzji jak

najszybciej, w ciągu 3 godzin po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu. Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu w warunkach aseptycznych roztwór preparatu Remicade może być zużyty w ciągu 24 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C. Nie należy przechowywać nie zużytej porcji roztworu do ponownego zastosowania.

5. Nie wykonano badań fizycznych i biochemicznych niezgodności, w celu oceny stosowania preparatu Remicade z innymi środkami. Nie należy prowadzić infuzji preparatu Remicade równocześnie z innymi środkami w tym samym zestawie do infuzji dożylnych.
6. Leki przeznaczone do podania pozajelitowego powinny być przed podaniem skontrolowane wizualnie w celu wykrycia obecności cząstek lub przebarwienia. Roztworu nie wolno używać w przypadku stwierdzenia widocznych, nieprzejrzystych cząstek, odbarwienia roztworu lub występowania ciał obcych.
7. Całość niez użyt ego roztworu należy wyrzucić.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Centocor B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

13 sierpień 1999

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**

- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

**A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwy i adresy wytwórców substancji biologicznie czynnej odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Centocor BV. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden Holandia

Centocor Inc. 200 Great Valley Parkway Malvern, Pennsylvania 19355-1307 Stany Zjednoczone Ameryki Północnej

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Centocor B.V Einsteinweg 101 2333 CB Leiden Holandia

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, 4.2).

• **INNE WARUNKI**

Podmiot posiadający niniejsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi powiadomić Komisję Europejską o planach związanych z obrotem produktem leczniczym posiadającym pozwolenie na mocy tej decyzji.

Podmiot odpowiedzialny będzie składał Okresowe Raporty o Bezpieczeństwie Produktu Leczniczego (PSUR) co roku.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE 1 FIOŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Po rozpuszczeniu w 10 ml wody do wstrzykiwań 1 ml zawiera 10 mg infliksymabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, polisorbit 80, sodu diwodorofosforan, sodu wodorofosforan

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiołka 100 mg

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Infuzja dożylna po rozpuszczeniu proszku i rozcieńczeniu koncentratu.
Przed rozpuszczeniem i podaniem należy dokładnie przeczytać ulotkę.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI

WŁAŚCIWE

Niezużyty roztwór należy zniszczyć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Podmiot odpowiedzialny: Centocor B.V., Leiden, Holandia

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/116/001

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Rozpuszczony w wodzie do wstrzykiwań proszek rozcieńcza się w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu.

Do jednorazowego zastosowania.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE 2 FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Po rozpuszczeniu w 10 ml wody do wstrzykiwań 1 ml zawiera 10 mg infliksymabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, polisorbit 80, sodu diwodorofosforan, sodu wodorofosforan

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

2 fiołki 100 mg

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Infuzja dożylna po rozpuszczeniu proszku i rozcieńczeniu koncentratu.
Przed rozpuszczeniem i podaniem należy dokładnie przeczytać ulotkę.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI

WŁAŚCIWE

Niezużyty roztwór należy zniszczyć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Podmiot odpowiedzialny: Centocor B.V., Leiden, Holandia

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/116/002

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Rozpuszczony w wodzie do wstrzykiwań proszek rozcieńcza się w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu.

Do jednorazowego zastosowania.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE 3 FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Po rozpuszczeniu w 10 ml wody do wstrzykiwań 1 ml zawiera 10 mg infliksymabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, polisorbat 80, sodu diwodorofosforan, sodu wodorofosforan

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

3 fiołki 100 mg

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Infuzja dożylna po rozpuszczeniu proszku i rozcieńczeniu koncentratu.
Przed rozpuszczeniem i podaniem należy dokładnie przeczytać ulotkę.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI

WŁAŚCIWE

Niezużyty roztwór należy zniszczyć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Podmiot odpowiedzialny: Centocor B.V., Leiden, Holandia

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/116/003

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Rozpuszczony w wodzie do wstrzykiwań proszek rozcieńcza się w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu.

Do jednorazowego zastosowania.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do infuzji dożylnych po rozpuszczeniu proszku i rozcieńczeniu koncentratu.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 mg

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Centocor B.V.
Leiden, Holandia

Karta Specjalnych Ostrzeżeń dla pacjenta przyjmującego lek Remicade

Niniejsza Karta Specjalnych Ostrzeżeń zawiera ważne informacje z których należy zdawać sobie sprawę przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Remicade.

- Niniejszą kartę należy okazywać każdemu lekarzowi prowadzącemu leczenie.

Zakażenia

Remicade zwiększa ryzyko zakażeń. Zakażenia mogą mieć szybszy i cięższy przebieg niż zwykle. Dotyczy to również gruźlicy.

Przed leczeniem lekiem Remicade:

- W przypadku poważnych zakażeń nie powinno się przyjmować leku Remicade.
- Należy wykonać badania w kierunku gruźlicy. Jest bardzo ważne aby poinformować lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskim kontakcie z osobą chorą na gruźlicę. Poniżej należy wpisać daty ostatnich badań w kierunku gruźlicy:

Próba tuberkulinowa: _____

Prześwietlenie klatki piersiowej: _____

W czasie leczenia lekiem Remicade:

- Jeśli pojawią się objawy sugerujące infekcję, takie jak gorączka, utrzymujący się kaszel, utrata masy ciała lub apatia należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Niewydolność serca

Przed leczeniem lekiem Remicade:

- Nie powinno się stosować leku Remicade w przypadkach umiarkowanej do poważnej niewydolności serca.

W czasie leczenia lekiem Remicade:

- Jeśli zauważy się objawy niewydolności serca (duszność lub obrzęk stóp) należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Daty leczenia lekiem Remicade:

1. infuzja: _____

Kolejne infuzje:

- Aby uzyskać więcej informacji należy przeczytać załączoną do opakowania ulotkę.
- Udając się do lekarza należy zawsze mieć ze sobą listę wszystkich przyjmowanych leków.

Nazwisko pacjenta: _____

Nazwisko lekarza: _____

Telefon lekarza: _____

- Kartę należy zachować przez 6 miesięcy od daty przyjęcia ostatniej dawki leku Remicade, ponieważ działania niepożądane mogą wystąpić długo po przyjęciu ostatniej dawki leku Remicade.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA INFORMACYJNA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Jako uzupełnienie ulotki pacjent otrzyma również Kartę Specjalnych Ostrzeżeń zawierającą ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których należy wiedzieć przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Remicade.

- Należy zachować tę ulotkę oraz Kartę Specjalnych Ostrzeżeń, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Remicade i w jakim celu się go stosuje
2. Zanim zastosuje się Remicade
3. Jak stosować Remicade
4. Możliwe działania niepożądane
5. Przechowywanie leku Remicade
6. Inne informacje

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

- Substancją czynną jest infliksymab.
- Innymi składnikami są: sacharoza, polisorbat 80, sodu diwodorofosforan, sodu wodorofosforan.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:

Centocor B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holandia

1. CO TO JEST REMICADE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Remicade przeznaczony jest do stosowania w chorobie Crohna, reumatoidalnym zapaleniu stawów lub zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa w celu zmniejszenia stanu zapalnego.

Substancja czynna, infliksymab, jest ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają i wiążą inne specyficzne białka.

Infliksymab wiąże się ze specyficznym białkiem zwanym czynnikiem martwicy nowotworu alfa (TNF_{α}), które bierze udział w rozwoju stanu zapalnego. Zwiększenie ilości TNF_{α} często występuje w chorobach zapalnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Crohna i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Reumatoidalne zapalenie stawów:

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów. W przypadku aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów najpierw podaje się inne leki. Jeśli podawane są inne leki, a pacjent wciąż odczuwa objawy choroby będzie podawany Remicade w skojarzeniu z metotreksatem w celu:

- złagodzenia objawów choroby
- zwolnienia tempa uszkodzania stawów
- poprawy sprawności fizycznej

Choroba Crohna:

Choroba Crohna jest zapalną chorobą jelit. W przypadku choroby Crohna najpierw podaje się inne leki. Jeśli pacjent wciąż odczuwa objawy choroby będzie dołączony Remicade w celu:

- leczenia ciężkiej, czynnej postaci choroby, kiedy leczenie kortykosteroidami i środkami immunosupresyjnymi nie przyniosło zadawalających efektów; lub jeśli ten rodzaj leczenia jest źle tolerowany
- zmniejszenia liczby drożnych przetok jelitowo-skrórných (nieprawidłowych otworów prowadzących z jelit do skóry), których nie udało się wyleczyć innymi środkami czy zabiegami chirurgicznymi.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa:

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest zapalną chorobą kręgosłupa. W przypadku zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa najpierw podaje się inne leki. Jeśli pacjent nie reaguje wystarczająco na te leki będzie dołączony Remicade w celu:

- złagodzenia objawów choroby
- poprawy sprawności fizycznej.

2. ZANIM ZASTOSUJE SIĘ REMICADE**Nie stosować leku Remicade:**

- jeśli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość (uczulenie) na infliksymab lub którykolwiek z pozostałych składników leku Remicade, lub białka mysie
- jeśli u pacjenta występuje poważne zakażenie, w tym gruźlica (patrz: „Zachować szczególną ostrożność stosując Remicade”). Bardzo ważne jest poinformowanie lekarza o wszelkich objawach zakażenia np. gorączce, złym samopoczuciu, zranieniach, problemach z zębami;
- jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Bardzo ważne jest żeby pacjent poinformował lekarza prowadzącego o przebytych lub aktualnych poważnych schorzeniach serca.

Jest bardzo ważne żeby pacjent przedyskutował z lekarzem prowadzącym jeśli uważa, że dotyczy go jedno z wyżej wymienionych.

Zachować szczególną ostrożność stosując Remicade:

U niektórych pacjentów w ciągu 2 godzin po podaniu leku Remicade wystąpiły reakcje uczuleniowe. Miały one przeważnie łagodny lub umiarkowany przebieg, jednakże w rzadkich przypadkach były poważniejsze. Najczęstszymi objawami takich reakcji były: wysypka skórna, pokrzywka, uczucie zmęczenia, sapanie, trudności w oddychaniu i (lub) niskie ciśnienie krwi. Należy poinformować lekarza o wystąpieniu wymienionych objawów.

Jeśli objawy pojawią się w czasie wykonywania infuzji, lekarz może zwolnić tempo podawania infuzji. Lekarz może również przerwać podawanie leku do czasu ustąpienia objawów, po czym ponownie zacząć podawanie leku. W celu zniesienia objawów lekarz może także zastosować inne leki (paracetamol, leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, środki rozszerzające oskrzela i (lub) adrenalinę). Najczęściej mimo występowania objawów, możliwe jest dalsze podawanie leku. Jednakże, w pewnych przypadkach lekarz może uznać, że nie należy więcej stosować leku Remicade.

Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości zwiększa się jeśli lek podaje się po przerwie dłuższej niż 16 tygodni. Dlatego nie zaleca się ponownego stosowania leku po przerwie wynoszącej więcej niż 16 tygodni.

Reakcje uczuleniowe mogą wystąpić do 12 dni po podaniu infuzji. Reakcje te mogą być poważne. Objawami są tkliwość lub ból mięśni, wysypka, gorączka, bóle stawów i zuchwy, obrzęk dłoni i twarzy, trudności w połykaniu, swędzenie, ból gardła i (lub) bóle głowy. Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Częściej mogą występować zakażenia. Ważne jest poinformowanie lekarza o wszelkich objawach zakażenia np.: gorączce, złym samopoczuciu, zranieniach lub problemach z zębami.

Należy poinformować lekarza prowadzącego jeśli z przetok sączy się ropa.

Ponieważ u pacjentów leczonych lekiem Remicade obserwowano przypadki gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania leku Remicade będą wykonane badania w celu wykluczenia gruźlicy. Do badań tych należy również wywiad. Bardzo ważne jest poinformowanie lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskim kontakcie z osobą chorą na gruźlicę. Ponadto będzie wykonany skórny test gruźliczy i prześwietlenie klatki piersiowej. Lekarz prowadzący musi odnotować wykonanie tych badań w Karcie Specjalnych Ostrzeżeń.

Jeśli wystąpią objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, utrata masy ciała, apatia, gorączka) lub jakiegokolwiek inne zakażenie w czasie leczenia należy natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego.

Jeśli pacjent był ostatnio szczepiony lub będzie poddany planowanemu szczepieniu powinien o tym poinformować lekarza prowadzącego.

W razie planowanej operacji lub zabiegu stomatologicznego należy poinformować lekarza lub stomatologa o leczeniu lekiem Remicade.

W przypadku umiarkowanej niewydolności serca, w trakcie leczenia lekiem Remicade, stan wydolności serca musi być bardzo uważnie monitorowany przez lekarza. W razie wystąpienia nowych lub pogorszenia istniejących objawów niewydolności serca (np.: duszności lub obrzęk stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

W rzadkich przypadkach mogą pojawić się objawy i oznaki choroby zwanej toczeniem (utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów i znużenie). Jeśli pojawią się te objawy należy skontaktować się z lekarzem.

Ciąża

Leku Remicade nie podaje się kobietom w ciąży.

W czasie stosowania leku należy unikać zajścia w ciążę przez zastosowanie odpowiedniej antykoncepcji w okresie leczenia i co najmniej 6 miesięcy po wykonaniu ostatniej infuzji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy infliksymab wydziela się do mleka ludzkiego. Matki karmiące muszą przerwać karmienie piersią po zastosowaniu leku Remicade. Przed rozpoczęciem karmienia piersią musi upłynąć co najmniej 6 miesięcy od wykonania ostatniej infuzji.

Specjalne grupy pacjentów

Nie badano stosowania leku Remicade u dzieci w wieku 0-17 lat z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub chorobą Crohna. Dopóki nie będą dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności należy unikać takiego leczenia.

Nie wykonano specjalnych badań z lekiem Remicade u osób w podeszłym wieku lub pacjentów z chorobą wątroby lub nerek.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn:

Nie wiadomo czy Remicade wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn. Nie wolno kierować pojazdami ani obsługiwać maszyn, jeśli leczenie lekiem Remicade wywołuje zmęczenie lub senność.

Stosowanie innych leków:

Z reguły pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, chorobą Crohna lub zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa przyjmują liczne leki stosowane w leczeniu tych chorób, takie jak

metotreksat, azatiopryna lub 6-merkaptopuryna. Leki te mogą również powodować działania niepożądane.

Należy poinformować lekarza o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty.

Jeśli wystąpią dodatkowe działania uboczne lub jakiegokolwiek nowe objawy należy o tym poinformować lekarza prowadzącego.

3. JAK STOSOWAĆ REMICADE

Remicade jest dostępny w postaci proszku do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji. Znaczy to, że przed podaniem jest najpierw rozpuszczany w wodzie do wstrzykiwań. Powstały roztwór jest następnie rozcieńczany 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do infuzji.

Remicade dostępny jest w opakowaniach po 1 lub 2, lub 3 fiołki, ale nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie. Każda fiołka (szklana butelka) leku Remicade zawiera 100 mg substancji czynnej infliksymabu.

Remicade jest podawany dożylnie, zwykle do żyły ręki przez okres co najmniej 2 godzin w ośrodku lekarskim. Pacjent pozostaje pod opieką lekarza w czasie otrzymywania dawki leku Remicade i od 1 do 2 godzin po zakończeniu infuzji.

W zależności od choroby i odpowiedzi na leczenie lekarz prowadzący określi indywidualną dawkę i odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami. Może to obejmować dodatkowe dawki w 2 i 6 tygodniu po podaniu pierwszej dawki. Leczenie może być także prowadzone dłużej. Całkowita ilość infliksymabu podawana pacjentowi jest określana na podstawie zalecanej dawki i masy ciała pacjenta. Lekarz określi jakie inne leki muszą być stosowane podczas leczenia lekiem Remicade.

Reumatoidalne zapalenie stawów:

Zalecaną dawką są 3 mg infliksymabu na każdy kg masy ciała.

Choroba Crohna:

Zalecaną dawką w ciężkiej, aktywnej postaci choroby Crohna jest 5 mg infliksymabu na każdy kg masy ciała.

Zalecaną dawką, stosowaną w celu zamknięcia przetok jelitowo-skrónych, jest 5 mg infliksymabu na każdy kg masy ciała.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa:

Zalecaną dawką jest 5 mg infliksymabu na każdy kg masy ciała.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Remicade może powodować działania niepożądane. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany przebieg. Jednakże niektóre z nich mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą wystąpić w okresie do 6 miesięcy po wykonaniu ostatniej infuzji.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- ból lub tkliwość w klatce piersiowej, mięśniach, stawach lub zuchwie
- obrzęk dłoni, stóp, kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła, który może powodować utrudnianie w połykaniu lub oddychaniu
- pokrzywka lub inne objawy reakcji uczuleniowej (alergii)
- gorączka
- wysypka

- świąd
- duszność wysiłkowa lub spoczynkowa lub obrzęk stóp.

Należy jak najszybciej poinformować lekarza, jeśli wystąpią następujące objawy:

- objawy infekcji
- trudności z oddychaniem i suchy kaszel
- trudności z oddawaniem moczu
- zmiany rytmu serca, na przykład przyspieszone bicie serca
- uczucie pustki w głowie
- uczucie zmęczenia
- chrypka
- kaszel
- bóle głowy
- mrowienie
- drętwienie
- widzenie podwójne lub inne problemy związane z oczami
- osłabienie nóg i ramion.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej objawów ubocznych, które były obserwowane po podaniu leku Remicade.

Często: bóle głowy, zawroty głowy, nudności, objawy brzuszne, reakcje alergiczne, wysypka, pokrzywka, zakażenia wirusowe (np. opryszczka), zakażenia oddechowe (katar, zakażenia zatok, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc).

Niezbyt często: depresja, pobudzenie, zaburzenia snu, zaburzenia gojenia ran, zakażenia bakteryjne (np. gruźlica, zakażenia dróg moczowych, głębokie zakażenia skóry, posocznica), zakażenia grzybicze, astma, zaburzenia czynności wątroby, mała liczba komórek krwi, w tym niedokrwistość, pogorszenie chorób demielinizacyjnych, uaktywnienie chorób z autoagresji (toczeń rumieniowaty uogólniony, toczeń), pogorszenie niewydolności serca, utrata włosów, krwawienia, reakcje anafilaktyczne, reakcje w miejscu podania.

Rzadko: Krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacja, niewydolność krążenia, stwardnienie rozsiane.

Lekarz może również zalecić wykonanie badań określających czynność wątroby i (lub) wskaźników krwi.

Jeśli pojawią się jakiegokolwiek objawy nie wymienione w ulotce, należy poinformować lekarza.

5. PRZECHOWYWANIE LEKU REMICADE

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować leku Remicade po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i kartonowym pudełku.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Po rozcieńczeniu roztwór gotowy do infuzji jest stabilny przez 24 godziny w temperaturze pokojowej (25°C). Jednakże z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się, aby lek był zużyty jak najszybciej. Infuzja powinna rozpocząć się w ciągu 3 godzin po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu. Roztwór do infuzji leku Remicade może być zużyty w ciągu 24 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C, a rozpuszczenie i rozcieńczenie odbyło się w aseptycznych warunkach.

Nie stosować leku Remicade, jeśli zauważy się wytrącenie osadu, przebarwienia roztworu lub obecność jakichkolwiek stałych cząstek.

6. INNE INFORMACJE

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

73, rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Hvedemarken 12
DK-3520 Farum
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμπος
Τηλ.: +30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix - Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: +44-(0)1707 363 636

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél: + 32-(0)2 370 92 11

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta

168 Christopher Street
Valletta VLT02 Malta
Tel: + 356 21 23 21 75

Nederland

Maarssebroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)30 240 88 88

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

ul. Migdałowa 4
PL-02-796 Warszawa
Tel: + 48-(0)22 645 11 20

Portugal

Rua Agualva dos Açores, nº 16
2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel. + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel.: + 421 (2) 5920 2712

Italia

Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Vāgnera iela 13
LV-1050 Rīga
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Šeimyniškių g. 1A
LT-09312 Vilnius
Tel. + 370 52 638 446

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20 7570 300

Sverige

Box 27190
S-102 52 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1707 363 636

Data zatwierdzenia ulotki:

INSTRUKCJA WŁAŚCIWEGO UŻYCIA DLA FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO

Instrukcja użycia i przygotowania – rozpuszczenie, rozcieńczenie i podanie

1. Należy obliczyć dawkę i konieczną liczbę fiolek leku Remicade. Każda fiołka leku Remicade zawiera 100 mg infliksymabu. Należy określić całkowitą potrzebną objętość rozpuszczonego leku Remicade.
2. W warunkach aseptycznych rozpuścić zawartość każdej fiołki w 10 ml wody do wstrzykiwań, używając strzykawki wyposażonej w igłę o rozmiarze 21 (0,8 mm) lub mniejszą. Usunąć kapturek z fiołki i przetrzeć wierzch wacikiem zwilżonym 70% alkoholem. Igłę strzykawki wprowadzić przez środek gumowego korka do wnętrza fiołki i skierować strumień wody do wstrzykiwań na ściankę fiołki. Nie używać fiołki, jeśli nie ma w niej próżni. Delikatnie wzruszyć roztwór przez obracanie fiołką, aby rozpuścić liofilizowany proszek. Unikać długiego i energicznego poruszania fiołką. **NIE WSTRZAŚAĆ FIOŁKI.** 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 leku Remicade rozcieńczyć do objętości 250 ml w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do infuzji. Można to uzyskać przez pobranie z butelki lub worka zawierającego 250 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do infuzji objętości równej objętości rozpuszczonego leku Remicade. Całą objętość rozpuszczonego leku Remicade należy powoli dodać do butelki lub worka do infuzji o pojemności 250 ml. Delikatnie wymieszać.
4. Roztwór do infuzji podawać przez okres nie krótszy niż 2 godziny (z szybkością nie większą niż 2 ml/min). Należy zastosować zestaw do infuzji posiadający jałowy, apyrogenny filtr wiążący niskocząsteczkowe białka (wielkość porów 1,2 mikrometra lub mniej). Lek nie zawiera środków konserwujących, a zatem zaleca się rozpoczęcie podawania roztworu do infuzji jak najszybciej, w ciągu 3 godzin po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu. Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu w warunkach aseptycznych roztwór leku Remicade może być zużyty w ciągu 24 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C. Nie należy przechowywać nie zużytej porcji roztworu do ponownego zastosowania.
5. Nie wykonano badań fizycznych i biochemicznych niezgodności, w celu oceny stosowania leku Remicade z innymi środkami. Nie należy prowadzić infuzji leku Remicade równocześnie z innymi środkami w tym samym zestawie do infuzji dożylnych.
6. Leki przeznaczone do podania pozajelitowego powinny być przed podaniem skontrolowane wizualnie w celu wykrycia obecności cząstek lub przebarwienia. Roztworu nie wolno używać w przypadku stwierdzenia widocznych, nieprzejrzystych cząstek, odbarwienia roztworu lub występowania ciał obcych.
7. Całość nieużytego roztworu należy wyrzucić.